

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
TCBC - RJ

ASSISTENTE DE PUBLICAÇÕES

MARIA RUTH MONTEIRO

JORNALISTA RESPONSÁVEL

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

CONSELHO DE REVISORES

ABRAO RAPOPORT – ECBC-SP- HOSPHEL- SP-BR

ADAMASTOR HUMBERTO PEREIRA- TCBC-RS- UFRS-BR

ADEMAR LOPES – TCBC-SP – UMG-SP-BR

ALBERTO GOLDENBERG – TCBC-SP- UNIFESP- BR

ALBERTO SCHANAIDER – TCBC-RJ – UFRJ-BR

ALDO DA CUNHA MEDEIROS- TCBC-RN-UFRN-BR

ALESSANDRO BERSCH OSVALDT – TCBC-RS- UFRGS-BR

ÁLVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ – TCBC-PE -UFPE-BR

ANDY PETROIANU- TCBC-MG - UFMG-BR

ANGELITA HABR-GAMA – TCBC-SP- USP-BR

ANTONIO JOSÉ GONÇALVES – TCBC-SP - FCMSCSP-BR

ANTONIO NOCCHI KALIL – TCBC-RS - UFCSPA-BR

ANTONIO PEDRO FLORES AUGÉ - SP - FCMSCSP-BR

ARTHUR BELARMINO GARRIDO JUNIOR – TCBC-SP - USP-BR

AUGUSTO DIOGO FILHO – TCBC-MG- UFU-BR

CARLOS ALBERTO MALHEIROS- TCBC- SP-FCMSC-SP-BR

CLEBER DARIO KRUEL – TCBC-RS - UFRGS-BR

DAN LINETZKY WAITZBERG – TCBC-SP- USP-BR

DANILO NAGIB SALOMÃO PAULO – TCBC-ES- EMESCAM-BR

DIOGO FRANCO – TCBC-RJ- UFRJ-BR

DJALMA JOSE FAGUNDES – TCBC-SP- UNIFESP-BR

EDMUND CHADA BARACAT – TCBC – SP- UNIFESP-BR

EDNA FRASSON DE SOUZA MONTERO – TCBC-SP- UNIFESP-BR

EDUARDO CREMA – TCBC-MG- UFTM-UBERABA-MG-BR

FABIO BISCEGLI JATENE- TCBC-SP- USP-BR

FRANCISCO SÉRGIO PINHEIRO REGADAS-TCBC-CE-UFCE-BR

FERNANDO QUINTANILHA RIBEIRO – SP- FCMSC-SP-BR

GASPAR DE JESUS LOPES FILHO –TCBC-SP – UNIFESP

GUILHERME PINTO BRAVO NETO, TCBC-RJ- UFRJ-BR

GUSTAVO PEREIRA FRAGA – TCBC-SP- UNICAMP - BR

HAMILTON PETRY DE SOUZA – TCBC-RS- PUCRS-BR

IVAN CECCONELLO – TCBC-SP- USP-BR

JOÃO GILBERTO MAKSOUD- ECBC-SP- USP-BR

JOÃO GILBERTO MAKSOUD FILHO- USP-BR

JOAQUIM RIBEIRO FILHO – TCBC-RJ-UFRJ-BR

JOSÉ IVAN DE ANDRADE- TCBC-SP- FMRP- SP-BR

JOSÉ EDUARDO DE AGUILAR-NASCIMENTO – TCBC-MT- UFMG-BR

JOSÉ EDUARDO P. MONTEIRO DA CUNHA – ECBC-SP- USP-BR

JÚLIO CEZAR WIERDERKEHR- TCBC-PR- UFPR-BR

JÚLIO CEZAR UILI COELHO- TCBC-PR - UFPR-BR

LISIEUX EYER DE JESUS- TCBC-RJ- UFF-BR

LUCIANO ALVES FAVORITO- TCBC-RJ- UERJ-BR

LUIS CARLOS FEITOSA TAJRA- TCBC-PI- UFPI-BR

LUIZ CARLOS VON BAHTEN- TCBC-PR- UFPR-BR

LUÍS FELIPE DA SILVA, TCBC-RJ - UFRJ - BR

MANOEL XIMENES NETO- ECBC-DF - UNB-DF-BR

MANUEL DOMINGOS DA CRUZ GONÇALVES – TCBC-RJ- UFRJ-BR

MARIA DE LOURDES P. BIONDO SIMOES – TCBC-PR – PUCPR-BR

MARCEL C. C. MACHADO – TCBC-SP- USP-BR

MARCEL A. C. MACHADO – TCBC-SP- USP-BR

NELSON ADAMI ANDREOLLO – TCBC-SP - UNICAMP-SP-BR

NELSON FONTANA MARGARIDO – TCBC-SP - USP-BR

MAURO DE SOUZA LEITE PINHO – TCBC-SC - HOSPITAL

MUNICIPAL SÃO JOSÉ- SC-BR

ORLANDO JORGE MARTINS TORRES- TCBC-MA- UFMA - BR

OSVALDO MALAFAIA – TCBC-PR- UFPR-BR

OSMAR AVANZI – SP - FCMSC-SP-BR

PAULO FRANCISCO GUERREIRO CARDOSO – ACBC-RS-

FFCMPA-BR

PAULO GONÇALVES DE OLIVEIRA – TCBC-DF- UNB-DF-BR

PAULO LEITÃO DE VASCONCELOS – CE- UFC - BR

PAULO ROBERTO SAVASSI ROCHA – TCBC-MG- UFMG-BR

RAUL CUTAIT – TCBC-SP- USP-BR

RICHARD RICACHENEVSKY GURSKI – TCBC-RS- UFRGS-BR

RODRIGO ALTENFELDER SILVA – TCBC-SP- FCMSC-SP-BR

RUFFO DE FREITAS JÚNIOR- TCBC-GO- UFGO-BR

RUY GARCIA MARQUES – TCBC-RJ - UERJ –BR

RUI HADDAD – TCBC-RJ- UFRJ-BR

SÉRGIO MIES - TCBC-SP- USP- BR

SILVIA CRISTINE SOLDÁ- TCBC-SP- FCMSC-SP-BR

TALITA ROMERO FRANCO- ECBC-RJ- UFRJ-BR

WILLIAM ABRÃO SAAD- ECBC-SP- USP -BR

CONSULTORES NACIONAIS

ADIB DOMINGOS JATENE – ECBC-SP

ALCINO LÁZARO DA SILVA, ECBC-MG

ALUIZIO SOARES DE SOUZA RODRIGUES, ECBC-RJ

ANTONIO LUIZ DE MEDINA, TCBC-RJ

ANTONIO PELOSI DE MOURA LEITE, ECBC-SP

DARIO BIROLINI, ECBC-SP

FARES RAHAL, ECBC-SP

FERNANDO MANOEL PAES LEME, ECBC-RJ

FERNANDO LUIZ BARROSO, ECBC-RJ

ISAC JORGE FILHO, ECBC-SP

IVO H. J. CAMPOS PITANGUY, TCBC-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



Tel.: (21) 3116-8300
E-mail: medline@medlineeditora.com.br

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



Scielo Electronic Library Online



Ministério
da Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



O momento do Cirurgião Geral

The timing of the Surgeon General

TCBC ARMANDO DE OLIVEIRA E SILVA
Presidente do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

Em 1996 no Vol. XXIII – nº 1 desta revista, o ECBC e Ex-Presidente do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Orlando Marques Vieira, já se manifestava através do Editorial “Cirurgião Geral ao final do Século XX” quanto ao destino sombrio que estava sendo traçado para a Cirurgia Geral.

No momento, entendo que o Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC) tem uma grande responsabilidade no assunto, cabendo a ele criar novas áreas de interesse no sentido de revigorar a posição do cirurgião geral.

A Cirurgia Geral nestes 16 anos que se passaram desde a publicação do Editorial citado, tornou-se cada vez menos atrativa aos novos cirurgiões. A explicação para isso passa por uma série de dificuldades que foram se somando, tomando a formação do cirurgião geral cada vez mais difícil e complexa.

A exigência de mais tempo de treinamento devido à pluralidade de técnicas e procedimentos envolvidos na sua formação e a dificuldade cada vez maior de adaptação aos novos modelos de aprendizado são alguns dos fatores que podem ter contribuído para o êxodo da especialidade.

A Residência Médica em Cirurgia, devido à forma como atualmente está desenhada, promove uma formação insuficiente ao recém-formado. No momento, passa a ser vista por alguns, como sendo apenas um pré-requisito para o acesso a uma Residência em outra especialidade.

A maioria dos Serviços de Cirurgia Geral credenciados pela Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM) dispõe apenas de dois anos para treinar um cirurgião geral, sendo o primeiro ano quase que totalmente ocupado com rodízios inoperantes em outras especialidades.

Alguns serviços têm direito a mais um ano para participação em videocirurgia e trauma, áreas consideradas como de atuação. É muito pouco para formar um cirurgião geral.

Somam-se a estas dificuldades a necessidade do residente procurar complementar o seu aprendizado com alternativas paralelas de prática cirúrgica que, na maioria das vezes, são insuficientes e inapropriadas devido à precariedade de orientação.

A previsão quanto a uma remuneração futura pouco expressiva é também um fator a ser considerado e que, sem dúvida, influi na procura por uma especialidade com perspectivas de retomo econômico maior e mais rápido.

O Colégio Brasileiro de Cirurgiões, apreensivo em relação a esta realidade e preocupado com a formação do cirurgião geral, criou em 1992 e em 2011 duas novas categorias de membros: os Aspirantes e os Acadêmicos.

Dentre várias justificativas usadas para inserir estas duas novas categorias, uma foi a de criar uma forma capaz de mostrar aos futuros e aos novos médicos (residentes e acadêmicos de medicina) as diversas ações do Colégio na valorização da Cirurgia Geral como especialidade.

A procura por estas novas categorias tem correspondido às nossas expectativas, o que é muito salutar para o CBC, que renova o seu quadro de membros e cria um incentivo a mais pela procura da especialidade.

Além dos mecanismos existentes de aprendizado e de complemento à formação médica obtida na graduação, o Colégio também dá a estes novos membros a oportunidade de obterem o Título de Especialista em Cirurgia Geral. O Colégio é uma instituição autorizada pela Associação Médica Brasileira para a aplicação do concurso específico.

O CBC, no momento, consegue ter uma participação bastante expressiva junto à Residência Médica em Cirurgia Geral. O fato de poder influir na criação de novas alternativas capazes de conduzir a uma orientação mais objetiva e consistente na formação do cirurgião geral sempre foi um dos objetivos da instituição.

A geração de meios capazes de proporcionar conhecimentos necessários ao seu associado para que possa exercer a especialidade com segurança sempre foi e continuará a ser uma prioridade de suas metas de ação. Para isto dispõe de várias Comissões capazes de apoiar na implantação e no continuidade de diversas ações definidas pelo Diretório Nacional.

Uma delas, a Comissão de Residência Médica, composta por pessoas interessadas e atuantes na área, conseguiu com que obtivéssemos dois importantes avanços na relação entre o CBC e a CNRM. Um ao ter vários de seus membros envolvidos com a avaliação e controle nacional dos Serviços com Residência Médica em Cirurgia Geral e o outro em participar da elaboração das novas matrizes didáticas para atualização dos programas vigentes.

A participação do Colégio nesses projetos deverá trazer perspectivas de melhores momentos para a Residência em Cirurgia Geral no Brasil e, conseqüentemente, para os futuros cirurgiões gerais.

Para que isto aconteça e possamos ter uma participação mais ativa e determinada para podermos colocar

os nossos sonhos em prol de uma Residência em Cirurgia Geral mais consistente é necessária e imprescindível a participação proativa do maior número possível de membros do CBC.

O fato de pertencermos a uma instituição impar no cumprimento de normas estatutárias e regimentais nos permite ter mecanismos de orientação de conduta uniformes, que são capazes de legitimar as nossas propostas de forma inigualável, o que facilita influenciar em mudanças e benefícios para a Cirurgia Geral no nosso país.

Esperamos poder exercer com o máximo de agilidade, presteza e firmeza todas as formas capazes de melhorar as condições do cirurgião brasileiro tanto na orientação da sua formação como na sua qualificação, mas para que isto aconteça, é necessário que mantenhamos o nosso foco de ação sempre voltado para o coletivo, priorizando ações que façam reacender o interesse pela Cirurgia Geral, fator imprescindível para a prestação de um atendimento adequado à população de um país como o nosso.

Ingestão de glutamina e maltodextrina duas horas no pré-operatório imediato melhora a sensibilidade à insulina pós-operatória: estudo aleatório, duplo-cego e controlado

Ingestion of glutamine and maltodextrin two hours preoperatively improves insulin sensitivity after surgery: a randomized, double blind, controlled trial

DIANA BORGES DOCK-NASCIMENTO¹; JOSE EDUARDO DE AGUILAR-NASCIMENTO, TCBC-MT²; DAN LINETZKY WAITZBERG, TCBC-SP³

RESUMO

Objetivo: investigar se a abreviação do jejum pré-operatório com uma bebida contendo glutamina e dextrinomaltose melhora a resposta orgânica ao trauma cirúrgico. **Métodos:** trinta e seis pacientes adultas, (18-62 anos) candidatas à colecistectomia videolaparoscópica eletiva foram aleatoriamente divididas em três grupos: grupo jejum convencional (grupo Jejum), ou em dois grupos para receber duas dietas diferentes, oito horas (400ml) e duas horas antes da indução anestésica (200ml): grupo carboidrato (12,5% de dextrinomaltose) e glutamina (12,5% de dextrinomaltose e, respectivamente, 40 e 10g de glutamina). As amostras de sangue foram coletadas no período pré e pós-operatório. **Resultados:** vinte e oito pacientes completaram o estudo. Nenhuma complicação pulmonar ocorreu durante o estudo. O volume residual gástrico foi similar entre os grupos ($p=0,95$). No pós-operatório, todas as pacientes do grupo jejum apresentaram glicemia anormal ($>110\text{mg/dl}$), sendo essa anormalidade 50% para o grupo CHO ($p=0,14$) e, apenas, 22,2% para o grupo GLN ($p=0,01$). No pós-operatório, todas as pacientes que abreviaram o jejum (grupo CHO + GLN) apresentaram insulinemia normal, contrastando com 66,7% no grupo jejum ($p=0,02$). A sensibilidade anormal à insulina subiu no pós-operatório de 32,1% para 46,4% dos casos ($p=0,24$). A sensibilidade anormal à insulina, no pós-operatório, ocorreu em apenas 11,1% das pacientes do grupo GLN comparado com 55,5% do grupo jejum ($p=0,02$). **Conclusão:** a abreviação do jejum pré-operatório para duas horas com glutamina e dextrinomaltose melhora a sensibilidade à insulina de pacientes submetidas à colecistectomia videolaparoscópica eletiva.

Descritores: Jejum. Glutamina. Carboidratos. Cuidados pré-operatórios. Insulina.

INTRODUÇÃO

As últimas décadas têm testemunhado esforços para adequar condutas perioperatórias tradicionais aos resultados obtidos por investigações de alta qualidade metodológica. Paradigmas como o uso de sonda nasogástrica, preparo de cólon, fluídos intravenosos e nutrição oral tardia têm sido desafiados e modificados. Este também é o caso do jejum pré-operatório¹⁻⁶.

Operações eletivas, rotineiramente, mantêm o paciente em jejum noturno, de “nada pela boca”, por seis a oito horas até o momento da indução anestésica. Seu objetivo foi prevenir complicações pulmonares associadas a vômitos e a bronco aspiração do conteúdo gástrico para árvore brônquica, conhecido como Síndrome de Mendelson⁷.

Com o advento da medicina baseada em evidência, estudos prospectivos e randomizados com grau de evi-

dência “A” mostraram, repetidamente, que reduzir o tempo de jejum pré-operatório para apenas duas horas, com a ingestão de líquidos claros com carboidratos (CHO), não resulta em aumento do risco de bronco aspiração do conteúdo gástrico associado à anestesia⁸⁻¹⁰. O jejum pré-operatório adiciona um estresse metabólico ao trauma cirúrgico e contribui para a piora da resistência periférica à insulina que é proporcional à magnitude do trauma cirúrgico¹¹.

A queda da sensibilidade da insulina, no período pós-operatório, ocorre por consequência da intervenção cirúrgica e do jejum prolongado no pré-operatório. E isso pode resultar em hiperglicemia, aumento do tempo de internação, de complicações infecciosas, morbidade e mortalidade¹².

Não existe mais base científica que sustente a conduta do jejum pré-operatório de “nada pela boca” para pacientes candidatas a operações eletivas até o momento da indução anestésica¹⁻¹⁰.

Trabalho realizado na Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

1. Professora Doutora da Faculdade de Nutrição (FANUT) da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) do Departamento de Alimentos e Nutrição – MT-BR; 2. Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) do Departamento de Clínica Cirúrgica da área de cirurgia; 3. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

A ingestão de bebida com carboidrato, no pré-operatório imediato, está associada à melhora da sensibilidade à insulina, que, por sua vez, melhora a resposta metabólica ao trauma cirúrgico, reduz o tempo de internação e pode resultar em benefícios clínicos como diminuição de náuseas, vômitos, fome, sede, ansiedade, como também pode acelerar a recuperação pós-operatória¹⁻¹⁶.

Com as vantagens da abreviação do jejum pré-operatório para duas horas, surgiu o interesse em associarmos um imunofarmacomodulador, a glutamina (gln), à fórmula, contendo 12,5% de dextrinomaltose.

O uso de gln em pacientes cirúrgicos está associado à diminuição da taxa de complicações infecciosas no pós-operatório, do tempo de internação e, além disso, pode melhorar o balanço nitrogenado^{17,18}.

Em particular, a gln, atenua a resistência à insulina¹⁹, melhora sua sensibilidade periférica com consequente redução da hiperglicemia, favorece maior disponibilidade de glicose²⁰ e, ainda, estimula diretamente a produção de insulina pelas células beta do pâncreas²¹.

Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da abreviação do jejum pré-operatório, para duas horas, sobre a sensibilidade à insulina, com a ingestão de fórmula líquida, contendo dextrinomaltose e glutamina em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica eletiva.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, aleatório, controlado e duplo cego, realizado com 43 pacientes adultos. Os dados foram coletados entre outubro de 2008 e outubro de 2010. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Muller, em Cuiabá – MT (nº0468/09) e todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Participaram do estudo as pacientes que preencheram os seguintes critérios de inclusão: sexo feminino, idade entre 18 a 65 anos, apresentar diagnóstico de colecistopatia crônica calculosa e ser candidata à colecistectomia videolaparoscópica eletiva, apresentar índice de massa corporal (IMC; kg/m²) entre e" 18 e d" 29,9kg/m² e possuir escore ASA (*American Society of Anesthesiologist*) I e II. Foram excluídas as pacientes que não aderiram ao protocolo em qualquer fase do estudo e que apresentaram: no ato operatório, colecistite aguda ou colangite, necessidade de intervenção cirúrgica adicional, tempo de operação superior a duas horas, diagnóstico de diabetes *melitus* (glicemia de jejum >110mg/dl), doença do refluxo gastroesofágico, comprovado pela endoscopia e gastroparesia ou uso rotineiro de prócinético.

O protocolo de intervenção nutricional contemplou três grupos de estudo: grupo jejum (Jejum), grupo carboidrato (CHO) e glutamina (GLN). Para o grupo Jejum, foi adotada a rotina de jejum convencional de oito horas

na noite anterior à operação. O grupo CHO recebeu uma fórmula líquida, contendo 12,5% de dextrinomaltose, (NidexÒ, Nestlé, São Paulo, Brasil) sendo, respectivamente, 50g na tomada 1 (T1) e 25g na tomada 2 (T2); o grupo GLN recebeu a dextrinomaltose, 50g (T1) e 25g (T2) adicionadas de 40g (T1) e 10g (T2) de gln livre (Resource glutamin Ò, Nestlé, São Paulo, Brasil). As pacientes aptas a participarem do estudo foram orientadas pela secretária (esta já pode orientar paciente, não é mais o médico?), por meio de um receituário impresso explicativo, em relação aos horários de diluição e ingestão do conteúdo dos frascos. A primeira tomada de 400ml (T1) ocorreu às 23 horas (oito horas antes da indução anestésica) e a segunda tomada de 200ml (T2) ocorreu às cinco horas da manhã (duas horas antes da indução anestésica). Dez horas após a intervenção cirúrgica, todas as pacientes receberam uma dieta líquida (sopa liquidificada, suco, gelatina, água).

Conforme protocolo perioperatório e de anestesia, as pacientes foram orientadas a acordar às 04h30min da manhã e seguir os procedimentos descritos no receituário previamente entregue pela secretária. Todas as pacientes seriam operadas por uma mesma equipe de cirurgiões e anestesistas às sete horas. Optou-se pela anestesia geral do tipo balanceada (alfentanil, 300mg/kg; propofol, 2,5mg/kg e atracúrio, 0,5mg/kg e manutenção com sevoflurane 5%) sem bloqueio epidural. Durante o ato anestésico, foi infundido por veia periférica apenas solução salina 0,9% e/ou solução de Ringer simples. Todas as pacientes receberam uma dose de 1,0g de cefazolina ou de cefalotina na indução anestésica. Nos primeiros minutos que se seguiu a entubação oro traqueal, foi introduzida uma sonda nasogástrica (SNG) de 20F para aspirar e determinar o volume residual gástrico (VRG). A aspiração do VRG foi realizada pelo anestesista com auxílio de uma seringa de 20ml. A localização da SNG foi avaliada pela ausculta com estetoscópio posicionado na região do epigástrico seguido da injeção de 10 a 20cc de ar. Após o posicionamento gástrico da SNG, o VRG foi aspirado, medido e anotado. No período pós-operatório, foi prescrito cefazolina 2,0g, dexametasona 10mg, cetoprofeno 100mg, dipirona 2,0g e não foram prescritos antieméticos de rotina (nos casos de risco, em virtude do aumento de náuseas e vômitos, foram prescritos droperidol 0,5-1,0mg ou metoclopramida 10mg).

A variável de resultado principal foi à sensibilidade à insulina calculada pelo teste Quicki (*quantitative insulin sensitivity check index*: $1 \div (\text{Log}_{10} \text{insulina} + \text{Log}_{10} \text{glicemia})^{22}$). Considerou-se sensibilidade à insulina normal, valores do teste Quicki superiores a 0,35. Dosagens da glicemia (mg/dl; método enzimático) e da insulina (IU/ml; método eletroquimioluminescência) foram realizadas para o cálculo do teste Quicki no período pré e no pós-operatório. As amostras de sangue foram coletadas em dois momentos distintos: imediatamente, antes da indução anestésica (período pré-operatório) e, na décima hora de pós-operatório, antes da liberação da dieta líquida via oral.

As pacientes foram orientadas a não ingerir qualquer alimento ou líquido antes da segunda coleta de sangue. Para a análise da glicemia sérica perioperatória, foi considerada glicemia normal valores abaixo de 110mg/dl. Para a insulina perioperatória, considerou-se insulina normal valores abaixo de 24,9U/ml. Foi também avaliado o VRG entre os três grupos estudados.

O tamanho da amostra foi calculado de acordo com estudos anteriores do nosso grupo^{23,24}. Estimou-se que um número mínimo de nove pacientes, por grupo, seria suficiente para encontrar redução de 60% da sensibilidade à insulínica calculada pelo Quicki com um poder de 70% (erro β) e erro alfa de 0,05%²⁵. O teste do qui-quadrado ou de Fisher foi utilizado para análise das variáveis categóricas. Todas as variáveis contínuas foram, inicialmente, analisadas pelo teste de Levene para averiguar a homogeneidade, seguida do teste de Kolmogorov-Smirnov para determinar a normalidade. Para dados contínuos, aplicou-se a ANOVA de medidas repetidas para avaliação em conjunto da diferença intragrupo e entre os grupos,

seguido do teste de Tukey, quando era significativa, para averiguar onde estava a diferença estatística. Estabeleceu-se um limite de significância estatística de 5% (pd"0,05). Os resultados foram expressos em média, seguidos do erro médio padrão (ERM) ou ainda da mediana e variação quando apropriados.

RESULTADOS

O fluxograma de inclusão, exclusão e aleatoriedade das pacientes estudadas está representado pela figura 1. Das 43 pacientes elegíveis, 15 foram excluídas e restaram 28 para as análises (grupo jejum n=9, grupo CHO n=10 e grupo glutamina n=9) com idade mediana de 42 (18-62) anos. Todas as pacientes incluídas no estudo ingeriram todo o volume das fórmulas líquidas prescritas, exceto o grupo jejum, o qual permaneceu em jejum convencional pré-operatório. No presente estudo, não houve nenhum evento de aspiração ou regurgitação do conteúdo gástrico

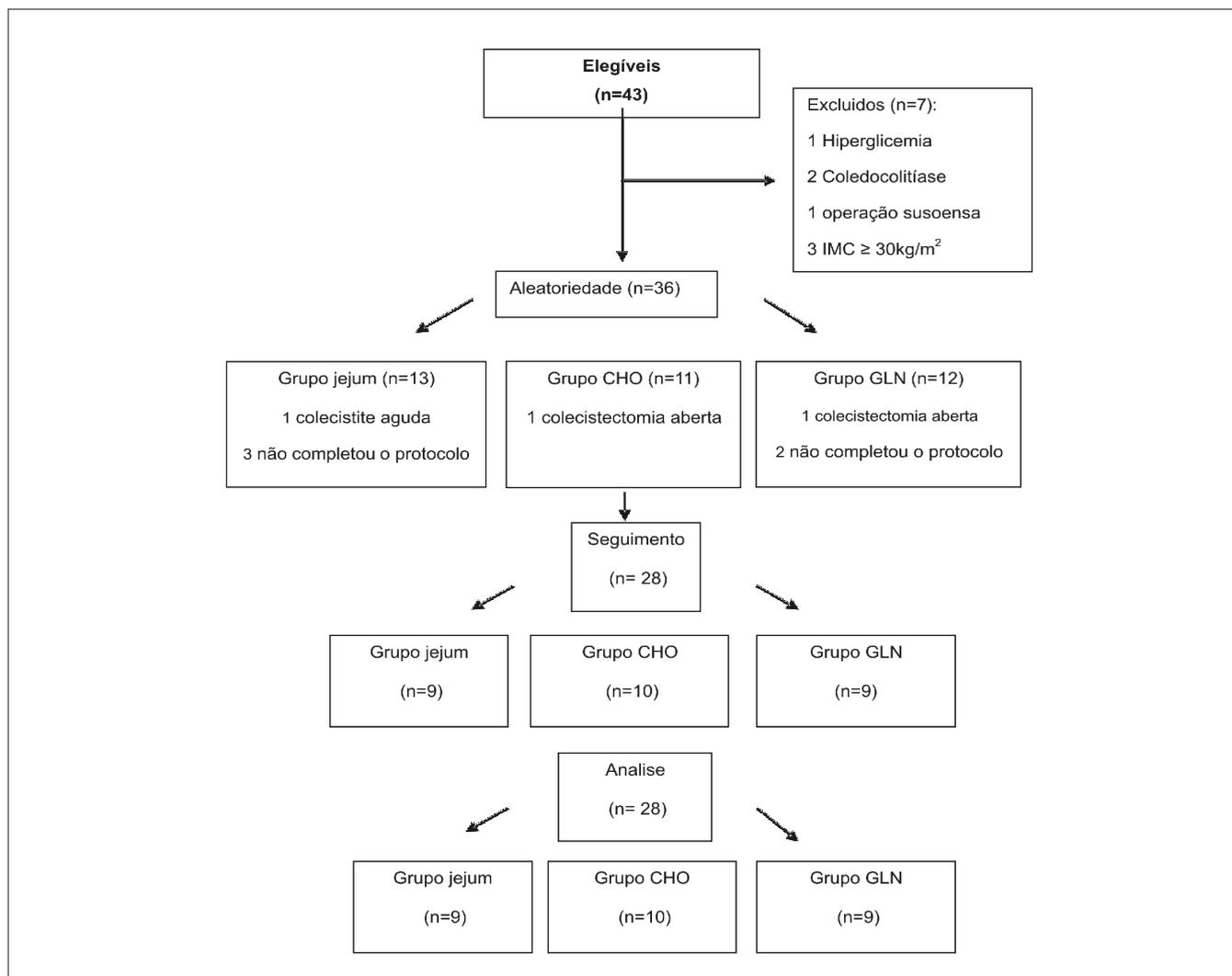


Figura 1 - Fluxograma da inclusão, exclusão e aleatoriedade das pacientes estudadas.

manifesto por sinais e sintomas clínicos durante a indução anestésica, ou em qualquer outro momento do estudo. Também não houve nenhum óbito ou complicação pós-operatória. Todas as pacientes receberam alta hospitalar 12 ou 24 horas após a operação.

A mediana do volume residual gástrico (VRG) foi 6ml e variou entre zero e 20ml. A comparação entre os três grupos estudados apresentou valores de VRG não diferentes ($p=0,95$) entre o grupo Jejum (mediana= 3,0ml [0-20]), CHO (mediana= 7,0 [0-10]) e GLN (mediana= 5ml [0-15]). Os resultados do VRG estão representados pela figura 2.

Como premissa de inclusão no estudo, todas as pacientes ($n=28$) apresentavam glicemia normal na consulta ambulatorial que antecedia a operação. Na dosagem aferida na indução anestésica os valores de glicemia per-

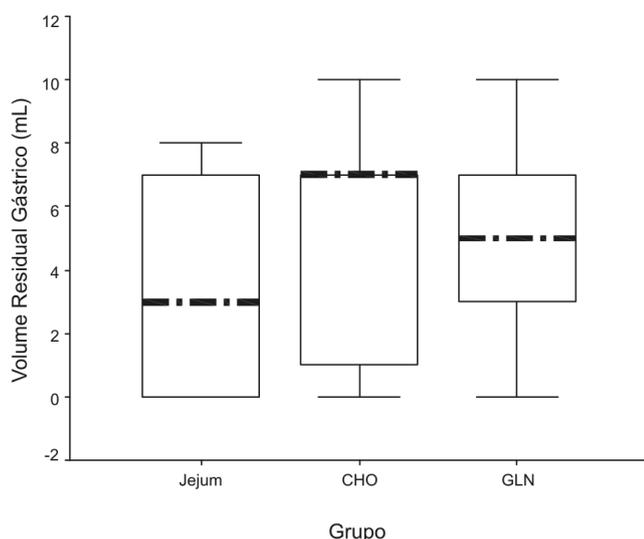


Figura 2 - Distribuição do volume residual gástrico nos três grupos de pacientes estudados. Dados representam a mediana, o intervalo interquartil e a variação. Teste estatístico ANOVA de uma via seguido pelo teste de Tukey ($p=0,95$).

maneceram inalterados e, portanto, nenhum caso acima de 110mg/dl (Tabela 1). Entretanto, após dez horas de pós-operatório de colecistectomia videolaparoscópica, 53,6% ($n=15$) passaram a apresentar glicemia acima de 110mg/dl. Na comparação entre grupos, todas as pacientes do grupo jejum apresentaram glicemia anormal (>110 mg/dl), sendo essa anormalidade em 50% para o grupo CHO ($p=0,14$) e, apenas, 22,2% no grupo GLN ($p=0,01$).

Não houve casos de insulina sérica elevada no grupo GLN nas duas coletas de sangue. Na indução anestésica, apenas um caso no grupo jejum e dois casos no grupo CHO apresentavam insulinemia elevada ($p>0,05$). No pós-operatório, todas as pacientes que receberam a bebida duas horas antes da indução anestésica (grupo CHO + grupo GLN) apresentaram insulinemia normal ($<24,9$ U/ml), enquanto que 33,3% ($n=3$) dos casos operados em jejum convencional apresentaram elevação da insulina sérica ($p=0,02$). Na comparação entre os três grupos, não houve diferença estatística.

No pré-operatório, 32,1% ($n=9$) das pacientes apresentou sensibilidade anormal à insulina (três no grupo jejum, cinco no grupo CHO e um no grupo GLN, $p=0,19$). Com dez horas de pós-operatório, houve um aumento não significativo do grupo de pacientes com sensibilidade anormal da insulina (46,4% dos casos; $p=0,24$). Entretanto, quando se comparou a frequência de casos com sensibilidade anormal à insulina, medida pelo teste Quicki, verificou-se que o grupo GLN apresentou apenas um (11,1%) caso com sensibilidade anormal, enquanto que o grupo jejum apresentou cinco casos (55,5%) ($p=0,02$) (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O presente trabalho mostrou que a ingestão de fórmula líquida com 12,5% de dextrinomaltose, enriquecida com glutamina(gln), foi capaz de atenuar a resposta orgâ-

Tabela 1 - Comparação das médias e erro padrão médio das variáveis bioquímicas e sensibilidade à insulina determinada pelo teste Quicki na indução anestésica e no pós-operatório dos três grupos estudados.

Variáveis	Grupo						P (intra-grupo)
	Jejum		CHO		GLN		
	Pré-op	Pós-op	Pré-op	Pós-op	Pré-op	Pós-op	
Glicose (mg/dL)	81 ± 2	119 ± 4	76,5 ± 4	108 ± 7	77,1 ± 4	96,3 ± 7	< 0,01
Insulina (IU/mL)	12,0 ± 3,2	13,0 ± 3,6	18,6 ± 5,3	8,6 ± 1,4	8,0 ± 0,8	6,5 ± 0,7	0,08
Teste Quicki	0,35 ± 0,02	0,33 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,36 ± 0,04	0,36 ± 0,05	0,55

Teste ANOVA de medidas repetidas. $P > 0,05$ em todas as comparações entre grupos.

CHO: grupo carboidrato

GLN: grupo glutamina

Pré-op: pré-operatório

Pós-op: pós-operatório

Teste Quicki: quantitative insulin sensitivity check index

Tabela 2 - Sensibilidade da insulina avaliada pelo teste Quicki nos três grupos estudados no período pós-operatório.

Grupo	Teste Quicki	
	Normal ($\geq 0,35$)N(%)	Anormal ($< 0,35$)N (%)
Jejum	4 (45,5)	5 (55,5)
CHO	7 (70)	3 (30)
GLN	8 (89,9)*	1 (11,1)

Teste Quicki: quantitative insulin sensitivity check index

CHO: grupo carboidrato

GLN: grupo glutamina

*, $p = 0.02$ vs. Grupo jejum

nica à colecistectomia videolaparoscópica eletiva. A relevância deste estudo consiste na adição de gln livre à fórmula líquida com dextrinomaltose, já consagrada, na literatura, para abreviação do jejum pré-operatório para duas horas.

A ingestão de fórmula com proteína ou gln associadas à dextrinomaltose não resulta em aumento do VRG, garantindo a segurança de sua ingestão até duas horas antes da indução anestésica^{26,27}. Nota-se, em nosso estudo, que o VRG não foi diferente para as pacientes que permaneceram em jejum convencional de oito horas e para as que a abreviaram o jejum pré-operatório com gln e dextrinomaltose e dextrinomaltose pura. No entanto, nosso estudo é limitado pela técnica de aspiração gástrica empregada para a medida do VRG. Atualmente, considera-se padrão ouro para essa medida, a avaliação do esvaziamento gástrico com marcadores radioisótopos²⁸ ou método de imagem, como a ressonância magnética²⁶.

Lobo *et al.* mostraram, por meio de ressonância magnética, que o esvaziamento gástrico para 300 a 400ml de bebida com 12,5% de dextrinomaltose ocorre em 120 minutos e, quando 15 gramas de gln e antioxidantes são acrescentados a essa fórmula, o esvaziamento ocorre em aproximadamente 180 minutos²⁶.

Vários estudos com grau de evidência "A" mostraram que o VRG gástrico, após uma hora de ingestão de líquidos, retorna ao seu valor basal (10-30ml)^{8-10,13,14}.

O risco de pneumonia aspirativa, vômitos ou regurgitação não aumenta, quando se compara pacientes que permanecem em jejum total na noite anterior à operação com pacientes que abreviam o jejum para duas horas antes da indução anestésica^{14,27,29}.

Desde o início dos estudos realizados com a abreviação do jejum, nenhuma morbidade ou evento adverso foi relatado. Isso é confirmado pela observação de mais de 2000 pacientes em estudos clínicos e mais de dois milhões de pacientes que já abreviaram o jejum na prática clínica³⁰.

Os resultados do nosso estudo indicam que a abreviação do jejum pré-operatório com água enriquecida com dextrinomaltose e glutamina é segura e está associada à redução da resposta orgânica ao trauma cirúrgico pela

melhora da sensibilidade à insulina avaliada pelo teste Quicki.

Em outro estudo do nosso grupo, realizado com pacientes submetidos a um protocolo de abreviação do jejum com a mesma fórmula contendo dextrinomaltose e gln, a resistência periférica à insulina aumentou, no período pós-operatório, apenas para as pacientes que permaneceram em jejum de "nada pela boca" quando comparada com o grupo CHO e GLN³¹. No presente estudo todas as pacientes em jejum convencional apresentaram glicemia anormal após 10 horas da colecistectomia e somente as pacientes que abreviaram o jejum com uma bebida enriquecida com dextrose ou glutamina associada não apresentaram insulinemia anormal.

A associação de gln, dextrinomaltose e antioxidantes pode interferir benéficamente na mudança plasmática mais fisiológica do metabolismo da glicose e da insulina devido ao aumento da produção de insulina e à melhora de sua sensibilidade³². A gln também pode modificar o metabolismo da glicose ao ser convertida em arginina com melhora da sensibilidade da insulina¹⁹ e aumento da secreção de insulina³³.

Nossos resultados mostraram que o jejum pré-operatório convencional reduziu a sensibilidade à insulina, mesmo após um procedimento minimamente invasivo, como videocolecistectomia eletiva. A sensibilidade da insulina reduz-se em 50%, mesmo nas colecistectomias não complicadas³⁴. Em pacientes submetidos ao transplante duplo de rim e pâncreas, o teste Quicki revelou ser um teste confiável para avaliar a sensibilidade à insulina quando comparado com o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico³⁵.

Assim os resultados do presente estudo contribuem com acréscimo de novas informações ao tratamento nutricional perioperatório, com abreviação do tempo de jejum pré-operatório para duas horas e com a inclusão de gln aos líquidos claros contendo dextrinomaltose.

A abreviação do jejum pré-operatório para duas horas, com a ingestão de fórmula líquida contendo glutamina e dextrinomaltose é segura e melhora a sensibilidade à insulina em pacientes submetidas à colecistectomia videolaparoscópica eletiva.

A B S T R A C T

Objective: To investigate whether the abbreviation of preoperative fasting with a drink containing glutamine and dextrinomaltose improves organic response to surgical trauma. **Methods:** Thirty-six female patients adult (18-62 years) candidates for elective laparoscopic cholecystectomy were randomly divided into three groups: conventional fasting (fasting group), and two groups receiving two different diets, eight hours (400ml) and two hours before induction of anesthesia (200ml): carbohydrate (CHO) group (12.5% dextrinomaltose) and the glutamine (GLN) group (12.5% dextrinomaltose and 40 and 10g of glutamine, respectively). Blood samples were collected pre and postoperatively. **Results:** Twenty-eight patients completed the study. No pulmonary complication occurred. Gastric residual volume was similar between groups ($p = 0.95$). Postoperatively, all patients from the fasting group had abnormal glucose ($> 110\text{mg/dl}$), this abnormality being of 50% when compared to the CHO group ($p = 0.14$), and of 22.2% when compared to the GLN group ($p = 0.01$). All patients who had the fasting period shortened (CHO + GLN) had normal postoperative insulin, contrasting with 66.7% in the fasted group ($p = 0.02$). The abnormal sensitivity to insulin postoperatively rose from 32.1% to 46.4% of cases ($p = 0.24$), and it occurred in only 11.1% of patients in GLN group when compared to 55.5% in the fasting group ($p = 0.02$). **Conclusion:** the abbreviation of preoperative fasting for two hours with dextrinomaltose and glutamine improves insulin sensitivity in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy.

Key words: Fasting. Glutamine. Carbohydrates. Preoperative care. Insulin.

REFERENCIAS

1. Gustafsson UO, Ljungqvist O. Perioperative nutritional management in digestive tract surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(5):504-9.
2. Ljungqvist O. ERAS - enhanced recovery after surgery. *J Visc Surg.* 2011;148(3):e157-9.
3. Aguilar-Nascimento JE, Bicudo-Salomão A, Caporossi C, Silva RM, Cardoso EA, Santos TP, et al. Abordagem multinodal em cirurgia colorretal sem preparo mecânico de cólon. *Rev Col Bras Cir.* 2009;36(3):204-9.
4. de Aguilar-Nascimento JE, Diniz BN, do Carmo AV, Silveira EA, Silva RM. Clinical benefits after the implementation of a protocol of restricted perioperative intravenous crystalloid fluids in major abdominal operations. *World J Surg.* 2009;33(5):925-30.
5. Bicudo-Salomão A, Meireles MB, Caporossi C, Crotti PLR, Aguilar-Nascimento JE. Impacto do projeto acerto na morbi-mortalidade pós-operatória em um hospital universitário. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(1):3-10.
6. Aguilar-Nascimento JE, Bicudo-Salomão A, Caporossi C, Silva RM, Cardoso EA, Santos TP. ACERTO pós-operatório: avaliação dos resultados da implantação de um protocolo multidisciplinar de cuidados peri-operatórios em cirurgia geral. *Rev Col Bras Cir.* 2006;33(3):181-8.
7. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 1946;52:191-205.
8. Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(4):E576-83.
9. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent preoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004423.
10. Svanfeldt M, Thorell A, Hausel J, Soop M, Rooyackers O, Nygren J, et al. Randomized clinical trial of the effect of preoperative oral carbohydrate treatment on postoperative whole-body protein and glucose kinetics. *Br J Surg.* 2007;94(11):1342-50.
11. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999;2(1):69-78.
12. Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(2):181-6.
13. Hausel J, Nygren J, Thorell A, Lagerkranser M, Ljungqvist O. Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 2005;92(4):415-21.
14. Faria MS, de Aguilar-Nascimento JE, Pimenta OS, Alvarenga LC Jr, Dock-Nascimento DB, Silhessarenko N. Preoperative fasting of 2 hours minimizes insulin resistance and organic response to trauma after video-cholecystectomy: a randomized, controlled, clinical trial. *World J Surg.* 2009;33(6):1158-64.
15. Aguilar-Nascimento JE, Salomão AB, Caporossi C, Diniz BN. Benefícios clínicos após a implementação de um protocolo multimodal perioperatório em pacientes idosos. *Arq gastroenterol.* 2010;47(2):178-83.
16. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2010;29(4):434-40.
17. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2006;12(46):7537-41.
18. Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S, et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16 Suppl 1:253-7.
19. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irlas JA, Robles A, et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1263-8.
20. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med.* 2006;34(3):598-604.
21. Li C, Buettger C, Kwagh J, Matter A, Daikhin Y, Nissim IB, et al. A signaling role of glutamine in insulin secretion. *J Biol Chem.* 2004;279(14):1393-401.
22. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative Insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2402-10.
23. de Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB, Varea EM, Yonamine F, Silva MR, Adler T. Ingestão de bebida com carboidrato duas horas antes da operação confere menor resistência periférica à insulina em pacientes colecistectomizados. *Rev Bras Med.* 2006;63:112.
24. Perrone F, da-Silva-Filho AC, Adôrno IF, Anabuki NT, Leal FS, Colombo T, et al. Effects of preoperative feeding with a whey protein plus carbohydrate drink on the acute phase response and insulin resistance. A randomized trial. *Nutr J.* 2011;10:66.

25. Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. Sample size tables for clinical studies. 2th ed. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997.
26. Lobo DN, Hendry PO, Rodrigues G, Marciani L, Totman JJ, Wright JW, et al. Gastric emptying of three liquid oral preoperative metabolic preconditioning regimens measured by magnetic resonance imaging in healthy adult volunteers: a randomised double-blind, crossover study. *Clin Nutr.* 2009;28(6):636-41.
27. Borges Dock-Nascimento D, Aguilar-Nascimento JE, Caporossi C, Sepulveda Magalhães Faria M, Bragagnolo R, Caporossi FS, et al. Safety of oral glutamine in the abbreviation of preoperative fasting: a double-blind, controlled, randomized clinical trial. *Nutr Hosp.* 2011;26(1):86-90.
28. Collins PJ, Horowitz M, Cook DJ, Harding PE, Shearman DJ. Gastric emptying in normal subjects—a reproducible technique using a single scintillation camera and computer system. *Gut.* 1983;24(12):1117-25.
29. Ljungqvist O, Søreide E. Preoperative fasting. *Br J Surg.* 2003;90(4):400-6.
30. Ljungqvist O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(4):401-9.
31. Dock-Nascimento DB, de Aguilar-Nascimento JE, Magalhaes Faria MS, Caporossi C, Shessarenko N, Waitzberg DL. Evaluation of the effects of a preoperative 2-hour fast with maltodextrine and glutamine on insulin resistance, acute-phase response, nitrogen balance, and serum glutathione after laparoscopic cholecystectomy: a controlled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):43-52.
32. Awad S, Fearon KC, Macdonald IA, Lobo DN. A randomized crossover study of the metabolic and hormonal responses following two preoperative conditioning drinks. *Nutrition.* 2011;27(9):938-42.
33. Coëffier M, Claeysens S, Leclaire S, Leblond J, Coquard A, Bôle-Feysot C, et al. Combined enteral infusion of glutamine, carbohydrates, and antioxidants modulates gut protein metabolism in humans. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1284-90.
34. Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O. Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg.* 1994;81(1):59-63.
35. Perseghin G, Caumo A, Sereni LP, Battezzati A, Luzi L. Fasting blood sample-based assessment of insulin sensitivity in kidney-pancreas-transplanted patients. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2207-11.

Recebido em 15/05/2012

Aceito para publicação em 18/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: FAPEMAT (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Mato Grosso).

Como citar este artigo:

Dock-Nascimento DB, Aguilar-Nascimento JE, Waitzberg DL. Ingestão de glutamina e maltodextrina duas horas no pré-operatório imediato melhora a sensibilidade à insulina pós-operatória: estudo aleatório, duplo-cego e controlado. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Diana Borges Dock-Nascimento
E-mail: dianadock@hotmail.com

Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico

Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock

JOSÉ RAIMUNDO ARAUJO DE AZEVEDO¹; ORLANDO JORGE MARTINS TORRES, TCBC-MA²; NICOLAU GREGORI CZECHKO, TCBC-PR³; FELIPE FRANCISCO TUON³; PAULO AFONSO NUNES NASSIF, TCBC-PR³; GLEIM DIAS DE SOUZA⁴

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a tendência da concentração plasmática e do clearance de procalcitonina (PCT-c) como biomarcadores de prognóstico de pacientes com sepse grave e choque séptico, comparado a um outro marcador precoce de prognóstico representado pelo número de critérios de SIRS no momento do diagnóstico da sepse. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo observacional onde foram incluídos pacientes com sepse grave e choque séptico. A concentração sérica de procalcitonina foi determinada no momento do diagnóstico da sepse e após 24 e 48 horas. Foram coletados dados demográficos, escore APACHE IV, escore SOFA na chegada, número de critérios de SIRS no momento do diagnóstico, sítio da infecção e resultados microbiológicos. **Resultados:** Vinte e oito pacientes foram incluídos, 19 clínicos e nove cirúrgicos. Em 13 (46,4%) a fonte da sepse foi pulmonar, em sete abdominal (25,0%), em cinco urinária (17,9%) e de partes moles em três casos (10,7%). Quinze pacientes tinham sepse grave e 13 choque séptico. A mortalidade global foi cinco pacientes (17,9%), três deles com choque séptico. Vinte e oito determinações de PCT foram realizadas no momento do diagnóstico da sepse, 27 após 24 horas e 26 após 48 horas. A concentração inicial não se mostrou expressivamente diferente entre os grupos sobreviventes e não sobreviventes, mas as diferenças entre os dois grupos após 24 e 48 horas alcançaram significância estatística expressiva. Não se observou diferença em relação ao número de critérios de SIRS. O clearance de procalcitonina de 24 horas mostrou-se expressivamente mais elevado no grupo de sobreviventes (-3,0 versus -300,0, $p=0,028$). Embora o clearance de procalcitonina de 48 horas tenha mostrado resultado mais elevado no grupo de sobreviventes comparado aos não sobreviventes, a diferença não alcançou significância estatística. **Conclusão:** Concentrações persistentemente elevadas de procalcitonina no plasma, assim como, redução do PCT-c 24 horas, associaram-se à elevação expressiva da mortalidade de pacientes com sepse grave e choque séptico.

Descritores: Pacientes. Prognóstico. Sepse. Choque séptico. Marcadores biológicos.

INTRODUÇÃO

A procalcitonina (PCT), peptídeo precursor da calcitonina, hormônio envolvido na homeostase do cálcio, apresenta níveis séricos extremamente reduzidos em indivíduos normais (0,1 a 0,5ng/ml). Em resposta a estímulo infeccioso bacteriano o nível sérico da procalcitonina se eleva de forma substancial e o seu papel na resposta inflamatória inclui funções quimiotáticas, modulação da óxido nítrico-sintetase induzível e indução de citocinas, entre outras¹⁻⁵.

Vários estudos demonstraram que a procalcitonina apresenta elevada sensibilidade e especificidade para distinguir SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) de sepse⁶, pneumonia bacteriana de outros processos inflamatórios pulmonares⁷ e necrose pancreática de necrose séptica do pâncreas⁸. Determina-

ções seriadas de PCT têm sido utilizadas para determinar o tempo de tratamento de pneumonias e outras infecções⁹.

Mais recentemente, a PCT vem sendo utilizada como biomarcador de prognóstico. Na sepse grave e no choque séptico determinações isoladas dos níveis séricos de PCT têm mostrado resultados variáveis¹⁰⁻¹⁵. A maioria dos estudos refere que não é possível, com base em valores elevados de PCT, prever desfecho do paciente grave. Resultados animadores foram obtidos por estudos que envolveram número reduzido de pacientes e mostraram que determinações seriadas de PTC correlacionam-se com o prognóstico^{12,13}.

Em estudos recentes, Guan *et al.*¹⁶ e Ruiz-Rodriguez *et al.*¹⁷ sugeriram, analisando pequenas casuísticas, que alterações dinâmicas da PCT poderiam ser

Trabalho realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital São Domingos, São Luis, MA, e Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

1. Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva. Hospital São Domingos; 2. Cirurgião do Departamento de Cirurgia do Hospital São Domingos; 3. Professor Permanente do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná; 4. Aluno do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

preditoras de desfecho em pacientes com sepse grave e choque séptico.

A identificação de um marcador de prognóstico que, ao final de 24 a 48 horas de tratamento da sepse grave e choque séptico, possa predizer o desfecho poderia ser de grande utilidade, no sentido de propiciar a reavaliação do paciente, identificar fontes perpetuadoras de gravidade, permitindo intervenções e alterações de conduta. O acréscimo desse marcador à rotina de avaliação do paciente com sepse grave e choque séptico tratado de acordo com as estratégias do *Surviving Sepsis Campaign*¹⁸ poderá trazer contribuição adicional no sentido de reduzir morbimortalidade.

Alguns estudos procuraram estabelecer relação entre a intensidade da resposta inflamatória sistêmica e o desfecho da sepse e do choque séptico. Rangel-Frausto *et al.*¹⁹, analisaram mais de 2500 pacientes com SIRS de causa infecciosa e encontraram correlação significativa entre gravidade da SIRS traduzida pelo número de critérios positivos e mortalidade. Sprung *et al.*²⁰, em estudo que incluiu mais de 3000 pacientes internados em 198 UTIs de 24 países da Europa, mostraram que a presença de mais do que dois critérios de SIRS em pacientes infectados associou-se à maior risco de desenvolvimento de sepse grave e choque séptico, e esteve associado também ao aumento expressivo da mortalidade. Na conclusão os autores sugeriram que os critérios de SIRS, de fácil mensuração, devem ser comparados em futuros estudos com outros marcadores de diagnóstico e prognóstico da sepse.

A análise de alterações dinâmicas da procalcitonina pode predizer precocemente o desfecho e propiciar intervenções no sentido de mudar o curso do paciente com sepse grave e choque séptico.

O objetivo deste estudo foi o de avaliar a utilidade da procalcitonina (PCT-c) como biomarcador de prognóstico de pacientes com sepse grave e choque séptico através da análise da tendência da concentração plasmática e do clearance de PCT nas primeiras 24 e 48 horas de tratamento, comparado a um outro marcador precoce de prognóstico representado pelo número de critérios de SIRS no momento do diagnóstico da sepse.

MÉTODOS

Este é um estudo de coorte, prospectivo observacional e o projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Domingos, São Luís, MA em 16.04.12 sob número 009/2012.

Foram incluídos no estudo 28 pacientes internados em uma UTI geral de 37 leitos de um hospital terciário de São Luís, Maranhão, no período compreendido entre 1º de maio e 30 de setembro de 2012.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade > 18 anos; não gestantes; que preencheram critérios para sepse grave ou choque séptico do *American College*

*of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*²¹, ou seja, sepse associada a pelo menos uma disfunção orgânica e/ou sinais de hipoperfusão tecidual que não responde à administração intravenosa de 20ml/kg de fluido, precisando de infusão de droga vasoativa.

Todos os pacientes foram tratados de acordo com o protocolo institucional de manejo da sepse grave e choque séptico, baseado em recomendações do *Surviving Sepsis Campaign*, modificado para atender evidências recentes da literatura^{22,23}.

A ficha de coleta de dados incluiu dados demográficos, tempo de permanência, desfecho, paciente clínico ou cirúrgico, escore APACHE IV, risco de óbito, escore SOFA na chegada, número de critérios de SIRS no momento do diagnóstico, sítio da infecção, culturas incluindo resultados das hemoculturas colhidas na primeira hora, germes isolados, *checklist* do pacote de seis horas, uso de corticosteroides para choque séptico, uso de ventilação mecânica protetora, controle da glicemia, glicemia média das primeiras 24 horas e o clearance de PCT de 24 e 48 horas.

As dosagens de procalcitonina no soro foram realizadas no momento do diagnóstico da sepse e repetidas ao final das primeiras 24 e 48 horas do início do tratamento. As determinações foram realizadas por técnica de eletroquimioluminescência (ECLIA). O reagente utilizado nessas dosagens foi desenvolvido em colaboração com Brahms Diagnostica, Berlin, Germany.

O clearance da procalcitonina (PCT-c) foi calculado utilizando-se a fórmula: PCT inicial menos PCT de 24 e 48 horas, dividido por PCT inicial e, então, multiplicado por 100.

Os resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão, mediana com intervalos interquartis ou proporções. As comparações entre variáveis categóricas foram realizadas com os testes exato de Fisher e qui-quadrado e, entre variáveis contínuas, com teste t de Student ou U de Mann-Whitney.

Para o cálculo do tamanho amostral utilizou-se resultados de estudo que comparou PTC-c entre sobreviventes e não sobreviventes, analisando população de pacientes com choque séptico¹⁷. Chegou-se ao n=28 utilizando-se teste de proporção de duas amostras (poder do teste de 0,8 e nível alfa de 0,05).

RESULTADOS

Vinte e oito pacientes foram incluídos. A tabela 1 mostra as características da população estudada. Dezenove pacientes eram clínicos, nove cirúrgicos; em 13 pacientes (46,4%) a fonte da sepse foi pulmonar, abdominal em sete pacientes (25,0%), urinária em cinco (17,9%) e de partes moles em três casos (10,7%). Quinze pacientes tinham sepse grave e 13 choque séptico. A mortalidade global foi cinco pacientes (17,9%), três deles com choque séptico.

Vinte e oito determinações de PCT foram realizadas no momento do diagnóstico da sepse, 27 após 24 horas e 26 após 48 horas. A mediana das concentrações inicial, de 24 horas e de 48 horas, é mostrada na tabela 2. A concentração inicial não se mostrou expressivamente diferente entre os grupos sobreviventes e não sobreviventes, mas as diferenças entre os dois grupos após 24 e 48 horas alcançaram significância estatística expressiva. Não se observou diferença em relação ao número de critérios de SIRS. O clearance de procalcitonina de 24 horas mostrou-se expressivamente mais elevado no grupo de sobreviventes (-3,0 versus -300,0, $p=0,028$). Embora o clearance de procalcitonina de 48 horas tenha mostrado resultado mais elevado no grupo de sobreviventes comparado aos não sobreviventes, a diferença não alcançou significância estatística.

DISCUSSÃO

Este estudo corrobora resultados de análises anteriores ao mostrar que alterações dinâmicas da procalcitonina, traduzidas por concentrações plasmáticas e pelo clearance após 24 e 48 horas são biomarcadores eficientes de prognóstico da sepse grave e choque séptico.

Este estudo não conseguiu demonstrar eficiência do número de critérios de SIRS identificados na avaliação inicial do paciente em distinguir sobreviventes de não sobreviventes.

A sepse e suas complicações representam hoje a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva. Embora iniciativas como o *Surviving Sepsis Campaign* tenha trazido melhora substancial na sobrevivência desses pacientes, não incorpora indicadores que possam precocemente identificar pacientes com prognóstico desfavorável. Isso permitiria que reavaliações dos pacientes com relação ao diagnóstico de complicações e necessidade de modificações no tratamento, pudessem, em tempo hábil, atuar para mudar o curso desfavorável.

Vários índices prognósticos são hoje utilizados nas unidades de terapia intensiva. Os dois mais amplamente em uso e validados são o escore APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) e o SAPS (Simplified Acute Physiology Score), que, entretanto, têm sua utilidade restrita às primeiras 24 horas de tratamento e não oferecem a possibilidade de informar sobre a evolução do paciente em resposta às primeiras horas de tratamento. O escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), que avalia disfunções orgânicas, tem sido proposto como um escore prognóstico de valor evolutivo e vários estudos já mostra-

Tabela 1 - Características da população estudada (n=28).

	n	(%)
Mulheres	12	(42,8)
Clinicos / Cirúrgicos	19 / 9	
Escore APACHE IV, média (DP)	74,9	(34,7)
Número de critérios de SIRS, média (DP)	2,7	(0,7)
Número de disfunções orgânicas, média (DP)	2,5	(0,9)
Sítio da sepse		
Pulmão	13	(46,4)
Abdômen	7	(25,0)
Urina	5	(17,9)
Partes moles	3	(10,7)
Sepse grave / Choque séptico, n	13 / 15	
Mortalidade na UTI, n (%)	5	(17,9)

Tabela 2 - Resultados da PCT em pacientes sobreviventes e não sobreviventes (n=28).

	Sobreviventes n =23		Não Sobreviventes n = 5		Valor de p
Nº de Critérios de SIRS, média (DP)	2,77	(0,75)	2,60	(0,54)	0,63
PCT i, mediana (IIQ)	8,8	(2,1 – 12,7)	10,8	(2,2 – 55,0)	0,41
PCT 24 h, mediana (IIQ)	8,2	(3,4 – 14,8)	68,6	(15,8 – 82,3)	0,003
PCT 48 h, mediana (IIQ)	4,6	(2,4 – 9,4)	31,0	(16,2 – 83,9)	0,003
PCT-c 24 h Mediana (IIQ)	- 3,0	(-371,0 – 32,5)	- 300,0	(- 1.080,0 – 48,0)	0,028
PCT-c 48 h Mediana (IIQ)	- 0,0	(- 158,0 – 58,5)	- 290,0	(- 1.175,0 – 13,5)	0,10

PCTi; PCT 24 h; PCT 48 h = Concentração inicial após 24 horas e após 48 horas da procalcitonina (ng/ml)
PCT-c 24; PCT-c 48 h = Clearance de procalcitonina de 24 e de 48 horas (%)

ram que, por exemplo, o delta SOFA (SOFA de 72 horas – SOFA da admissão) é capaz de separar com bastante acurácia sobreviventes de não sobreviventes^{24,25}. Entretanto, o SOFA, por avaliar disfunções orgânicas, que normalmente apresentam várias fases evolutivas incluindo períodos de pouca ou nenhuma manifestação clínico-laboratorial, pode depender de um tempo excessivamente longo para identificar evolução desfavorável, comprometendo assim a possibilidade de identificação precoce de evolução desfavorável.

A partir da definição dos conceitos de SIRS e sepse pela conferência de consenso, vários estudos têm procurado estabelecer relação entre intensidade da resposta inflamatória e evolução da sepse para sepse grave (sepse associada à disfunção de órgãos) e choque séptico (sepse complicada com instabilidade hemodinâmica grave) e o impacto sobre a mortalidade. Rangel-Frausto *et al.*¹⁹, analisaram mais de 2500 pacientes com SIRS de causa infecciosa e encontraram correlação significativa entre gravidade da SIRS traduzida pelo número de critérios positivos e mortalidade; pacientes com quatro critérios de SIRS tiveram o dobro da mortalidade daqueles que apresentavam três critérios, e estes mortalidade 50% maior que aqueles com apenas dois critérios de SIRS. Sprung *et al.*²⁰, em estudo que incluiu mais de 3000 pacientes internados em 198 UTIs de 24 países da Europa, mostraram que a presença de mais do que dois critérios de SIRS em pacientes infectados associou-se ao maior risco de desenvolvimento subsequente de sepse grave e choque séptico e esteve associado também ao aumento expressivo da mortalidade. Na conclusão do estudo os autores sugerem que os critérios de SIRS, de fácil mensuração, devem ser comparados em futuros estudos com outros marcadores de diagnóstico e prognóstico da sepse.

A procalcitonina tem sido proposta como um biomarcador específico de infecções bacterianas. Em indivíduos normais as concentrações são indetectáveis ou muito baixas (0,1 a 0,5ng/ml). Na situação de colonização e nas infecções virais os níveis permanecem abaixo de 2ng/ml. Na sepse os níveis estão geralmente acima de 3ng/ml e no choque séptico podem chegar a mais de 100ng/ml.

Mais recentemente, a PCT vem sendo utilizada como biomarcador de prognóstico. Na sepse grave e no choque séptico determinações isoladas dos níveis séricos de PCT têm mostrado resultados variáveis^{10,11}. A maioria dos estudos refere que não é possível, com base em valores elevados de PCT, prever desfecho do paciente grave. Por outro lado, a avaliação de valores evolutivos da PCT

mostrou-se mais útil na avaliação de prognóstico. Em pacientes com sepse de fonte pulmonar, as reduções na concentração de PCT acima de 30%, entre o segundo e o terceiro dia de evolução, foram identificadas como determinantes de sobrevida com *Odds ratio* de 2,9²⁶. Em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade a diminuição da PCT, do dia um para o dia três, esteve relacionada à sobrevida, com 89% de especificidade, 82% de valor preditivo negativo e 71% de valor preditivo positivo²⁵. Karlsson *et al.*¹², em estudo recente mostraram que a mortalidade em pacientes com sepse grave é menor naqueles em que a concentração de PCT diminuiu em mais de 50% em relação aos valores iniciais. Claeys *et al.*¹³, analisando pacientes com choque séptico, mostraram que, após 48 horas da admissão, os níveis de PCT só diminuíram substancialmente em sobreviventes. Guan *et al.*¹⁶ analisaram prospectivamente 37 pacientes com choque séptico e mostraram que todos os sobreviventes apresentaram redução dos níveis de PCT durante a evolução na UTI e todos os não sobreviventes apresentaram elevação evolutiva dos níveis de PCT. Recentemente Suberviola *et al.*²⁶ e Ruiz-Rodriguez *et al.*¹⁷ introduziram o conceito de clearance de procalcitonina com o intuito de avaliar o comportamento evolutivo da PCT e a sua relação com a mortalidade. Nos dois estudos o clearance de PCT foi determinado pela fórmula: $\text{valor inicial} - \text{valor final} / \text{valor inicial} \times 100$. Suberviola *et al.*²⁶ estudaram 88 pacientes com choque séptico internados em uma UTI geral. O trabalho mostrou que a mortalidade nos pacientes que apresentaram aumento do clearance de PCT nas primeiras 72 horas de tratamento foi substancialmente menor do que nos pacientes que apresentaram redução do clearance no mesmo período (15,4% versus 58,8%, $p < 0.01$). Ruiz-Rodriguez *et al.*¹⁷ determinaram o clearance de PCT após 24, 48 e 72 horas de tratamento de 27 pacientes com choque séptico e mostraram elevação significativa do clearance de PCT nos sobreviventes e redução nos não sobreviventes.

Este estudo tem limitações. A mais importante delas é a casuística reduzida que limita um rigor estatístico de análise necessário. Entretanto ele estimula análise com casuísticas maiores e a comparação de clearance de procalcitonina com outros marcadores de desfecho, como, por exemplo, o delta SOFA.

Em conclusão, concentrações persistentemente elevadas de procalcitonina plasmática em pacientes com sepse grave e choque séptico associam-se à mortalidade significativamente elevada. O prognóstico da sepse grave e choque séptico podem ser avaliados pelo PCT-c 24 horas.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the tendency of the plasma concentration and clearance of procalcitonin (PCT-c) as biomarkers of prognosis of patients with severe sepsis and septic shock, compared to another early prognosis marker, the number of SIRS criteria at sepsis diagnosis. **Methods:** We conducted a prospective, observational, cohort study, with patients with severe sepsis and septic shock. The serum procalcitonin was determined at diagnosis of sepsis and after 24 and 48 hours. Demographic data, APACHE IV, SOFA score on arrival, number of SIRS criteria at diagnosis, site of infection and microbiological results were recorded. **Results:** Twenty-eight patients were included, 19 clinical and nine surgical. In 13 (46.4%) the source of sepsis was pulmonary, abdominal in seven (25.0%), urinary in five (17.9%) and soft tissue in three cases (10.7%). Fifteen patients had severe sepsis and 13 septic shock. Overall mortality was 17.9% (five patients), three with septic shock. Twenty-eight PCT determinations were performed at sepsis diagnosis, 27 after 24 hours and 26 after 48 hours. The initial concentration was not significantly different between survivors and non-survivors groups, but the differences between the two groups after 24 and 48 hours were statistically significant. There was no difference in the number of SIRS criteria. The 24-hour procalcitonin clearance proved to be significantly higher in the group of survivors (-3.0 versus -300.0, $p = 0.028$). Although the 48-hour procalcitonin clearance has shown to be higher in the group of survivors when compared to non-survivors, the difference did not reach statistical significance. **Conclusion:** Persistently high procalcitonin concentrations in plasma, as well as reduced 24-hours PCT clearance, were associated with a significant increase in mortality in patients with severe sepsis and septic shock.

Key words: Patients. Prognosis. Sepsis. Septic shock. Biological markers.

REFERÊNCIAS

- Sexton PM, Christopoulos G, Christopoulos A, Nylen ES, Snider RH Jr, Becker KL. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1637-40.
- Hoffmann G, Totzke G, Seibel M, Smolny M, Wiedermann FJ, Schobersberger W. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med.* 2001;29(1):112-6.
- Macedo JLS, Rosa SC, Macedo KCS, Castro C. Fatores de risco da sepse em pacientes queimados. *Rev Col Bras Cir.* 2005;32(4):173-7.
- Macri MM, Matias JEF, Souza CJF, Nicoluzzi JEL, Caron PE, Repka JCD. Influência do pneumoperitônio nas funções hepática e renal e na liberação de citocinas pró-inflamatórias em modelo experimental de endotoxemia induzida por lipopolissacarídeo de *Escherichia coli*. *ABCD arq bras cir dig.* 2009;22(4):206-11.
- Lima JBA, Skare TL, Malafaia O, Ribas-Filho JM, Michaelis T, Ribas FM, et al. Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos induzida por sepse: estudo experimental em ratos. *ABCD arq bras cir dig.* 2011;24(2): 95-102.
- Tang BM, Elick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(3):210-7.
- Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2008;31(2):356-62.
- Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg.* 2007;245(5):745-54.
- Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infection in primary care. *Arch Intern Med.* 2008;168(18):2000-7.
- Meng FS, Su L, Tang YQ, Wen Q, Liu YS, Liu ZF. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clin Biochem.* 2009;42(10-11):1025-31.
- Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2596-602.
- Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(6):R205.
- Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med.* 2002;30(4):757-62.
- Velho AV, Mello LF, Oliveira Filho T, Dacanal FM, Ostermann RAB. Fatores preditivos de infecção no trauma de cólon. *Rev Col Bras Cir.* 2000;27(3):155-61.
- Rocha SL, Souza GRMR, Abujamra KB, Ostrowski MAB, Souza MCMR. Gasometria arterial e inflamação pulmonar de ratos com diferentes tempos de sepse abdominal. *ABCD arq bras cir dig.* 2007;20(1):28-33.
- Guan J, Lin Z, Lue H. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10ng/ml. *Shock.* 2011;36(6):570-4.
- Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, Ribas VJ, Pérez M, Bóveda JL, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med Intensiva.* 2012;36(7):475-80.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17-60.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A prospective study. *JAMA.* 1995;273(2):117-23.
- Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.* 2006;32(3):421-7.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.
- Azevedo JR, Araujo LO, da Silva WS, Azevedo RP. A carbohydrate-restrictive strategy is safer and as efficient as intensive insulin therapy in critically ill patients. *J Crit Care.* 2010;25(1):84-9.
- Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock.

- Vangerow B, Williams MD; PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2055-64.
24. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-8.
25. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1649-54.
26. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva.* 2012;36(3):177-184.

Recebido em 10/05/2012

Aceito para publicação em 12/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Azevedo JRA, Torres OJM, Czezko NG, Tuon FF, Nassif PAN, Souza GD. Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Orlando Jorge Martins Torres

E-mail: o.torres@uol.com.br

Ablação curativa da fibrilação atrial: comparação entre sedação profunda e anestesia geral

Curative ablation of atrial fibrillation: comparison between deep sedation and general anesthesia

ELIZABETH BESSADAS PENNA FIRME¹; ISMAR LIMA CAVALCANTI²; LOUIS BARRUCAND³; ALEXANDRA REZENDE ASSAD⁴; NUBIA VERÇOSA FIGUEIREDO⁵

R E S U M O

Objetivo: Comparar sedação profunda com anestesia geral para ablação curativa de fibrilação atrial. **Métodos:** Estudo prospectivo, aleatório, com 32 pacientes, idades entre 18 e 65 anos, ASA 2 e 3, IMC \leq 30kg/m², distribuídos em dois grupos: sedação profunda (G1) e anestesia geral (G2). Todos receberam midazolam (0,5mg/kg) venoso. O G1 recebeu propofol (1mg/kg) e máscara facial de O₂, seguido da infusão contínua de propofol (25-50mg/kg/min) e remifentanil (0,01-0,05µg/kg/min). O G2 recebeu propofol (2mg/kg) e máscara laríngea com tubo de drenagem, seguido da infusão contínua de propofol (60-100mg/kg/min) e remifentanil (0,06-0,1µg/kg/min). Foram comparados: frequência cardíaca, pressão arterial invasiva, complicações, recidiva (desfecho) em três meses e gasometrias. **Resultados:** Os pacientes do G1 apresentaram gasometrias arteriais com níveis de PaCO₂ maiores e pH menores (p=0,001) e maior incidência de tosse. Ocorreu diminuição da PAM e FC no G2. Exceto a tosse, as complicações e recidivas foram semelhantes em ambos os grupos. **Conclusão:** Ambas as técnicas podem ser utilizadas para a ablação curativa da fibrilação atrial. A anestesia geral proporcionou menores alterações respiratórias e maior imobilidade do paciente.

Descritores: Sedação profunda. Anestesia geral. Fibrilação atrial. Técnicas de ablação. Ablação por cateter002E.

INTRODUÇÃO

A Fibrilação Atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum na prática clínica. Sua incidência aumenta nos pacientes do sexo masculino acima de 70 anos de idade. Está associada à altas taxas de morbidade e mortalidade e os eventos tromboembólicos são muito frequentes. A necessidade de anticoagulação é outro fator capaz de trazer complicações¹⁻³. Embora o tratamento com fármacos antiarrítmicos seja eficaz na manutenção do ritmo sinusal, causa alta incidência de efeitos adversos^{4,5}.

O mapeamento eletrofisiológico intracavitário com a identificação dos focos arritmogênicos no tecido miocárdico atrial e a ablação por cateter de radiofrequência (RF) vem sendo cada vez mais empregada para manutenção do ritmo sinusal. A literatura demonstra a superioridade dos resultados desta técnica, quando comparada ao uso prolongado de antiarrítmicos. Os índices de sucesso da ablação, ausência de recidiva da FA em um ano, têm variado entre 83,2% na FA paroxística e 64,8% na FA persistente. Os eventos adversos e complicações perfazem um total de 4,5% nos estu-

dos atuais, sendo mais frequente o tamponamento cardíaco, e os mais temidos, os fenômenos tromboembólicos cerebrais silentes⁶⁻¹³.

A aplicação da RF para a ablação curativa da FA é um procedimento prolongado e complexo que produz desconforto e dor precordial que podem ser intensos. Requer imobilidade para a manutenção da estabilidade dos cateteres intracardíacos. Diferentes técnicas anestésicas são utilizadas para esses procedimentos. A literatura, no entanto, é escassa⁸ quanto às pesquisas que discutem vantagens e desvantagens das técnicas, bem como, quanto ao estabelecimento de diretrizes específicas sobre o tema. A maioria dos trabalhos apresenta como técnica anestésica utilizada a sedação venosa (consciente ou inconsciente), baseada na preferência do anestesiológista ou em protocolos institucionais¹⁴⁻¹⁷.

Este estudo tem como objetivo comparar as técnicas de sedação profunda e anestesia geral para ablação curativa da fibrilação atrial e avaliar os parâmetros respiratórios e hemodinâmicos, complicações e recidiva (desfecho) da ablação curativa.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina/UFRJ – RJ-BR.

1. Anestesiologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, FM/UFRJ – RJ-BR; 2. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal Fluminense –Niterói – RJ-BR; 3. Professor Titular de Patologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro- RJ-BR; 4. Professora Adjunta do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal Fluminense – Niterói – RJ-BR; 5. Professora Associada do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro FM/UFRJ - RJ-BR.

MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (protocolo nº 207/2009) e obtenção do termo de consentimento informado, foi realizado um estudo prospectivo, com 32 pacientes, ASA 2 e 3, idades entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos, distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 16 indivíduos: grupo sedação profunda (G1) e grupo anestesia geral (G2). Todos foram submetidos à ablação por meio da técnica circunferencial de desconexão elétrica das veias pulmonares, guiada por sistema mapeador eletroanatômico tridimensional (3D), não fluoroscópico. Foram anotados o tempo de procedimento, o tipo de FA, doenças associadas e medicações utilizadas. Nenhum paciente recebeu medicação pré-anestésica. Os antiarrítmicos foram mantidos.

O monitoramento constou de eletrocardiograma (12 derivações), oximetria de pulso, capnometria e pressão arterial não invasiva. Foi instalado um sensor na região dorsal para localizar a posição do átrio esquerdo (AE) que serviu como guia do sistema mapeador eletroanatômico para a construção da geometria atrial esquerda. Após o uso do midazolam venoso (0,5mg/kg), foi puncionada a artéria radial para medida da pressão arterial contínua e coleta de amostras para avaliação dos gases arteriais. O G1 recebeu propofol (1mg/kg) venoso e foi instalada cânula nasofaríngea e máscara facial de oxigênio (4 a 6L/min), em ventilação espontânea. O G2 recebeu propofol (2mg/kg) e foi introduzida máscara laríngea com tubo de drenagem gástrica em ventilação assistida, manualmente. A seguir, ambos os grupos receberam infusão contínua de propofol (G1= 25 a 50µg/kg/min; G2= 60 a 100µg/kg/min) e remifentanil (G1= 0,01 a 0,05µg/kg/min; G2= 0,06 a 0,1 µg/kg/min).

O cateter de diagnóstico eletrofisiológico foi inserido no esôfago, pelo tubo de drenagem gástrica da máscara laríngea (G2) ou por sonda nasogástrica (G1). Um esôfago virtual foi criado, utilizando-se o sistema de mapeamento eletroanatômico, para medida da temperatura esofágica que foi verificada durante as aplicações de RF a fim de evitar superaquecimento e consequente formação de fístula átrioesofágica nas áreas do esôfago próximas ao átrio esquerdo. Foram puncionadas as veias femorais e introduzidos os cateteres intracardíacos.

Após punção transeptal atrial, cateteres circulares foram colocados sobre cada óstio venoso pulmonar a fim de identificar as conexões elétricas entre as veias pulmonares e o átrio esquerdo. Estes pontos são os alvos para aplicação de RF que levam à desconexão elétrica das veias pulmonares. A heparina (100UI/kg) foi injetada em bolo venoso, depois da punção transeptal atrial e doses sequenciais de 1/2 a 1/4 da dose inicial foram feitas com o objetivo de manter o tempo de coagulação ativado (TCA) acima de 320 segundos (medições sequenciais a cada 30

minutos). Ao final do procedimento, os cateteres foram retirados quando o TCA estava normalizado.

Foram analisados os resultados das gasometrias arteriais obtidas nos tempos M1 (antes do início da anestesia), M2 e M3 (10 e 60 minutos após o início da infusão venosa de propofol e do remifentanil, respectivamente) e M4 (20 minutos após o término da infusão venosa). Ao mesmo tempo, apenas no G1, o nível de sedação foi avaliado por meio da escala de sedação de Ramsay. Registrou-se a pressão arterial média, a frequência cardíaca, o tempo total do procedimento, o tempo de permanência dos cateteres no átrio esquerdo; as doenças associadas; as complicações (agitação, tosse (mobilidade) perioperatória, cardioversão elétrica transtorácica, uso de fármacos antiarrítmicos no perioperatório, implante de marcapasso, ablação de outras arritmias), depressão respiratória, tamponamento cardíaco, tromboembolismo, hipotensão arterial, bradicardia, assistolia, náuseas e vômitos, estenose de veias pulmonares, fístula átrioesofágica, fístula arteriovenosa ou trombose femoral e recidiva ou desfecho em três meses.

Na análise estatística foram utilizados os seguintes métodos: para comparação de variáveis basais (numéricas) entre os grupos (G1 e G2) foi aplicado o teste *t* de Student para amostras independentes ou de Mann-Whitney (não-paramétrico). Para comparação de variáveis categóricas foi utilizado o teste de χ^2 ou exato de Fisher. Aplicou-se a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, nos quatro momentos: M1, M2, M3, M4, no interior de cada grupo e o teste de comparações múltiplas de Bonferroni ajustado para os quatro momentos. Foi utilizado também o ANOVA para verificar se a evolução ao longo do experimento foi diferenciada significativamente entre os grupos. A análise do poder do estudo indicou que seriam necessários 17 pacientes em cada grupo. O tamanho da amostra foi baseado em um poder de 90% com uma diferença nos valores encontrados em $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

Os grupos foram homogêneos quanto à idade, ao peso, à altura, ao IMC e ao tempo de procedimento, exceto quanto ao tempo de permanência dos cateteres no átrio esquerdo (Tabela 1). O tempo de permanência do cateter no átrio esquerdo foi significativamente maior no G2.

No que se refere ao sexo, estado físico (ASA), tipo de fibrilação atrial, doenças associadas e medicações utilizadas, os resultados não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos (Tabela 2).

As doses (média \pm desvio padrão) de propofol utilizadas em bolo venoso foram 73,13mg \pm 32,19 no G1 e 122,50 mg \pm 26,20 no G2; as doses de infusão contínua foram 48,75µg/kg/min \pm 10,41 no G1 e 85,94µg/kg/min \pm 7,35 no G2. As doses de infusão de remifentanil foram de

Tabela 1 - Características dos pacientes: idade, peso, altura, IMC, tempo de procedimento e permanência dos cateteres no átrio esquerdo.

Variável basal	G 1		G 2		p valor
	média ± DP	mediana	média ± DP	mediana	
Idade (anos)	53,7 ± 8,6	56,5	55,1 ± 9,0	58,5	0,66
Peso (kg)	75,9 ± 10,4	77	71,6 ± 8,3	72	0,21
Altura (cm)	170,9 ± 8,7	170	172,6 ± 8,7	174,5	0,58
IMC (kg/m ²)	25,7 ± 2,9	26	24,2 ± 2,3	24	0,12
Tempo de procedimento (min)	147,2 ± 34,2	150	165,1 ± 33,2	172,5	0,14
TAE (min)	91,3 ± 25,2	85,0	125,0 ± 33,2	115,0	0,002

G1: sedação profunda; G2: anestesia geral; min= minuto; IMC= índice de massa corpórea; TAE= tempo de permanência do cateter no átrio esquerdo (p=0.002- significante); DP=desvio padrão; Teste t de Student ou Mann-Whitney

Tabela 2 - Sexo, ASA, diagnóstico, doenças associadas e uso de medicações.

Variável	G 1		G 2		p valor ^a
	N	%	n	%	
Sexo					
masculino	10	62,5	10	62,5	1,0
feminino	6	37,5	6	37,5	
ASA					
2I	7	43,8	7	43,8	1,0
3	9	56,3	9	56,3	
FA					
paroxística	9	56,3	11	68,8	0,46
Persistente	7	43,8	5	31,3	
Hipertensão sistêmica	11	68,8	9	56,3	0,46
Diabetes mellitus	1	6,3	4	25,0	0,16
Antihipertensivo	10	62,5	10	62,5	1,0
Antiarrítmico	16	100,0	16	100,0	NSA
Diuréticos	11	68,8	9	56,3	0,46
Hipoglicemiante	1	6,3	4	25,0	0,16
Anticoagulante	16	100,0	15	93,8	pc
Beta-bloqueador	0	0,0	0	0,0	NSA

G1: sedação profunda; G2: anestesia geral; NSA: não se aplica; pc: poucos casos < cinco pacientes sem uso de anti coagulante; n= número;^a teste exato de Fisher.

0,02µg/kg/min ± 0,01 no G1 e 0,08µg/kg/min ± 0,01 no G2. O nível de sedação, na escala de sedação de Ramsay, foi mantido em '5' e '6' no grupo G1, avaliados nos momentos M2 e M3.

Houve diferenças significativas dos valores de pH, entre os momentos estudados no grupo G1 (p=0,0001) e no G2 (p=0,0001) e, também, entre o comportamento dos dois grupos estudados (p=0,0001). No G1 observou-se queda significativa do pH de M1 (7,372 ± 0,033) para M2 (7,281 ± 0,071) e M3 (7,286 ± 0,050) e aumento de M2 e M3 para M4 (7,343 ± 0,032), mostrando uma evolução tipo "U". No G2 houve aumento significativo de M2 (7,384 ± 0,043) e M3 (7,419 ± 0,052) e diminuição significativa de M2 e M3 para M4 (7,347 ± 0,036). A evolução no G2 se apresentou mais estável com diminuição no final e aumento

significativo do M2 para M3 (p=0,0001). Concluiu-se que, os grupos evoluíram de forma diferenciada, com um aumento significativo dos valores de pH no grupo G1, que se recuperaram no momento final, M4 (Figura 1).

Houve diferença significativa no comportamento das medidas da pressão arterial de gás carbônico (PaCO₂) no interior dos grupos (p=0,0001) e entre os dois grupos (p=0,0001) ao longo do experimento. No grupo G1 houve aumento significativo da PaCO₂ do M1 (41,9 ± 5,6mmHg) para o M2 (53,0 ± 6,0mmHg) e o M3 (55,1 ± 8,9mmHg) e diminuição significativa do M2 e M3 para o M4 (45,2 ± 4,1mmHg). No grupo G2 as medidas da PaCO₂ apresentaram diminuição significativa do M1 (41,0 ± 2,6mmHg) e M2 (39,6 ± 5,6mmHg) para M3 (35,0 ± 5,0mmHg) e aumento significativo do M1, M2 e M3 para M4 (46,0 ±

1,7mmHg). Os grupos evoluíram de formas diferenciadas, tendo o grupo G1 apresentado os maiores valores para a PaCO₂ e o G2 os menores valores, principalmente, quando se comparou os momentos M2 e M3. Ambos os grupos, G1 e G2, apresentaram ao final do experimento, no momento M4, retorno aos valores próximos ao do momento inicial M1 (Figura 2).

Ocorreu diminuição significativa dos valores da pressão arterial de oxigênio (PaO₂) no momento M4 (G1= 90,0 ± 9,4mmHg; G2= 96,4 ± 3,0mmHg), em relação à M2 (G1= 253,5 ± 91,1mmHg; G2= 284,9 ± 84,2mmHg) e M3 (G1= 250,5 ± 99,6mmHg; G2= 284,9 ± 84,2mmHg). Houve diferença significativa dos valores de PaO₂ no interior dos dois grupos estudados (p=0,0001). No entanto, não existiu diferença significativa na evolução da PaO₂ ao longo do experimento, entre os dois grupos (p=0,64) (Figura 3).

Ocorreu variação significativa da saturação arterial de oxigênio (SatO₂) no interior do G1 e do G2 (p=0,0001). Identificou-se redução significativa dos valores médios da SatO₂ no M4 (G1= 96,3 ± 1,64; G2= 96,8 ± 1,31%) quando esses valores foram comparados aos dos momentos M2 (G1=99,4 ± 0,44%, G2= 99,6 ± 0,28%) e M3 (G1= 98,7 ± 2,50; G2= 99,6 ± 0,28). Esse comportamento foi o mesmo ao longo do experimento, em ambos os grupos G1 e G2 (p=0,64).

Houve variação significativa da pressão arterial média (PAM) apenas no grupo G2 (p=0,0001). Ocorreu também redução significativa da PAM, do momento M1 para M2 e M3 e aumento dos valores de M2 e M3 para M4 (p=0,0001).

Os valores da frequência cardíaca (FC) no grupo G1 não mostraram variações significativas entre os quatro

momentos estudados, portanto foi estável. Somente o grupo G2 apresentou diminuição significativa dos valores da FC no momento M3 (55,5 ± 12,33bpm) quando comparado ao momento M1 (65,9 ± 8,22bpm) e houve, também, aumento da FC no momento M4 (72,1 ± 9,14bpm) em relação ao momento M2 (60,3 ± 9,44bpm) e M3 (55,5 ± 12,33bpm) denotando um retorno aos valores próximos aos do momento inicial do procedimento M1. A diferença ocorrida entre os grupos foi significativa (p=0,011).

No que se refere às complicações, a tosse (mobilidade) teve maior incidência em cinco pacientes no G1 (31%) e em dois do G2 (12,5% - p<0,001). Apenas um

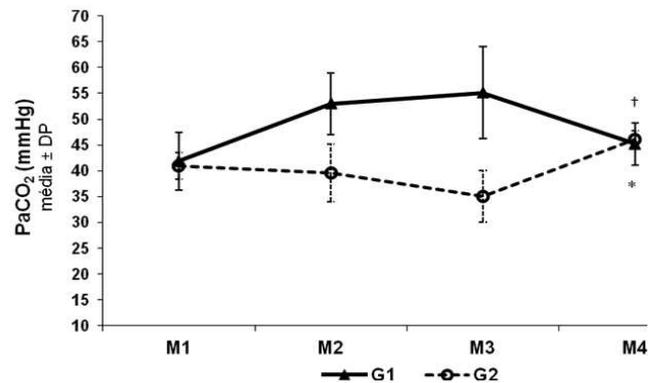


Figura 2 - Medidas seriadas da PaCO₂. G1: sedação profunda, G2: anestesia geral. Dados em média ± DP (desvio padrão). M1= antes da anestesia, M2 = 10 min após anestesia, M3 = 60 min após anestesia e M4 = 20 min após término da anestesia. p = 0,0001, G1 versus G2; \bar{p} = 0,0001, M2, M3 versus M1 (G1); \bar{p} = 0,0001, M4 versus M2 e M3 (G1); \bar{p} = 0,0001, M3 versus M1 e M2 (G2); \bar{p} = 0,0001, M4 versus M1, M2 e M3 (G2). Teste Anova para comparação intragrupos e entre os grupos. Realizado ajuste do teste de Bonferroni. Nível de significância 5%.

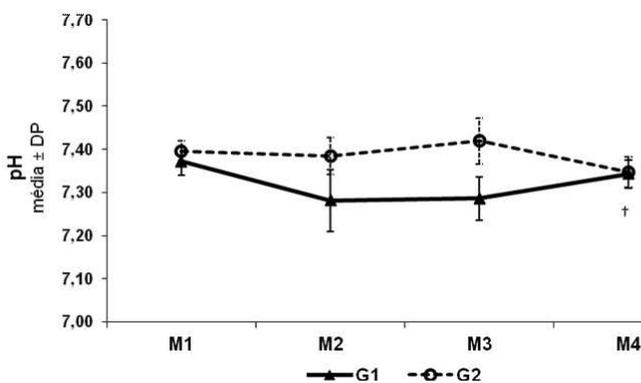


Figura 1 - Medidas seriadas do pH. G1 sedação profunda, G2 anestesia geral. Dados em média ± DP (desvio padrão). M1 = antes da anestesia, M2 = 10 min de anestesia, M3 = 60 min de anestesia e M4 = 20 min após anestesia; G1 versus G2 (p=0,0001); \bar{p} = 0,0001, M2, M3 versus M1 (G1); \bar{p} = 0,0001, M4 versus M1, M2, M3 (G1); \bar{p} = 0,0001, M3 versus M2 (G2); \bar{p} = 0,0001, M1, M2, M3 versus M4 (G2). Teste Anova para comparação intra grupos e entre os grupos. Realizado o ajuste do teste de Bonferroni. Nível de significância 5%.

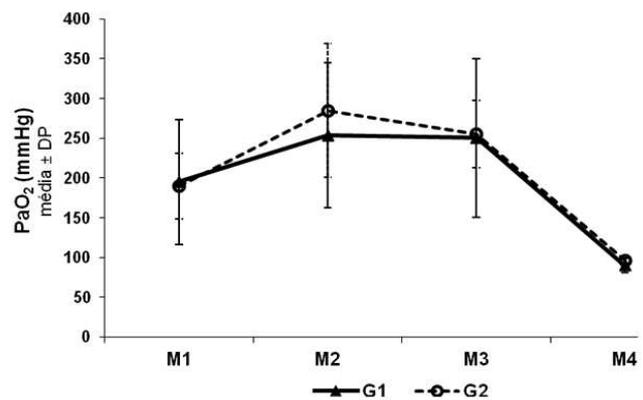


Figura 3 - Medidas seriadas da PaO₂. G1: sedação profunda, G2: anestesia geral. Dados em média ± DP (desvio padrão). M1= antes da anestesia, M2= 10 min de anestesia, M3= 60 min de anestesia e M4= 20 min após anestesia. p = 0,67, G1 versus G2; \bar{p} = 0,0001, M4 versus M1, M2 e M3 (G1 e G2). Teste Anova para comparação intragrupos e entre os grupos. Realizado o ajuste do teste de Bonferroni. Nível de significância 5%.

paciente do G1 apresentou apneia e recebeu ventilação manual sob máscara facial, e, por isso foi excluído do estudo. Em cinco pacientes do G1 e em quatro do G2 foi necessária a cardioversão elétrica transtorácica de FA. Um paciente do G1 desenvolveu derrame pericárdico, diagnosticado e acompanhado por meio da ecocardiografia transesofágica, porém, sem necessidade de drenagem. Apenas dois pacientes do G2 apresentaram náuseas e vômitos no pós-operatório. A recidiva (desfecho) em três meses não apresentou diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A utilização da ablação curativa para o tratamento da FA tem aumentado significativamente por ser seguro e eficaz. Tem sido também uma solução terapêutica de primeira escolha quando comparada aos fármacos antiarrítmicos, pois oferece a chance de cura definitiva com melhora significativa da qualidade de vida do paciente^{11,12}.

A literatura ainda é escassa⁸ no que se refere à escolha da melhor técnica anestésica a ser empregada. Embora diferentes técnicas de sedação tenham sido propostas pela *North American Society of Pacing and Electrophysiology/NASPE*^{13,14}, a escolha vem sendo baseada nas condições clínicas do paciente, nos protocolos institucionais e na preferência do anestesiológico.

Tang *et al.*¹⁵ comparando sedação consciente com o uso de midazolam/fentanil e inconsciente com o de propofol mostraram que esta última apresentou maior incidência de complicações respiratórias como: hipoventilação, hipóxia e tosse, por obstrução respiratória alta. Na presente pesquisa, optou-se pela utilização de midazolam, propofol e remifentanil, nos dois grupos, entretanto, no grupo com sedação profunda foram encontrados os mesmos resultados de Tang *et al.*¹⁵.

Zaballos *et al.*¹⁶, concluíram que, os efeitos hemodinâmicos do remifentanil estão associados à dimi-

nuição do tônus vagal, podendo produzir acentuada diminuição da frequência cardíaca.

Verificou-se que, os pacientes do G2, no momento M3, apresentaram menor frequência cardíaca ($55,5 \pm 12,33$ bpm) do que os do grupo G1 ($69,5 \pm 12,78$ bpm). As doses mais altas de remifentanil, neste último grupo, justificam este efeito. Leite *et al.*¹⁷ utilizaram baixas doses de remifentanil em 16 pacientes submetidos ao estudo eletrofisiológico e concluíram que este fármaco não seria ideal para este tipo de procedimento porque produziu retardo na condução e refratariedade cardíaca. Os resultados obtidos no presente estudo, corroborando com Leite *et al.*, demonstraram que o remifentanil utilizado em baixas doses (0,025-0,075) pode ter promovido alteração das propriedades elétricas atriais. Assim, esse fármaco pode ter prolongado o tempo de mapeamento da atividade elétrica atrial e, então, produzido um aumento do tempo de permanência dos cateteres no átrio esquerdo (AE). Entretanto, este fato não ocasionou alterações no desfecho da ablação, já que, o tempo total de procedimento e a incidência de recidiva (desfecho) em três meses, foram semelhantes para as duas técnicas (G1 e G2).

A respiração e a movimentação do paciente durante o procedimento podem interferir tanto na estabilidade da ponta dos cateteres de aplicação da RF quanto no posicionamento do sensor de posição do AE (*patch*) colocado na região dorsal do paciente. Esse fato gera um contato inadequado entre a ponta do cateter e o tecido miocárdico e a imobilidade da parede atrial torna-se essencial para a qualidade e o sucesso da ablação¹⁸.

A FA é um procedimento prolongado, que causa dor e desconforto precordial intenso nos pacientes. Di Biase *et al.*¹⁸ demonstraram que tanto a sedação consciente quanto a anestesia geral foram eficazes para a ablação da FA. Entretanto, os índices de cura da FA sem recidivas, foram mais elevados nos pacientes submetidos à anestesia geral, o que foi atribuído a maior imobilidade do paciente, possibilitando incursões torácicas regulares e melhor controladas. Além disso, o sensor de posição do AE permaneceu mais fixo e o procedimento sofreu menos interrupções

Tabela 3 - Recidiva e complicações.

Complicações	G1 (n = 16)		G2 (n = 16)		p valor ^a
	N	%	n	%	
Recidiva (3 meses)	4	25,0	3	18,7	0,50
Tosse (causando movimento)	5	31%	3	12,5%	0,001
Cardioversão FA	5	31,3	4	25,0	0,50
Hemopericárdio	0	0	1	6,3	0,50
Agitação ou cardioversão da FA ou hemopericárdio	5	31,3	5	31,3	0,64
Outras	10	62,5	8	50,0	0,36

G1: sedação profunda; G2: anestesia geral; n: número de pacientes; %: percentual; Outras: intraoperatórias (consciência intraoperatória, uso de antiarrítmicos, implante de marcapasso, ablação de outras arritmias, agitação e assistolia), pós-operatórias (náuseas e vômitos, estenose de veias pulmonares, fistula arteriovenosa, tromboembolismo, trombose femoral, fistula átrioesofágica); Tosse (causando movimento): (p=0,001-significante);

^a teste exato de Fisher

para o seu reposicionamento. Concluíram que, as aplicações de RF foram mais eficazes devido ao contato mais íntimo e duradouro da ponta do cateter com o tecido miocárdico pelo maior grau de imobilidade do paciente. Considerou que a estabilidade da ponta do cateter de aplicação de RF é de extrema importância para o sucesso do procedimento da ablação. Os resultados da nossa pesquisa apresentaram uma recidiva semelhante nos dois grupos (G1= 25%, G2= 18,7%), diferindo do trabalho de Di Biase¹⁸, que utilizou também um número superior de pacientes, o que pode ter influenciado nos seus resultados.

No que se refere à complicações, a tosse, durante a ablação, pode resultar da obstrução de vias aéreas altas ou pela estimulação dos brônquios fontes, contíguos à parede posterior do átrio esquerdo, e pode contribuir para a desestabilização dos cateteres, provocar interrupções no procedimento de ablação, propiciando uma maior chance de perfuração cardíaca¹⁵. Neste trabalho, observou-se menor incidência de tosse e imobilidade adequada no grupo com anestesia geral (12,5%) quando comparando ao grupo sob sedação profunda (31%).

Os pacientes com sedação profunda apresentaram aumento dos valores de PaCO₂ (G1) justificando a diminuição do pH, entretanto, os pacientes do G2 não apresentaram tais alterações. A hipoventilação pode ter ocorrido em decorrência da ação central dos anestésicos venosos, uma vez que a ocorrência de obstrução respiratória alta foi imediatamente tratada com cânulas naso e orofaríngea. Trentman *et al.*¹⁹, em estudo de 208 pacientes submetidos a vários tipos de procedimentos eletrofisiológicos sob sedação, constataram que 40% dos pacientes necessitaram de algum tipo de intervenção sobre as vias aéreas superiores, corroborando com os resultados do presente trabalho. A pressão arterial de oxigênio e a saturação arterial de oxigênio permaneceram em níveis normais e tiveram o mesmo comportamento ao longo do procedimento, para ambos os grupos, devido ao maior aporte de oxigênio (O₂) oferecido nas duas técnicas empregadas. Na fase de recuperação (M4) os grupos apresentaram um retorno aos níveis de normalidade da PaO₂

após a retirada do oxigênio adicional. A abordagem da via aérea com máscara laríngea, no grupo G2, permitiu a ventilação assistida e foi mais eficaz em manter os níveis de PaCO₂.

Di Biase *et al.*¹⁸ obtiveram um menor tempo de procedimento e de fluoroscopia nos pacientes submetidos à anestesia geral. Contrariamente, o presente estudo encontrou um tempo total de procedimento semelhante para ambos os grupos.

A hipotensão e a bradicardia causadas pelo remifentanil, mesmo em doses de 0,1µ/kg/min são atribuídas a um efeito central de inibição do tônus simpático e à exacerbação vagal. Tendem a se acentuar quando somados os efeitos hemodinâmicos do propofol (depressão cardiovascular com diminuição da resistência vascular sistêmica e da contratilidade miocárdica. Entretanto essas alterações não tiveram importância no desfecho do procedimento (índice de sucesso sem recidiva)²⁰⁻²².

Baseado em estudos que avaliaram a risco de lesão esofágica durante a ablação de FA²³⁻²⁸, optamos pela utilização da máscara laríngea com tubo de drenagem, por não produzir interferência na movimentação esofágica e proporcionar um acesso fácil ao cateter diagnóstico inserido no esôfago, diminuindo assim, o risco de fístula átrioesofágica, uma complicação rara e grave. A máscara laríngea possibilita, também, a ventilação assistida ou controlada durante o procedimento e permite o melhor controle da função respiratória e maior imobilidade.

Os índices de complicações encontrados no presente estudo foram semelhantes aos observados por outros autores^{1,3,16,29,30} e foram análogos para os dois grupos. A incidência de recidiva (desfecho) de FA, em três meses, foi igual tanto no G1 quanto no G2.

Este estudo teve a limitação de não ter sido encoberto, podendo causar possíveis vieses. Devido a problemas técnicos foram incluídos 32 pacientes e não 34, como descrito no poder da análise do estudo.

Concluiu-se que, ambas as técnicas podem ser utilizadas para ablação curativa de fibrilação atrial. A anestesia geral apresentou menores alterações respiratórias e maior imobilidade dos pacientes.

A B S T R A C T

Objective: To compare deep sedation with general anesthesia for curative ablation of atrial fibrillation. **Methods:** We conducted a prospective, randomized study with 32 patients, aged between 18 and 65 years, ASA 2 and 3, BMI d" 30kg/m², divided into two groups: deep sedation (G1) and general anesthesia (G2). All patients received intravenous midazolam (0.5 mg / kg). G1 received propofol (1mg/kg) and O₂ by facemask, followed by continuous infusion of propofol (25-50mg/kg/min) and remifentanil (0.01-0.05 mg / kg / min). G2 received propofol (2mg/kg) and laryngeal mask with built-in drain tube, followed by continuous infusion of propofol (60-100mg/kg/min) and remifentanil (0.06 to 0.1g/kg/min). We compared heart rate, invasive blood pressure, arterial blood gases, complications and recurrence (outcome) in three months. **Results:** G1 patients had arterial blood gas with higher PaCO₂ levels and lower pH (p = 0.001) and higher incidence of cough. There was a decrease in Mean Arterial Pressure (MAP) and Heart Rate (HR) in G2. Except cough, complications and recurrence were similar in both groups. **Conclusion:** Both techniques can be used for the curative ablation of atrial fibrillation. General anesthesia provided smaller respiratory changes and greater immobility of the patient.

Key words: Deep sedation. General anesthesia. Atrial fibrillation. Ablation techniques. Catheter ablation.

REFERÊNCIAS

- Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2296-304.
- Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011;124(20):2264-74.
- Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Update worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32-8.
- Rodgers M, McKenna C, Palmer S, Chambers D, Van Hout S, Golder S, et al. Curative catheter ablation in atrial fibrillation and typical atrial flutter: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12(34):iii-iv,xi-xiii,1-198.
- Sullivan SD, Orme ME, Morais E, Mitchell SA. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2012; Mar 31. [Epub ahead of print]
- Willems S, Drewitz I, Steven D, Hoffmann BA, Meinertz T, Rostock T. Interventional therapy of atrial fibrillation: possibilities and limitations. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135 Suppl 2:S48-54.
- Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, et al. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(2):163-8.
- Kumagai K. Catheter ablation of atrial fibrillation. -State of the Art-. *Circ J*. 2011;75(10):2305-11.
- Callahan TD 4th, Di Biase L, Horton R, Sanchez J, Gallinghouse JG, Natale A. Catheter ablation of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2009;27(1):163-78,x.
- Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta S, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2340-7.
- Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-40.
- Maciel WA, Atié J. Tratamento não-farmacológico da fibrilação atrial: Sua evolução e estado da arte. *Rev SOCERJ*. 2006;19(1):66-73.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):e101-98.
- Gaitan BD, Trentman TL, Fassett SL, Mueller JT, Altemose GT. Sedation and analgesia in the cardiac electrophysiology laboratory: a national survey of electrophysiologists investigating the who, how, and why? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011; 25(4):647-59.
- Tang RB, Dong JZ, Zhao WD, Liu XP, Kang JP, Long DY, et al. Unconscious sedation/analgesia with propofol versus conscious sedation with fentanyl/midazolam for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(22):2036-8.
- Zaballos M, Jimeno C, Almendral J, Atienza F, Patiño D, Valdes E, et al. Cardiac electrophysiological effects of remifentanyl: study in a closed-chest porcine model. *Br J Anaesth*. 2009;103(2):191-8.
- Leite SS, Firme EBP, Bevilacqua MS, Pereira LS, Atié J. Estudo prospectivo das repercussões de baixas doses de remifentanil na função sinoatrial e na condução e refratariedade cardíaca. *Rev bras anestesiol*. 2007;57(5):465-75.
- Di Biase L, Conti S, Mohanty P, Bai R, Sanchez J, Walton D, et al. General anesthesia reduces the prevalence of pulmonary vein reconnection during repeat ablation when compared with conscious sedation: results from a randomized study. *Heart Rhythm*. 2011;8(3):368-72.
- Trentman TL, Fassett SL, Mueller JT, Altemose GT. Airway interventions in the cardiac electrophysiology laboratory: a retrospective review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(6):841-5.
- Mandel JE, Hutchinson MD, Marchlinski FE. Remifentanyl-midazolam sedation provides hemodynamic stability and comfort during epicardial ablation of ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(4):464-6.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14(4):528-606.
- Fenelon G, Scanavacca M, Atié J, Zimmerman L, Magalhães LP, Lorga Filho A, et al. Ablação da fibrilação atrial no Brasil: resultados do registro da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas. *Arq bras cardiol*. 2007;89(5):285-9.
- Di Biase L, Saenz LC, Burkhardt DJ, Vacca M, Elayi CS, Barrett CD, et al. Esophageal capsule endoscopy after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: documented higher risk of luminal esophageal damage with general anesthesia as compared with conscious sedation. *Cir Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(2):108-12.
- Metzner A, Schmidt B, Fuernkranz A, Wissner E, Tilz RR, Koester I, et al. Esophageal temperature change and esophageal thermal lesions after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system. *Heart Rhythm*. 2011;8(6):815-20.
- Bahnsen TD. Strategies to minimize the risk of esophageal injury during catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(2):248-60.
- Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(22):2724-6.
- Sherzer AI, Feigenblum DY, Kulkarni S, Pina JW, Casey JL, Salka KA, et al. Continuous nonfluoroscopic localization of the esophagus during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(2):157-60. Erratum in: *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(4):458.
- Chugh A, Rubenstein J, Good E, Ebinger M, Jongnarangsin K, Fortino J, et al. Mechanical displacement of the esophagus in patients undergoing left atrial ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(3):319-22.
- Letsas KP, Efremidis M, Charalampous C, Tsikrikas S, Sideris A. Current ablation strategies for persistent and long-standing atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:376969.
- Bertaglia E, Zoppo F, Tondo C, Colella A, Mantovan R, Senatore G, et al. Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: a multicenter prospective registry on procedural safety. *Heart Rhythm*. 2007;4(10):1265-71.

Recebido em 07/05/2012

Aceito para publicação em 09/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Firme EBP, Cavalcanti IL, Barrucand L, Assad AR, Figueiredo NV. Ablação curativa da fibrilação atrial: comparação entre sedação profunda e anestesia geral. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Elizabeth Bessadas Penna Firme

E-mail: bessadaspf@superig.com.br

Lesões impalpáveis da mama marcadas com suspensão de carvão: avaliação de aspectos anatomopatológicos, viabilidade de interpretação e resposta inflamatória

Non-palpable breast lesions marked with coal suspension: evaluation of anatomopathological aspects, viability of interpretation and inflammatory response

TERESA CRISTINA SANTOS CAVALCANTI¹; OSVALDO MALAFAIA, ECBC-PR²; PAULO AFONSO NUNES NASSIF, TCBC-PR²; THELMA LAROCCHA SKARE²; DANIEL CURY OGATA³; MARCELO TIZZOT MIGUEL⁴; LARISSA KRÜGER GOMES⁴

R E S U M O

Objetivo: Analisar a eficácia da suspensão de carvão inerte na marcação de lesões impalpáveis mamárias e as alterações morfológicas associadas ao seu uso, além de determinar se há ou não prejuízo na interpretação destas lesões pelo patologista. **Métodos:** Foram atendidos 135 casos de lesões impalpáveis mamárias, previamente marcadas com suspensão de carvão. As lâminas coradas pelo método de HE contendo pigmentos de carvão foram analisadas ao microscópio óptico, onde se realizou avaliação quantitativa e qualitativa da resposta inflamatória e determinação da presença ou não de prejuízo ao diagnóstico anatomopatológico. Os índices avaliados quantitativamente quanto à resposta inflamatória foram as contagens de linfócitos, células gigantes e neutrófilos, todos observados e quantificados em campos de grande aumento. Foi, ainda, avaliada a quantidade e distribuição de carvão presente nas lesões. **Resultados:** Na avaliação quantitativa e qualitativa da resposta inflamatória observou-se, independente da quantidade de carvão, granulomas a "corpo estranho" em todas as amostras. Em relação à resposta inflamatória linfocitária 5,19% das amostras não apresentaram infiltração linfocítica, sendo que em 82,22% ela era de discreta intensidade e em 12,59% de moderada intensidade. Quanto à resposta inflamatória aguda, observou-se ausência total de exsudação neutrofilica em 42,96% dos espécimes, exsudação neutrofilica discreta em 42,22%, moderada em 11,11% e acentuada, sob forma de microabscessos, em 3,7% dos casos. Nesta série foram observados cinco nódulos de carvão, posicionados paralesionalmente, e que não geraram interferência na análise morfológica. **Conclusão:** Este método é marcador eficaz de lesões impalpáveis, de baixo custo, alta efetividade, sem prejuízo à análise histológica, além de ser de fácil execução; é confortável para a paciente e de grande auxílio ao cirurgião e patologista na localização destas lesões.

Descritores: Carvão vegetal. Morfologia. Mama. Neoplasias. Neoplasias da mama.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, vem crescendo consideravelmente a taxa de detecção de lesões impalpáveis mamárias, também denominadas subclínicas. As lesões não palpáveis são caracterizadas por serem não nodulares ou nodulares, estas com tamanho geralmente menor que 1cm, podendo atingir dimensões maiores na dependência das características do parênquima e tamanho da mama afetada.

O tamanho de tumores de mama invasivos não palpáveis é, em média, de 10mm. Dentre as lesões ma-

márias impalpáveis as que despertam maior interesse são aquelas suspeitas de malignidade. Elas se apresentam como nodulações ou assumem ainda outras características radiográficas, como calcificações^{1,2}, anormalidades no tecido mole, distorção arquitetural e a presença de massas irregulares.

O alto índice de detecção é decorrente da implementação de programas de prevenção, maior participação do rastreamento mamográfico e melhoria acentuada das técnicas de imagem, favorecendo o achado de alterações, cada vez mais refinadas, e de menores dimen-

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

1. Mestre do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 2. Doutor, Professor Permanente do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 3. Aluno do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 4. Aluno da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

sões¹⁻⁴. A mamografia é considerada, até hoje, o método mais específico e sensível para o diagnóstico do câncer de mama em sua forma mais precoce².

Mais recentemente a ressonância magnética vem assumindo importante papel no diagnóstico de lesões iniciais, porém, mesmo tendo alta sensibilidade, este método apresenta especificidade menor. Da mesma forma, o uso da ultrassonografia é preconizado como método complementar à mamografia e ressonância magnética, constituindo-se em ferramenta importante, principalmente em casos de mamas pequenas e densas³.

O rastreamento mamográfico anual em mulheres acima de 40 anos, detecta aproximadamente 100 a 200 novos casos de lesões suspeitas, que se apresentam como não palpáveis em cada 20.000 mamografias. Tais lesões necessitam de estudo histológico, sendo uma das opções a sua localização e marcação pré-operatória^{1,5-13}.

Apesar do bom desempenho da mamografia na identificação da neoplasia mamária em estágio inicial, 10% a 30% das lesões não palpáveis são malignas quando biopsiadas¹⁴, sendo que 15% a 25% são lesões intraductais⁵. Consequentemente, a correta localização e posterior exérese das lesões não palpáveis que são malignas são determinantes no sucesso cirúrgico. Há necessidade de marcação prévia do sítio da lesão para que ela possa ser corretamente identificada pelo cirurgião, retirada de forma precisa e adequada, considerando ainda os resultados cosméticos decorrentes da exérese da menor quantidade de tecido.

Adicionalmente, é de grande importância oferecer ao patologista condições ideais para o manejo do espécime, identificação macroscópica e microscópica das lesões e sua interpretação redundando em diagnóstico preciso em termos morfológicos, tanto qualitativo como quantitativo.

Os objetivos deste estudo foram avaliar a eficiência e viabilidade de marcação de lesões mamárias impalpáveis com solução aquosa de carbono inerte a 4%; avaliar se a solução de carvão leva ao prejuízo ou não na interpretação diagnóstica histopatológica; quantificar a resposta inflamatória à presença de carvão; e verificar o padrão de distribuição do carvão em relação às lesões-alvo.

MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

A amostra inicial constitui-se de 135 espécimes cirúrgicos procedentes de 109 pacientes portadoras de lesões impalpáveis mamárias marcadas através de mamografia ou ultrassonografia por punção e injeção de suspensão de carvão. Cada lesão foi submetida à avaliação prévia para seleção das lâminas contendo o pigmento

de carvão e, dentre estas, as que apresentavam as alterações morfológicas mais significativas em relação a componentes inflamatórios e presença de carvão. Os espécimes foram identificados e processados de acordo com as técnicas histológicas de rotina, sendo previamente conservados e fixados em formol à 10%.

As amostras foram avaliadas na totalidade de suas lâminas, sendo selecionadas aquelas com alterações associadas à presença do carvão e da alteração impalpável que propiciou o procedimento cirúrgico. Foram então separados os blocos de parafina contendo as lesões correspondentes e submetidos à microtomia para novos cortes com espessura de 4µm. Foram subseqüentemente corados em hematoxilina e eosina (HE) e reavaliados. As 135 amostras eram procedentes de 109 pacientes do sexo feminino. Destas, 89 pacientes tiveram somente uma lesão na mama investigada e marcada com suspensão de carvão, de forma prospectiva; 15, duas lesões; quatro, três lesões; e uma, quatro lesões. As idades variaram entre 21 e 87 anos, com média de 48 anos.

O microscópio usado para análise das lâminas foi acoplado a um sistema de fotomicrografia. Todos os espécimes selecionados foram primeiramente visualizados com objetiva de 100 aumentos (10x) para que fosse realizada a localização da área de impregnação por carvão, assim como, comprovação da presença da lesão "alvo" do procedimento cirúrgico. A seguir, concentrou-se a análise na região de maior intensidade de reação inflamatória associada à presença do carvão, sendo usada então objetiva de 400 aumentos (40x). Em todos os casos foram avaliados dez campos de maior aumento com contagem diferencial do número de linfócitos, neutrófilos e macrófagos multinucleados. Os dados numéricos foram padronizados de acordo com o número e distribuição de elementos inflamatórios monomorfonucleados e polimorfonucleados, assim como, pela quantidade de vascularização presente na amostra, de acordo com os parâmetros a seguir especificados.

Os critérios morfológicos e numerização para inflamação aguda basearam-se na proliferação vascular (PV) e número de polimorfonucleares (PMN) da seguinte forma: ausente (0); discreta, PV e PMN isolados (1); moderada, PV e PMN agregados em parte da área lesada (2); acentuada, PV e PMN agregados e confluentes em toda a área lesada (3).

Para inflamação crônica quantificaram-se linfócitos/plasmócitos e macrófagos (MMN), da seguinte forma: ausente, sem MMN; discreta, MMN isolados; moderada, MMN agregados em parte da lesão; acentuada, MMN agregados e confluentes em toda a lesão.

A inflamação aguda teve como consideração a somatória: 0 = ausência de inflamação aguda; somatória 1 ou 2 = inflamação aguda discreta; somatória 3 ou 4 = inflamação aguda moderada; somatória 5 ou 6 = inflamação aguda acentuada.

A distribuição do carvão representou a quantidade de carvão encontrado conforme sua introdução pela

agulha na lesão/adjacência da mesma no momento da injeção desta suspensão dentro da mama. Avaliou-se o padrão de distribuição da presença do carvão em relação à lesão analisada e classificou-se como intralesional, perilesional, paralesional ou combinação de duas ou mais das distribuições citadas.

Foi também verificada a presença ou não de lesão no espécime, elaborada nova avaliação diagnóstica e reconhecido se a presença do carvão causou qualquer tipo de interferência na qualidade da análise morfológica e diagnóstico anatomopatológico final, graduando-se a dificuldade de interpretação da lesão alvo em escala numérica de zero a dez.

RESULTADOS

Todos os parâmetros analisados e resultados obtidos foram lançados em banco de dados, sob a forma de planilha eletrônica.

Foram analisados 135 espécimes cirúrgicos obtidos para exérese de lesões impalpáveis mamárias de 109 pacientes, 82 localizadas na mama esquerda e 53 na direita. Dentre as amostras, 88 eram representadas por nódulos puros, oito por nódulos associados à microcalcificações, uma representada por placa/massa impalpável e 38 casos investigados exclusivamente pela presença de microcalcificações.

Dos 135 casos analisados, 35 eram representados por lesões malignas (26,66%), 97 por lesões benignas (71,85%), um caso constituiu-se de lesão maligna associada à lesão benigna (0,74%), em dois espécimes (1,48%) não foram observadas lesões (Tabela 1 e Figura 1).

O menor diâmetro de lesão nodular foi 0,3cm, o maior 2cm. O volume médio observado nas lesões de padrão nodular foi 0,60cm³, variando entre 0,02 e 2,3cm³.

A distribuição do carvão em relação à lesão-alvo, deu-se de forma intralesional em oito casos (5,92%); em

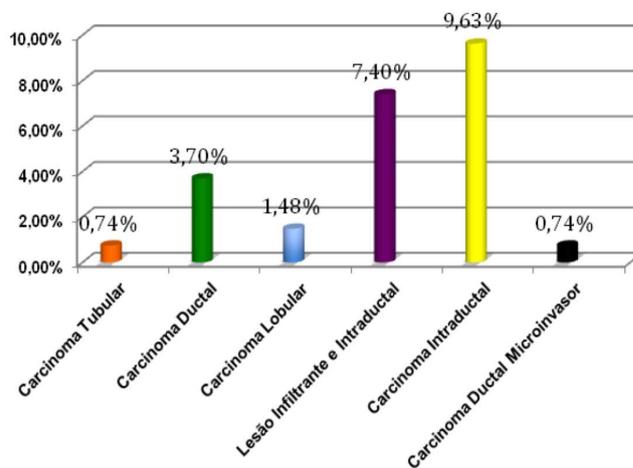


Figura 1 - Distribuição de lesões malignas.

Tabela 1 - Tipo histológico das lesões investigadas.

Lesão Histológica	Diagnósticos anatomopatológicos	
	n=	%
Fibroadenoma	51	37,78
Papiloma	5	3,70
Placa fibrosa/esclerótica	4	2,96
Necrose gordurosa	1	0,74
Linfonodo intramamário	1	0,74
Hamartoma	4	2,97
Leiomioma	1	0,74
Adenomioepitelioma	2	1,48
Condição fibrocística não proliferativa	1	0,74
Condição fibrocística proliferativa	26	19,26
Lesão esclerosante radiada	3	2,23
Carcinoma intraductal associado a fibroadenoma	1	0,74
Carcinoma intraductal	12	8,89
Neoplasia lobular "in situ"	1	0,74
Carcinoma ductal infiltrante	5	3,70
Carcinoma ductal infiltrante + carcinoma ductal "in situ"	10	7,40
Carcinoma lobular infiltrante	2	1,48
Carcinoma lobular infiltrante + carcinoma ductal "in situ"	1	0,74
Carcinoma ductal microinvasor	1	0,74
Carcinoma tubular	1	0,74
Ausência de lesão histológica	2	1,48

61 casos (45,14%) foi paralesional (Figura 2); perilesional em 26 casos (19,26%); intra e perilesional em 21 casos (15,50%); intra e paralesional em 11 casos (8,14%); peri e paralesional em cinco casos (3,70%) e intra, peri e paralesional em um caso (0,74%) (Figuras 3).

No que concerne ao processo inflamatório crônico, observou-se presença de macrófagos multinucleados com partículas de carvão intracitoplasmáticas em todos os casos (100%). Com relação ao componente linfocitário, 111 casos (82,22%) revelaram intensidade discreta, 17 intensidade moderada (12,59%) e sete (5,19%) não apresentaram linfócitos (Figura 4).

Já a resposta inflamatória aguda não foi observada em 58 (42,96%) dos casos, sendo que teve intensidade discreta em 57 (42,23%), moderada em 15 (11,11%), e acentuada, sob forma de abscedação, em cinco casos (3,7%) (Figura 5).

A quantidade de carvão presente nas amostras foi discreta em 39 casos (29%), moderada em 91 (67,4%), e acentuada, sob forma de nódulos negros em cinco casos (3,7%).

A quantidade de suspensão de carvão nos espécimes foi discreta em 29%, moderada em 67,4% e acentuada em 3,7%.

Em dois dos espécimes cirúrgicos (1,48%) não foi possível detectar presença de lesão histológica, sendo que em um a quantidade de carvão observada era mínima.

Na vizinhança de 12 casos observou-se presença de necrose gordurosa e em um caso, além da necrose, e de artefatos de deslocamento que suscitaram a realização de estudo imunoistoquímico para definição de lesão maligna infiltrante ou *in situ*.

Na totalidade de casos contendo lesão detectável (98,52%) não houve qualquer prejuízo à análise histológica e o diagnóstico anatomopatológico final foi direto, com nível de dificuldade de zero, levando-se em consideração escala de zero a dez.

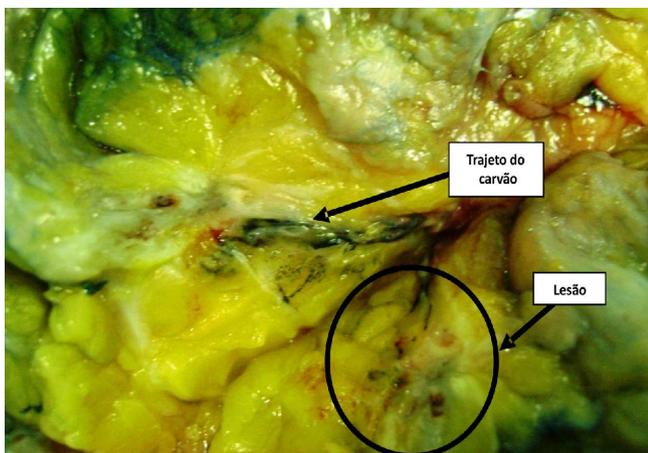


Figura 2 - Macroscopia suspensão de carvão paralesional.

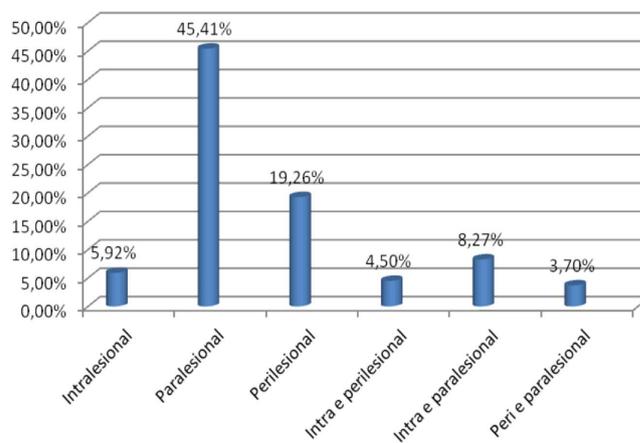


Figura 3 - Distribuição da suspensão de carvão na lesão.

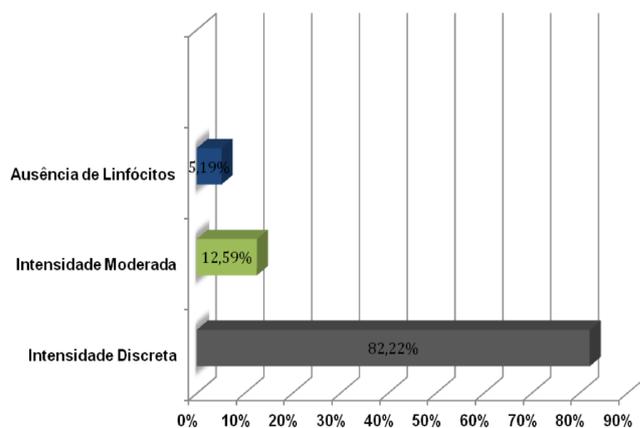


Figura 4 - Inflamação crônica - % de linfócitos.

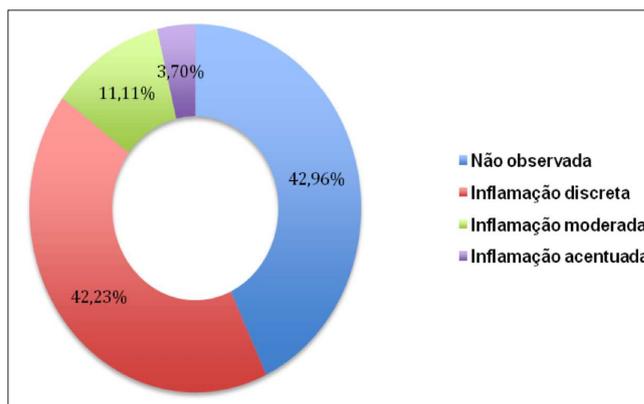


Figura 5 - Resposta inflamatória aguda - % de neutrófilos.

DISCUSSÃO

A crescente utilização da mamografia e da ultrassonografia nos programas de rastreamento de doenças mamárias associada aos avanços tecnológicos gerando aparelhos de imagem com maior acurácia, vem possibilitando o achado de número crescente de lesões mamárias não palpáveis¹⁵.

É de grande importância a localização pré-operatória adequada para que a lesão-alvo seja retirada com sucesso associada à exérese de menor quantidade de tecido mamário normal, seguindo a tendência das operações conservadoras atualmente preconizadas. Têm sido propostos vários métodos e técnicas distintas, desde a marcação em "x", com agulhas simples e múltiplas^{4,5,7,10}, fio metálico^{5,16} injeção de corantes^{1,17-19}, suspensão de carvão^{1,3,4,6,11,20} e o uso de radioisótopos^{21,22}.

O método mais usado na atualidade em todo o mundo é a localização com agulha/fio metálico. Constitui técnica que possibilita a marcação pré-operatória adequada de 92-98% das lesões mamárias impalpáveis. É, porém, associado à taxas de complicação e falha que, segundo a literatura, variam de 1% a 10%^{23,24}. O fio metálico apresenta problemas logísticos, com colocação e posicionamento realizados poucas horas antes do procedimento cirúrgico, gerando inconveniência, ansiedade à paciente, demora e, por vezes, localização subótima. Como são estruturas móveis em relação ao parênquima mamário, podem estar associadas à complicações perioperatórias importantes, salientando-se o deslocamento da agulha/fio metálico dentro da mama, principalmente nas mais gordurosas, havendo relatos de sua migração até para a cavidade pleural com ocorrência de pneumotórax²⁵. Podem, também, serem transecionadas ou quebradas involuntariamente pelo cirurgião durante o procedimento, dificultando ou impossibilitando sua localização durante a operação podendo, inclusive, gerar a presença de "corpos estranhos" iatrogênicos²⁶.

A marcação de lesões impalpáveis de mama com radioisótopos (*Radioguided Occult Lesion Localization - ROLL*), vem sendo usada, porém, tem a desvantagem de necessitar procedimento de localização em ocasião distinta do procedimento cirúrgico, alto custo, uso de radiofármacos especializados e disposição de detector de radiação gama no centro cirúrgico⁵. É também importante ressaltar que o uso de contraste iodado relatado na técnica original pode levar à necrose gordurosa e da pele além de ulcerações cutâneas, síndrome de compartimento e alergias, devido ao extravasamento do contraste para o tecido celular subcutâneo^{5,27}. O tempo entre a injeção e o procedimento cirúrgico é muito curto, gerando desconforto ao agendamento.

O uso de corantes vitais como o azul de tuloidina²⁸, azul Evans e Vital¹⁸, azul de metileno, verde isocianido²⁸ e tinta da Índia foram usados para identificação de lesões subclínicas pelo seu baixo custo, porém são pouco eficazes, pois difundem-se facilmente no parênquima mamário, devendo ter sua inoculação realizada imediatamente antes da operação, sendo que a difusão dificulta a identificação adequada do segmento a ser retirado. Já o uso de carvão como corante, que vem sendo usado em poucos lugares, não oferece o problema de difusão, como os outros corantes, sendo inerte ou com difusão mínima.

Povos pré-históricos (os Otzi) já faziam uso de tatuagens associadas à acupuntura com a finalidade de marcação de pontos e tratamento de doenças crônicas sofridas pelo homem da era glacial. Na atualidade, o carvão foi introduzido como meio de marcação de lesões impalpáveis mamárias por volta do ano de 1979, no Hospital Karolinska, Estocolmo, Suécia. Em 1983, Svane¹⁹ publicou trabalho descrevendo a técnica estereotática para marcação pré-operatória em 53 pacientes portadoras de lesões impalpáveis. A estabilidade da marcação com solução de carvão ao longo do tempo torna-a muito atrativa. Sendo particulada e não solúvel em água, ela permanece no trajeto e não se difunde para os tecidos adjacentes, em contraste com o que ocorre com outros corantes. É biologicamente inerte, facilmente identificável a olho nu e, na grande maioria dos casos, o carvão não é identificado radiograficamente.

Em concordância com diversos estudos realizados anteriormente, a presente pesquisa corrobora a utilização do carvão como marcador eficiente, de fácil visualização tanto pelo cirurgião, como pelo patologista. Dentre os 135 espécimes analisados, detectou-se a presença de lesão e do carvão em sua periferia em 133 das amostras. Em uma das isentas de lesão-alvo, a quantidade de carvão era mínima o que sugere falha na sua injeção. Com relação à outra amostra sem lesão, a quantidade de carvão observada era abundante, sendo o espécime representado exclusivamente por tecido adiposo, o que sugere colocação do carvão em sítio inadequado.

Poucos relatos da literatura avaliam o prejuízo ou dificuldade de interpretação histopatológica de espécimes marcados com suspensão de carvão^{1,4,11,20}. No presente estudo não foram detectados dificuldade alguma ou prejuízo qualquer à interpretação para o diagnóstico anatomopatológico final. Observou-se um caso de carcinoma intraductal com artefatos de deslocamento que, à microscopia óptica habitual, geraram dúvidas quanto à presença ou não de lesão infiltrante. Foi necessária realização de avaliação imunoistoquímica que corroborou o diagnóstico de lesão intraductal. Tais achados morfológicos são relatados como provenientes de procedimento intervencionista anterior, biópsia por agulha ou punção aspirativa, não estando relacionados diretamente à presença das partículas de carvão.

Em estudo realizado por Mullen *et al.*⁴, em 2001, onde foram comparados o uso de marcação com agulha e com carvão, cirurgiões relataram grande preferência ao carvão, já que ocorreu deslocamento da agulha e erros quanto à correta localização da lesão usando a técnica por agulhamento⁴.

São poucas as desvantagens do uso de carbono como meio de marcação de lesões não palpáveis relatadas até hoje. Entre elas há relatos esparsos de casos com reação a "corpo estranho" de baixo grau²⁰ sem reações adversas significativas, mesmo após meses e anos de acompanhamento^{1,4,6,11}. De acordo com relatos na literatura, o

aparecimento de reações granulomatosas pode ocorrer quando a retirada do trajeto realizado pela marcação de carvão não for efetuada em seis meses^{4,12,13}, prazo este em que o carvão é fagocitado por macrófagos, ocorrendo pouca ou nenhuma inflamação²⁹.

Até o momento, não se tem conhecimento de estudos para análise quantitativa e qualitativa de resposta inflamatória ao carvão nem da distribuição dele em relação às lesões anatomopatológicas.

Neste estudo realizou-se avaliação quantitativa e qualitativa da resposta inflamatória e observou-se, independente da quantidade de carvão, granulomas a "corpo estranho" em todas as amostras, contradizendo dados obtidos em outras pesquisas, onde foi encontrada reação a "corpo estranho" mínima ou ausente^{1,4,6,11-13,20}.

Em relação à resposta inflamatória linfocitária 5,19% das amostras não apresentaram infiltração linfocítica, sendo que em 82,22% ela era de discreta intensidade e em 12,59% de moderada intensidade.

Quanto à resposta inflamatória aguda, observou-se ausência total de exsudação neutrofilica em 42,96% dos espécimes, discreta em 42,22%, moderada em 11,11% e acentuada, sob forma de microabscessos, em 3,7% dos casos. Tal ocorrência é inusitada já que as soluções usadas são teoricamente estéreis não devendo propiciar reação inflamatória aguda.

Outro problema enfrentado pelos patologistas durante o exame histopatológico é que aos cortes de microtomia o carvão pode deixar o tecido resistente existindo então a possibilidade de distorcer ou ocultar a lesão⁴. Nesta série foram observados cinco nódulos de carvão,

posicionados paralelamente, e que não geraram interferência na análise morfológica.

Mais recentemente foram relatados três casos de alterações mamográficas de aspecto suspeito, coincidentes com sítios prévios de marcação com carvão, e que após a sua investigação traduziram-se por granulomas a carvão²⁹.

Este estudo corrobora a utilidade e facilidade do método como marcador eficaz de lesões impalpáveis, de baixo custo, alta efetividade, sem prejuízo à análise histológica, além de ser de fácil execução. É confortável para o paciente e de grande auxílio ao cirurgião e patologista na localização destas lesões. Conseqüentemente, este método deve ser mais difundido e utilizado na Medicina.

Em conclusão, a eficácia e viabilidade da marcação foram de bom domínio radiológico, cirúrgico, anatomopatológico, com baixo custo, confortável às pacientes e equipe cirúrgica, de fácil agendamento e maior tempo para a execução entre o procedimento de marcação e a remoção cirúrgica; quanto ao prejuízo ou não na interpretação diagnóstica histopatológica, o método foi muito eficaz não gerando dificuldades diagnósticas; a quantificação da resposta inflamatória à presença de carvão, na maioria dos casos foi em reação inflamatória crônica de grau variável e, em mais da metade, em reação inflamatória aguda, inclusive com focos de abscedação; em relação às lesões-alvo demonstrou que a forma paralela de distribuição do carvão foi a mais frequente e as lesões malignas infiltrantes são as que têm maior tendência a apresentar distribuição do carvão intralesional.

A B S T R A C T

Objective: To analyze the efficiency of labeling impalpable breast lesions with inert charcoal suspension; to evaluate the morphological alterations associated with its use and to determine whether the use of charcoal labeling hampers the diagnostic interpretation of the pathologist. **Methods:** Was evaluated a total of 135 cases of impalpable breast lesions previously labeled with charcoal suspension. Histological H&E stained slides containing charcoal pigments were analyzed using optical microscopy, by which both quantitative and qualitative evaluations with regards to inflammatory response and interference in diagnosis were performed. Lymphocyte, giant cells and neutrophils were evaluated and quantified. Moreover, the distribution of the charcoal suspension present in the lesions was evaluated. **Results:** As to the quantitative and qualitative evaluation of the inflammatory response caused by the use of charcoal labeling, granulomas were present in all samples regardless of the quantity of injected charcoal. Lymphocytic inflammatory response was absent in only 5.19% of the samples, 82.22% exhibited discrete intensity and 12.59% were moderate. With regards to acute inflammatory response, 42.96% showed total absence of neutrophilic exudate, whereas 42.22% contained discrete and 11.11% moderate neutrophilic exudate, and only 3.7% of cases had intense neutrophilic exudate. **Conclusion:** This study corroborates the utility and easiness of the charcoal method as a mean of efficient labeling of impalpable breast lesions; this technique is easy to use, has a low cost, high efficiency and does not interfere with the histological analysis. Moreover, it is comfortable for the patient and is of great help in finding and localizing the lesions for both the surgeon and pathologist.

Key words: Charcoal. Morphology. Breast. Neoplasms. Breast neoplasms.

REFERÊNCIAS

1. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Estienne M, Moresco L, et al. Pre-operative localization of non-palpable lesions in breast cancer by charcoal suspension. *Eur J Surg Oncol*. 1995;21(1):47-9.
2. Layfield LJ, Parkinson B, Wong J, Giuliano AE, Bassett LW. Mammographically guided fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions. Can it replace open biopsy? *Cancer*. 1991;68(9):2007-11.
3. Recanatini L, Renoldi L, Sfondrini MS, Di Nubila B, Marzano L, Poma S, et al. Non-palpable lesions of the breast. Preoperative

- location techniques with vegetable charcoal. *Radiol Med*. 1998;95(5):445-8.
4. Mullen DJ, Eisen RN, Newman RD, Perrone PM, Wilsey JC. The use of carbon marking after stereotactic large-core-needle breast biopsy. *Radiology*. 2001;218(1):255-60.
 5. Machado RHS, Oliveira AC, Rocha ACP, Souza SAL, Martins FPP, Gutfilen B, et al. Detecção e exérese de lesões mamárias não palpáveis orientadas por cirurgia radioguiada com injeção de ar para controle radiológico. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(11):650-5.
 6. Ko K, Han BK, Jang KM, Choe YH, Shin JH, Yang JH, et al. The value of ultrasound-guided tattooing localization of nonpalpable breast lesions. *Korean J Radiol*. 2007;8(4):295-301.
 7. Horns JW, Arndt RD. Percutaneous spot localization of nonpalpable breast lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1976;127(2):253-6.
 8. Bolmgren J, Jacobson B, Nordenström B. Stereotaxic instrument for needle biopsy of the mamma. *AJR Am J Roentgenol*. 1977;129(1):121-5.
 9. Kopans DB, DeLuca S. A modified needle-hookwire technique to simplify preoperative localization of occult breast lesions. *Radiology*. 1980;134(3):781.
 10. Mathieu MC, Bonhomme-Faivre L, Travagli JP, Seiller M, Contesso G. Presurgery labelling of breast tumours with a charcoal suspension for intratumour injection. *J Oncol Pharm Pract*. 2001;6(4):173-6.
 11. Moss HA, Barter SJ, Nayagam M, Lawrence D, Pittam M. The use of carbon suspension as an adjunct to wire localisation of impalpable breast lesions. *Clin Radiol*. 2002;57(10):937-44.
 12. Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. Carbon localisation of impalpable breast lesions. *Breast*. 2003;12(4):264-9.
 13. Scopa CD, Batistatou A, Peristeropoulou P, Kakkos SK, Koukouras D, Tzoracoleftherakis E. Clinically occult breast lesions: a histopathologic study. *Arch Hellenic Med*. 2002;19(1):56-63.
 14. Altomare V, Guerriero G, Giacomelli L, Battista C, Carino R, Montesano M, et al. Management of nonpalpable breast lesions in a modern functional breast unit. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;93(1):85-9.
 15. Ernst MF, Avenarius JK, Schuur KH, Roukema JA. Wire localization of non-palpable breast lesions: out of date? *Breast*. 2002;11(5):408-13.
 16. Hollender LC, Gros M. Röntgenuntersuchung der klinisch nicht tastbaren Mammacarcinome. *Langenbecks Arch Chir*. 1965;313(1):380-4.
 17. Simon N, Lesnick GJ, Lerer WN, Bachman AL. Roentgenographic localization of small lesions of the breast by the spot method. *Surg Gynecol Obstet*. 1972;134(4):572-4.
 18. Svane G. A stereotaxic technique for preoperative marking of non-palpable breast lesions. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1983;24(2):145-51.
 19. Langlois SL, Carter ML. Carbon localisation of impalpable mammographic abnormalities. *Australas Radiol*. 1991;35(3):237-41.
 20. Leidenius MHK. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) in surgery of impalpable breast tumours. *Breast Cancer*. 2005;8(6):e32.
 21. van Esser S, Hobbelink MG, Peeters PH, Buskens E, van der Ploeg IM, Mali WP, et al. The efficacy of 'radio guided occult lesion localization' (ROLL) versus 'wire-guided localization' (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: a randomized clinical trial – ROLL study. *BMC Surg*. 2008;21;8:9.
 22. Bristol JB, Jones PA. Transgression of localizing wire into the pleural cavity prior to mammography. *Br J Radiol*. 1981;54(638):139-40.
 23. Homer MJ, Smith TJ, Safaii H. Prebiopsy needle localization. Methods, problems, and expected results. *Radiol Clin North Am*. 1992;30(1):139-53.
 24. Gennari R, Galimberti V, De Cicco C, Zurrida S, Zerwes F, Pigatto F, et al. Use of technetium-99m-labeled colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions. *J Am Coll Surg*. 2000;190(6):692-8; discussion 698-9.
 25. Ernst MF, Roukema JA. Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. *Breast*. 2002;11(1):13-22.
 26. Maddox T. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician*. 2002;66(7):1229-34.
 27. Czarnecki DJ, Feider HK, Splittgerber GF. Toluidine blue dye as a breast localization marker. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;153(2):261-3.
 28. Patrikeos A, Wylie EJ, Bourke A, Frost F. Imaging of carbon granulomas of the breast following carbon track localization. *Clin Radiol*. 1998;53(11):845-8.

Recebido em 01/06/2012

Aceito para publicação em 30/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Cavalcanti TCS, Malafaia O, Nassif PAN, Skare TL, Ogata DC, Miguel MT, Gomes LK. Lesões impalpáveis da mama marcadas com suspensão de carvão: avaliação de aspectos anatomopatológicos, viabilidade de interpretação e resposta inflamatória. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Teresa Cristina Santos Cavalcanti

E-mail: tcava@yahoo.com.br

Fatores preditores para hipocalcemia pós-tireoidectomia

Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia

ALEXANDRE DE ANDRADE SOUSA¹; JOSÉ MARIA PORCARO SALLES, TCBC-MG¹; JOÃO MARCOS ARANTES SOARES, ACBC-MG²; GUSTAVO MEYER DE MORAES³; JOMAR REZENDE CARVALHO³; PAULO ROBERTO SAVASSI-ROCHA, TCBC-MG⁴

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a incidência e os fatores preditores da hipocalcemia e hipoparatiroidismo definitivo pós-tireoidectomia. **Métodos:** Foi dosado cálcio iônico no pré e no pós-operatório (primeiro, segundo e 30º dia) em 333 pacientes submetidos à tireoidectomia. Naqueles que apresentaram hipocalcemia, as dosagens foram feitas também aos 90 e 180 dias de pós-operatório, quando se dosou também o paratormônio. Os pacientes foram agrupados segundo a presença ou ausência de hipocalcemia e avaliados segundo idade, sexo, função tireoidiana, volume tireoidiano, número de paratireoides identificadas e necessidade de reimplante de paratireoides, tipo de operação, tempo operatório e diagnóstico histopatológico. **Resultados:** A incidência de hipocalcemia temporária foi de 40,8% (136 pacientes), e hipoparatiroidismo definitivo de 4,2% (14 pacientes). Tireoidectomia total ou reoperação, esvaziamento cervical, hipertireoidismo, tempo operatório e idade acima de 50 anos foram fatores determinantes de incidência significativamente maior de hipocalcemia e hipoparatiroidismo definitivo ($p < 0,05$). **Conclusão:** os fatores preditores da hipocalcemia pós-operatória incluem idade (>50 anos), tireoidectomia total, reoperação, esvaziamento cervical e tempo operatório. Os fatores preditores do hipoparatiroidismo definitivo pós-tireoidectomia incluíram tipo de operação, diagnóstico histológico e hipertireoidismo.

Descritores: Tireoidectomia. Incidência. Complicações pós-operatórias. Hipocalcemia. Hipoparatiroidismo.

INTRODUÇÃO

As tireoidectomias têm baixas taxas de complicações e sequelas aceitáveis que, entretanto, podem ser incômodas e incapacitantes¹.

A análise da literatura mostra considerável variação na incidência da hipocalcemia pós-tireoidectomia²⁻⁴, sendo a maioria dos casos secundária ao hipoparatiroidismo temporário, com recuperação em período de três semanas a seis meses. Entretanto, em 0% a 33% dos pacientes ocorrerá o hipoparatiroidismo definitivo^{2,3}.

Muitos fatores podem estar envolvidos no aumento da incidência da hipocalcemia e hipoparatiroidismo pós-tireoidectomias, incluindo tireoidectomia total, reoperação, esvaziamento cervical, hipertireoidismo pré-operatório e procedimento cirúrgico realizado por cirurgião inexperiente^{5,6}. Todavia, nem todos os pacientes com esses fatores desenvolverão essas complicações, provavelmente porque, para tanto, concorrem outras causas, cuja identificação parece fundamental para a sua prevenção.

Este estudo tem por objetivo avaliar a incidência de hipocalcemia pós-tireoidectomia, sua evolução em seis meses e os fatores envolvidos com a hipocalcemia

(laboratorial e clínica) e com o hipoparatiroidismo definitivo.

MÉTODOS

Os pacientes foram avaliados prospectivamente e incluídos na pesquisa de acordo com as normas da Organização Mundial de Saúde referentes a pesquisas em humanos, e após a assinatura, pelo paciente, do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, segundo parecer ETIC 368/04.

Todos os pacientes incluídos no estudo tinham indicação cirúrgica formal para tireoidectomia e foram operados pelos cirurgiões do Grupo de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Alfa de Gastroenterologia (CCP-IAG) do Hospital das Clínicas da UFMG.

Os pacientes com pré-operatório incompleto, os que não retornaram às consultas pós-operatórias nas datas pré-estabelecidas, e aqueles com hipocalcemia ou hiperparatiroidismo pré-operatório comprovados por dosagem do cálcio iônico (Ca) e paratormônio (PTH) foram excluídos do estudo.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da UFMG e Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

1. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG-MG-BR; 2. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rey - MG-BR; 3. Membro do Grupo de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG - MG-BR; 4. Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG- MG-BR.

No pré-operatório foram dosados o cálcio iônico, hormônio tireo-estimulante (TSH), tiroxina (T4 livre) e realizada ultrassonografia de tireoide (US) em todos os pacientes, e PTH naqueles com cálcio iônico acima dos níveis da normalidade.

Após a tireoidectomia, os pacientes foram submetidos à dosagem de Ca no primeiro e segundo dias de pós-operatório, colhidos às seis horas, e no 30º dia. Dosou-se ainda o cálcio aos 90 e 180 dias após a operação naqueles que apresentaram hipocalcemia pós-operatória e também o PTH nos que mantiveram a hipocalcemia com necessidade de reposição de cálcio.

No pós-operatório, apenas aos pacientes que evoluíram com manifestações clínicas de hipocalcemia no pós-operatório, confirmada laboratorialmente, foi administrado carbonato de cálcio, via oral, na dose de 2,0 gramas de 6/6 horas, ajustada de acordo com a evolução clínica e laboratorial. Aos pacientes sem melhora clínica, mesmo com altas doses desse medicamento, administrou-se também, por via oral, vitamina D. Aqueles com sintomas graves e com concentração plasmática de cálcio iônico abaixo de 1,00mmol/l receberam, até o desaparecimento das manifestações clínicas, gluconato de cálcio venoso, associado ao esquema terapêutico anterior.

Os pacientes foram agrupados segundo a presença ou ausência de hipocalcemia clínica e laboratorial, e avaliados segundo: 1) idade e sexo; 2) função tireoidiana pré-operatória avaliada pela dosagem de TSH e T4 livre, independentemente do uso de hormônio tireoidiano ou drogas antitireoidianas (pacientes com hipotireoidismo subclínico com TSH acima dos valores da normalidade e T4 livre normal, foram considerados hipotireoideos e aqueles com hipertireoidismo subclínico com TSH abaixo dos valores da normalidade e T4 livre normal foram considerados hipertireoideos); 3) volume tireoidiano pré-operatório em cm³, medido ao US; 4) número de glândulas paratireoideas identificadas no intraoperatório e a necessidade de reimplante da glândula; 5) tipo de operação; 6) tempo operatório em minutos; 7) diagnóstico histológico.

Considerou-se como hipocalcemia transitória a ocorrência de queda dos níveis sanguíneos do cálcio abaixo dos níveis da normalidade (valor de referência: 1,12 a 1,32 mmol/l) e com duração de até seis meses. A hipocalcemia foi considerada laboratorial, quando os pacientes permaneceram assintomáticos, e sintomática, na presença de sintomas provocados pela queda do cálcio.

O hipoparatiroidismo definitivo foi definido como permanência da hipocalcemia por mais de seis meses a partir da operação, com necessidade de reposição de cálcio e níveis de PTH abaixo do valor de referência (10 a 65pg/ml).

As operações foram assim definidas: 1) tireoidectomia parcial (TP): lobectomia + istmectomia; 2) tireoidectomia subtotal (TS): lobectomia + istmectomia + lobectomia parcial contralateral; 3) tireoidectomia total (TT); 4) tireoidectomia total + esvaziamento cervical (TT+EC),

quando, no mínimo, a cadeia recorrential, uni ou bilateralmente tenha sido esvaziada; 5) reoperação: complementação da tireoidectomia em pacientes submetidos à operação parcial prévia, realizada após 30 dias da primeira operação, e a região operada reabordada; 6) totalização (TTL): complementação da tireoidectomia em pacientes submetidos à TP prévia em que o lado operado não foi reabordado.

Foi utilizado o teste não paramétrico do Qui-Quadrado de independência para as variáveis qualitativas de maior interesse para o estudo e outras que foram categorizadas conforme necessário. O uso da correção de Yates foi admitido para comparação de proporções em tabelas 2X2.

Para as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes para comparar os grupos. Adotou-se como nível de significância utilizado nos testes o valor de 5%.

RESULTADOS

Foram estudados 333 pacientes, de ambos os sexos e sem especificação de faixa etária, submetidos à tireoidectomia. Dos 333 pacientes, 29 (8,7%) eram do sexo masculino e 304 (91,3%) do feminino. A idade variou entre oito e 88 anos, com média de 45 + 15 anos e mediana de 46 anos, 303 pacientes (91%) eram eutireoideos, nove (2,7%) hipotireoideos e 21 (6,3%) hipertireoideos.

A média do cálcio pré-operatório foi de 1,24 + 0,07mmol/l. O volume tireoidiano teve média de 47,23 + 82,52cm³ e mediana de 25cm³.

A tabela 1 mostra os tipos de operações realizadas, suas frequências, assim como, o índice de complicações de cada uma delas. A tabela 2 mostra a frequência dos tipos histológicos encontrados, assim como, o índice de complicações em cada um deles.

A incidência de hipocalcemia temporária foi 40,8% (136 pacientes) e hipoparatiroidismo definitivo de 4,2% (14 pacientes).

Não foi observada diferença significativa em relação ao sexo dos pacientes e o volume da glândula, considerando-se a incidência de hipocalcemia pós-operatória (p=0,946 e p=0,475), presença de sintomas (p=0,948 e p=0,648) e hipoparatiroidismo definitivo (p=0,724 e p=0,723).

Não houve diferença significativa na comparação da função tireoidiana com a incidência de hipocalcemia pós-operatória (p=0,653) nem com a presença de sintomas (p=0,212). Entretanto, os pacientes com hipertireoidismo tiveram incidência significativamente maior de hipoparatiroidismo definitivo que os eutireoideos (p=0,002).

Em relação à idade, distribuindo os pacientes em dois grupos – Grupo 1- acima de 50 anos, e Grupo 2- 50 anos ou menos – observou-se que no primeiro grupo as

Tabela 1 - Tipos de operação e incidência de hipocalcemia, laboratorial e clínica, e de hipoparatiroidismo definitivo.

Tipo de operação	Frequência (%)	Hipocalcemia laboratorial	Hipocalcemia clínica	Hipoparatiroidismo definitivo
TT	142 (42,7%)	85 (59,9%)	32 (22,5%)	11 (7,8%)
TP	127 (38,1%)	19 (15,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)
TTL	25 (7,5%)	8 (32,0%)	3 (12,0%)	1 (4,0%)
TT+EC	18 (5,4%)	14 (77,8%)	9 (50,0%)	1 (5,6%)
TS	17 (5,1%)	6 (35,3%)	1 (5,9%)	0 (0,0%)
Reop	4 (1,2%)	4 (100,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)
TOTAL	333	136	47	14

Tabela 2 - Tipos histológicos e a incidência de hipocalcemia, laboratorial e clínica e de hipoparatiroidismo definitivo.

Tipos histológicos	Frequência (%)	Hipocalcemia laboratorial	Hipocalcemia clínica	Hipoparatiroidismo definitivo
Bócio colóide (BC)	180 (54,1%)	64 (35,6%)	11 (6,1%)	2 (1,1%)
Carcinoma papilífero (CP)	68 (20,4%)	40 (58,8%)	20 (29,4%)	6 (8,8%)
Adenoma folicular (AF)	41 (12,3%)	11 (26,8%)	2 (4,9%)	0 (0,0%)
Doença Basedow-Graves (DG)	19 (5,7%)	10 (52,6%)	7 (36,8%)	4 (21,1%)
Tireoidite (Tir)	15 (4,5%)	6 (40,0%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)
Carcinoma folicular (CF)	5 (1,5%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Carcinoma medular (CM)	5 (1,5%)	4 (80,0%)	3 (60,0%)	1 (20,0%)
TOTAL	333	136	47	14

médias de Ca no primeiro dia do pós-operatório (DPO) (1,12 + 0,10mmol/l) e no segundo DPO (1,14 + 0,12mmol/l) foram menores que as do segundo grupo (1,16 + 0,12mmol/l no primeiro DPO e 1,17 + 0,09mmol/l no segundo DPO), tendo sido essas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,001$ no primeiro DPO e $p=0,007$ no segundo DPO) (Figura 1).

As glândulas paratireoides foram identificadas em 293 (88%) operações e não identificadas em 40 (12%) tireoidectomias. Considerando-se apenas os casos em que ambos os lados foram manipulados em um mesmo tempo operatório, ou seja, TT+EC ou TT isoladamente, não foi observada diferença significativa em relação à hipocalcemia ($p=0,441$ e $p=0,222$), presença de sintomas ($p=0,481$ e $p=0,445$) e hipoparatiroidismo definitivo ($p=0,339$ e $p=0,275$), independentemente do número de glândulas paratireoides identificadas.

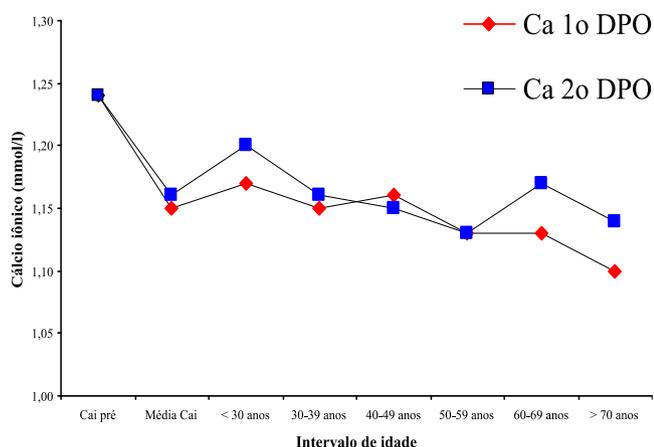
Quarenta (12%) glândulas paratireoides foram reimplantadas, mas não houve relação significativa entre necessidade de reimplante e hipocalcemia pós-operatória ($p=0,090$), presença de sintomas ($p=0,687$) e hipoparatiroidismo definitivo ($p=0,986$).

O tempo operatório médio foi 126 + 51 minutos, sendo de 119,49 + 51,40 minutos para os pacientes sem hipocalcemia e de 137,29 + 48,81 minutos para os hipocalcêmicos ($p=0,006$). Quanto maior o tempo operatório, menor foi o cálcio iônico no primeiro ($r=-13,1\%$) e no segundo ($r=-25,7\%$) DPO.

Considerando-se todos os pacientes, verificou-se incidência significativamente maior de hipocalcemia ($p=0,001$) e presença de sintomas ($p=0,000$) naqueles submetidos ao esvaziamento cervical, não se constatou diferença em relação ao hipoparatiroidismo definitivo ($p=0,272$). Quando se considerou apenas os pacientes submetidos à TT (com ou sem esvaziamento cervical), aqueles submetidos ao esvaziamento tiveram incidência significativamente maior de sintomas de hipocalcemia ($p=0,012$) quando comparados àqueles não esvaziados. Não houve, entretanto, diferença em relação à hipocalcemia laboratorial ($p=0,142$) e hipoparatiroidismo definitivo ($p=0,606$).

Considerando-se a extensão da operação, utilizando-se o teste ANOVA encontrou-se menor índice de hipocalcemia na comparação entre tireoidectomia parcial versus tireoidectomia total, tireoidectomia total + esvaziamento cervical, reoperação ($p=0,000$), tireoidectomia subtotal ($p=0,038$), totalização ($p=0,042$), tireoidectomia total versus totalização (0,010), tireoidectomia subtotal versus tireoidectomia total + esvaziamento cervical, tireoidectomia total + esvaziamento cervical versus totalização ($p=0,002$), e teoperação versus totalização ($p=0,009$).

Os sintomas de hipocalcemia foram menos frequentes na comparação entre os grupos TP x TT ($p=0,007$), TT+EC ($p=0,000$) e TTL ($p=0,030$).



Legenda: *Ca pré* = cálcio iônico no pré-operatório; *Média Ca* = média geral do cálcio iônico; *Ca 1º DPO* = cálcio iônico no primeiro dia de pós-operatório; *Ca 2º DPO* = cálcio iônico no segundo dia de pós-operatório.

Figura 1 - Médias do cálcio iônico (mmol/l) pré-operatória, geral, no primeiro e no segundo dia de pós-operatório em relação aos intervalos de idade (n = 333 pacientes).

Encontrou-se também menor índice de hipoparatiroidismo definitivo entre TP x TT e Reop ($p=0,000$), TT+EC ($p=0,008$) e TTL ($p=0,030$), e TS x Reop ($p=0,04$).

Considerando-se os tipos histológicos, utilizando-se o teste ANOVA, encontrou-se menor índice de hipocalcemia na comparação entre bócio colóide *versus* carcinoma papilífero ($p=0,001$) e carcinoma medular ($p=0,045$); entre adenoma folicular *versus* carcinoma papilífero ($p=0,001$) e carcinoma medular ($p=0,016$).

Os sintomas de hipocalcemia foram menos frequentes na comparação entre os grupos bócio colóide x doença Basedow-Graves, carcinoma papilífero, carcinoma medular ($p=0,000$) e tireoidite ($p=0,003$); entre adenoma folicular x carcinoma medular ($p=0,000$), doença Basedow-Graves ($p=0,001$), tireoidite ($p=0,0019$) e carcinoma papilífero ($p=0,002$) e entre carcinoma folicular x carcinoma medular ($p=0,040$).

Encontrou-se também menor índice de hipoparatiroidismo definitivo entre bócio colóide x doença Basedow-Graves ($p=0,000$), carcinoma papilífero ($p=0,010$) e carcinoma medular ($p=0,009$) e entre adenoma folicular x doença Basedow-Graves ($p=0,001$) e carcinoma medular ($p=0,004$).

O modelo de regressão logística final que melhor se ajusta aos dados (goodness of fit de 0,996) é o modelo que inclui a idade dos pacientes. Os com idade acima de 50 anos têm chance 1,9 vezes maior de apresentar hipocalcemia em comparação ao grupo mais jovem ($p=0,005$).

DISCUSSÃO

De acordo com Demeester-Mirkine *et al.*¹, a hipocalcemia é fenômeno complexo, multifatorial, onde a

redução da função das paratireoides parece ser o fator contribuinte principal⁴, e pode ocorrer mesmo preservando-se as glândulas e sua vascularização. Lam e Kerr⁷ mostraram queda dos níveis de PTH em 83% das tireoidectomias totais uma hora após o procedimento, indicando grande susceptibilidade das glândulas paratireoides ao trauma cirúrgico.

Quando todas as glândulas são comprometidas, por lesão do seu pedículo vascular, por ressecção inadvertida ou por manipulação cirúrgica, ocorre queda importante e brusca dos níveis do PTH, levando à hipocalcemia mais intensa e mais rápida e, conseqüentemente, desencadeando os sintomas. Com a manutenção parcial da função das paratireoides a queda do PTH será menos expressiva, permanecendo assim até que haja recuperação das glândulas remanescentes ou reparo celular das paratireoides isquemiadas. Nesses casos, a concentração de cálcio cai mais lentamente e com menos intensidade, conseqüentemente, com menos possibilidade de causar manifestações clínicas.

A procura sistemática das glândulas paratireoides pode, a princípio, aumentar o risco de lhes causar traumatismo, sendo fator contribuinte para a hipocalcemia^{2,3}. Por esse motivo, no Serviço dos autores, as glândulas paratireoides não são procuradas sistematicamente. Quando estudados apenas os casos de TT, eliminando-se a variável esvaziamento cervical, não foram encontrados resultados estatisticamente significativos quanto à identificação ou não das glândulas no intraoperatório. Portanto, a identificação ou não das glândulas paratireoides no ato operatório não interferiu na homeostase do cálcio, no presente estudo.

Uma glândula com pedículo vascular intacto e clinicamente viável deve ser deixada *in situ*⁸, entretanto, pode ser difícil definir clinicamente sua viabilidade. Nos casos de ressecção inadvertida ou com isquemia evidente, o reimplante da paratireoide pode reduzir significativamente a incidência de hipoparatiroidismo definitivo⁵. Alguns autores^{9,10} consideram que a utilização do PTH ultrarrápido intraoperatório definiria a viabilidade das paratireoides. Valor de PTH abaixo da normalidade indicaria o reimplante de, pelo menos, uma paratireoide, e assim poderia reduzir o risco de hipoparatiroidismo definitivo. Essa conduta, entretanto, é discutível, pois, eventualmente, pode-se ressecar uma glândula viável e deixar outra desvascularizada, visto que ainda não foi encontrada forma eficiente de definir qual glândula paratireoide deve ser implantada e quando fazê-lo. No atual estudo, o reimplante não esteve associado com maior ou menor incidência de hipocalcemia nem com hipoparatiroidismo definitivo.

Em relação ao sexo, a literatura mostra dados conflitantes. Assim, como outros autores^{4,11}, demonstrou-se que o sexo dos pacientes não interferiu na homeostase do cálcio pós-operatório. Em contrapartida, Prim *et al.*¹¹ e Yamashita *et al.*¹² evidenciaram incidência significativamente maior de hipocalcemia pós-operatória em mulheres.

Poucos autores referem a interferência da idade no índice de hipocalcemia⁶. Sabe-se que os idosos têm maior incidência de osteoporose e, conseqüentemente, menor quantidade de cálcio permutável capaz de suprir a hipocalcemia pós-operatória. Os idosos também podem perder parte da capacidade de regular a produção renal de 1,25 hidroxivitamina D, seja por insuficiência renal e/ou deficiência de PTH. Tal fato poderia explicar a diminuição da absorção intestinal do cálcio nesses indivíduos e contribuir para o aparecimento de osteoporose¹³.

Observou-se que pacientes com mais de 50 anos de idade tiveram 1,9 vezes mais chance de evoluir com hipocalcemia do que aqueles com menos de 50 anos. Além disso, quando comparados os pacientes acima de 50 anos aos com idade igual ou inferior a 50 anos, a diferença da média do Ca no primeiro e no segundo DPO foi significativamente menor no primeiro grupo. Não se encontrou na literatura consultada, nenhum estudo corroborando este achado de maior incidência de hipocalcemia ou da menor média do Ca no primeiro e no segundo DPO nos pacientes com idade acima de 50 anos.

Poucos autores relacionam volume tireoidiano com hipocalcemia pós-operatória. Yamashita *et al.*⁶ sugerem em seu estudo, onde volume tireoidiano foi avaliado por ultrassonografia, que o bócio volumoso esteve associado com tempo operatório mais longo e, conseqüentemente, com maior incidência de hipocalcemia. Não se encontrou maior incidência de hipocalcemia pós-tireoidectomia em pacientes com bócios volumosos.

O hormônio tireoidiano aumenta, primariamente, a taxa de remodelação óssea e, simultaneamente, a excreção fecal e urinária do cálcio e a reabsorção de fósforo¹³. Logo, o hipertireoidismo prolongado não tratado pode levar à osteodistrofia e, tampouco, à hipocalcemia após tireoidectomia total, devido à recalcificação rápida (“fome óssea”) pela perda do estímulo do hormônio tireoidiano¹⁴.

O uso de drogas antitireoidianas leva, em alguns poucos meses, à recuperação significativa da densidade óssea em pacientes com tireotoxicose, reduzindo a incidência de hipocalcemia pós-tireoidectomia¹⁶.

Zambudio *et al.*¹⁵ e McHenry *et al.*¹⁶ consideraram o hipertireoidismo, em análise de regressão logística multivariada, como fator preditivo independente para hipocalcemia pós-operatória, tanto transitória como definitiva, encontrando incidência de hipocalcemia sintomática nos pacientes com doença Basedow-Graves de 50% para os clinicamente tratados e de 43% para os não tratados, sem diferença estatística entre eles¹⁵.

Observou-se incidência significativamente maior de hipoparatiroidismo definitivo nos pacientes com hipertireoidismo prévio quando comparados aos com função tireoidiana normal pré-operatória. Embora esses pacientes tivessem sido tratados e, no momento da operação, se encontrassem com função tireoidiana normalizada ou parcialmente controlada, o hipertireoidismo predispôs ao hipoparatiroidismo definitivo, fato já assinalado por ou-

tros autores^{15,16}. O hipotireoidismo não interferiu na evolução do cálcio pós-operatório dos pacientes avaliados neste estudo.

A extensão do procedimento cirúrgico está diretamente relacionada à gravidade da hipocalcemia, assim como, à sua incidência, embora operações menos extensas possam evoluir com queda do cálcio sérico^{17,18}. As tireoidectomias em que ambos os lados do pescoço foram manipulados, estiveram associadas com incidência significativamente maior de hipocalcemia sem e com sintomas, o que corrobora o fato de a insuficiência das paratireoides ser a principal causa da manutenção da hipocalcemia após tireoidectomia.

Após TP a hipocalcemia é relativamente rara, geralmente assintomática, resolvendo-se em poucos dias. Rosato *et al.*³ encontraram 0,4% de casos de hipocalcemia após TP, sendo 0,1% deles definitiva, em casuística de 14.934 pacientes. Nesses casos, a hipocalcemia, na maioria das vezes, não é específica e pode estar relacionada com hemodiluição, hipotermia, hipoalbuminemia, diminuição da reabsorção tubular de cálcio e aumento da liberação de calcitonina, podendo ser observada em outros tipos de operação¹⁶. Acredita-se que mesmo na TP, procedimento em que apenas um lado do pescoço é manipulado, possa ocorrer supressão das paratireoides do lado operado e, conseqüentemente, desregulação da sua função⁸. Neste estudo, dos 127 pacientes submetidos à TP, 19 evoluíram com hipocalcemia pós-operatória, um dos quais necessitou de reposição de cálcio oral, caracterizando ocorrência de hipoparatiroidismo temporário, mas nenhum evoluiu com hipoparatiroidismo definitivo.

Após TT, a incidência de hipocalcemia transitória pós-operatória varia de 8,9% a 53%, com zero a 25% de hipoparatiroidismo definitivo²⁰⁻²². No pós-operatório de TS a incidência de hipocalcemia transitória varia de cinco a 29% e a de permanente, de zero a 2,3%³. Os dados encontrados nesse estudo foram similares à literatura^{3,5,19,20}.

Nesse estudo, foram separados os procedimentos Reop e TTL, já que, no primeiro, o lado operado havia sido manipulado anteriormente. Na TTL apenas o lado contralateral da tireoide, não abordado inicialmente, era operado e, portanto, sem fibrose cicatricial. Exatamente pela presença do tecido cicatricial, os casos de Reop foram considerados sempre em período superior a 30 dias do primeiro procedimento cirúrgico.

A TTL pode ser equiparada à TT justificando incidência significativamente maior de hipocalcemia pós-operatória em relação à TP. Um achado que atesta a insuficiência das glândulas paratireoides como fator predisponente à hipocalcemia pós-tireoidectomia é a incidência significativamente maior desta nos pacientes submetidos à TT ou à TT+EC em relação à TTL. O tempo entre a primeira operação (TP) e a segunda (TTL) parece ser suficiente para que as paratireoides do lado oposto ao primeiro procedimento assumam maior produção de PTH. Assim sendo, durante a TTL, essas glândulas poderiam fi-

car suprimidas, mas as contralaterais já teriam retornado às suas funções. Daí o menor índice dessa complicação.

A reoperação pode aumentar em dez vezes o risco de lesão iatrogênica das paratireoides¹¹. A incidência de hipocalcemia transitória varia de três a 44,1% e a de permanente, de zero a 11%¹⁷⁻²⁰. Processo inflamatório, sangramento, friabilidade dos tecidos e aderência das estruturas são fatores que dificultam a identificação das glândulas paratireoides, e determinam maior risco de lesão do pedículo vascular das paratireoides^{16,17}. Observou-se aumento significativo de incidência de hipocalcemia nas reoperações quando comparadas às TP e às TTL. Nas TT, onde todas as glândulas paratireoides estiveram sob risco, não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à Reop.

O esvaziamento cervical do nível VI está associado à maior incidência de hipoparatiroidismo pós-operatório, variando de 14 a 54,6% (transitório) e de quatro a 17,4% (definitivo), e também à maior incidência de ressecção inadvertida das paratireoides^{4,19,20}. Nesse estudo, observou-se incidência aumentada de hipocalcemia e presença de sintomas pós-tireoidectomia em relação às outras operações (TT e Reop), confirmando o que a literatura já registrou^{17,20}.

Relata-se que a hipocalcemia transitória pós-tireoidectomia para câncer varia de 13,6% a 19,3%⁵, podendo chegar a 75%¹⁶, e o hipoparatiroidismo definitivo de 3,3% a 5,8%⁵, sendo esse o principal fator preditivo para o desenvolvimento dessas complicações^{8,18,19}.

Observou-se relação direta entre doenças que exigiam tratamento mais agressivo e incidência significativamente maior de hipocalcemia, presença de sintomas e hipoparatiroidismo definitivo. Esse fato ficou evidente nos casos de carcinoma medular onde o tratamento mínimo aceitável, neste Serviço, é TT associado ao esvaziamento dos níveis II, III, IV e VI, bilateralmente, e do nível VII, quando comparado ao bócio colóide e adenoma folicular. Embora o esvaziamento cervical não tenha sido fator preditivo para hipoparatiroidismo definitivo neste estudo, talvez o esva-

zamento cervical bilateral o seja. O pequeno número de carcinoma medular/esvaziamentos cervicais bilaterais, nessa série, não permite conclusão definitiva.

O carcinoma papilífero esteve associado à maior incidência de hipocalcemia pós-operatória, posto que seu tratamento está, em muitos casos, associado ao esvaziamento cervical, também associado a essa complicação.

O carcinoma folicular cujo tratamento se restringe apenas à TT devido ao baixíssimo índice de metástase regional, não esteve associado à maior incidência de hipocalcemia. O número pequeno de casos pode ser uma das razões desse achado.

O nódulo suspeito e o adenoma folicular são tratados habitualmente com TP, salvo quando a doença acomete ambos os lobos tireoidianos, e, por isso, as incidências de hipocalcemia, presença de sintomas e hipoparatiroidismo definitivo foram mais baixas.

A doença Basedow-Graves esteve associada à maior incidência de hipocalcemia sintomática, em comparação com bócio colóide e adenoma folicular e à presença de sintomas e hipoparatiroidismo definitivo, em comparação com o bócio colóide. Citam-se como fatores que podem ter contribuído para isso a maior dificuldade técnica no tratamento cirúrgico da doença Basedow-Graves e a presença do hiperteroidismo.

O tempo operatório também esteve associado à maior incidência de hipocalcemia. Esse dado está diretamente associado ao porte da operação devendo sempre ser analisado em conjunto ao tipo de procedimento cirúrgico.

Concluindo, os fatores preditores da hipocalcemia pós-operatória incluem idade (>50 anos), procedimentos cirúrgicos extensos e esvaziamento cervical. As doenças tireoidianas, indiretamente, levam à hipocalcemia pós-operatória nos casos de operação mais extensa, o mesmo ocorrendo com o tempo operatório. Os fatores preditores do hipoparatiroidismo definitivo pós-tireoidectomia incluíram tipo de operação, diagnóstico histológico e hipertireoidismo.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the incidence and predictors of post-thyroidectomy definitive hypocalcemia and hypoparathyroidism.

Methods: We assessed ionic calcium preoperatively and postoperatively (first, second and 30th day) in 333 patients undergoing thyroidectomy. In those presenting hypocalcemia, measurements were also made 90 and 180 days after surgery, when parathormone was also dosed. Patients were grouped according to the presence or absence of hypocalcemia and evaluated according to age, gender, thyroid function, thyroid volume, number of parathyroid glands identified and need to parathyroid reimplantation, type of operation, operative time, and histopathological diagnosis. **Results:** The incidence of temporary hypocalcemia was 40.8% (136 patients), and of definitive hypoparathyroidism 4.2% (14 patients). Reoperation or total thyroidectomy, neck dissection, hyperthyroidism, operative time and age above 50 years were factors related to higher incidence of hypocalcemia and definitive hypoparathyroidism ($p < 0.05$). **Conclusion:** predictors of postoperative hypocalcemia included age (> 50 years), total thyroidectomy, reoperation, neck dissection and operative time. The predictors of post-thyroidectomy definitive hypoparathyroidism included type of operation, histological diagnosis and hyperthyroidism.

Key words: Thyroidectomy. Incidence. Postoperative complications. Hypocalcemia. Hypoparathyroidism.

REFERÊNCIAS

1. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maertelaer V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg.* 1992;127(7):854-8.
2. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol.* 2007;121(3):237-41.
3. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg.* 2004;28(3):271-6.
4. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Dobrinja C, Carrozza C, Di Stasio E, et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery.* 2006;140(6):1016-23; discussion 1023-5.
5. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery.* 2003;133(2):180-5.
6. Yamashita H, Noguchi S, Tahara K, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, et al. Postoperative tetany in patients with Graves' disease: a risk factor analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(1):71-7.
7. Lam A, Kerr PD. Parathyroid hormone: an early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope.* 2003;113(12):2196-200.
8. Lo CY, Lam KY. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery.* 1998;124(6):1081-6; discussion 1086-7.
9. Roh JL, Park CI. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck.* 2006;28(11):990-7.
10. Mehta N, Watts NB, Welge JA, Steward D. Comparison of serum calcium change following thyroid and nonthyroid neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(6):901-6.
11. Prim MP, de Diego JI, Hardisson D, Madero R, Gavilan J. Factors related to nerve injury and hypocalcemia in thyroid gland surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124(1):111-4.
12. Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Uchino S, Watanabe S, Ohshima A, et al. Calcium and its regulating hormones in patients with graves disease: sex differences and relation to postoperative tetany. *Eur J Surg.* 2000;166(12):924-8.
13. Raisz LG. Hormonal regulation of bone growth and remodelling. *Ciba Found Symp.* 1988;136:226-38.
14. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Osteoporosis and age-related fracture syndromes. *Ciba Found Symp.* 1988;134:129-42.
15. Zambudio AR, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg.* 2004;240(1):18-25.
16. McHenry CR, Speroff T, Wentworth D, Murphy T. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *Surgery.* 1994;116(4):641-7; discussion 647-8.
17. Szubin L, Kacker A, Kakani R, Komisar A, Blaugrund S. The management of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Ear Nose Throat J.* 1996;75(9):612-4, 616.
18. Ozbas S, Kocak S, Aydintug S, Cakmak A, Demirkiran MA, Wishart GC. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre. *Endocr J.* 2005;52(2):199-205.
19. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg.* 1998;176(1):71-5.
20. de Andrade Sousa A, Salles JM, Soares JM, de Moraes GM, Carvalho JR, Rocha PR. Course of ionized calcium after thyroidectomy. *World J Surg.* 2010;34(5):987-92.

Recebido em 20/04/2012

Aceito para publicação em 06/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Sousa AA, Salles JMP, Soares JMA, Moraes GM, Carvalho JR, Savassi-Rocha PR. Fatores preditores para hipocalcemia pós-tireoidectomia. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Alexandre de Andrade Sousa

E-mail: alexandradeccp@gmail.com

Hepatectomia videolaparoscópica. Experiência pessoal com 107 casos

Laparoscopic liver resection. Personal experience with 107 cases

MARCEL AUTRAN CESAR MACHADO, TCBC-SP¹; FÁBIO FERRARI MAKDISSI²; RODRIGO CAÑADA TROFO SURJAN³

R E S U M O

Objetivo: analisar nossa experiência após 107 hepatectomias videolaparoscópicas e discutir a evolução técnica da hepatectomia laparoscópica nos últimos cinco anos. **Métodos:** entre abril de 2007 e abril de 2012 foram realizadas 107 hepatectomias laparoscópicas em 105 pacientes. A média de idade foi 53,9 anos (17 a 85). Cinquenta e três pacientes eram do sexo masculino. Todas as intervenções foram realizadas pelos autores do trabalho. **Resultados:** do total de 107 operações, houve necessidade de conversão para a técnica aberta em três casos (2,8%). Dezesesseis pacientes (14,9%) apresentaram complicações. Dois pacientes foram a óbito, mortalidade de 1,87%. Um óbito foi decorrente de infarto miocárdio do miocárdio, sem relação com a hepatectomia laparoscópica, que transcorreu sem intercorrências e não apresentou conversão nem sangramento. O outro óbito foi decorrente de falha do grameador. Vinte pacientes (18,7%) necessitaram de transfusão sanguínea. O tipo de hepatectomia mais frequente foi a bissegmentectomia, segmentos 2-3, (33 casos), seguida de hepatectomia direita (22 casos). Setenta e duas cirurgias (67,3%) foram realizadas por meio da técnica de acesso Glissoniano. **Conclusão:** a divulgação dos resultados é de extrema importância. As dificuldades técnicas, complicações e mesmo mortalidade, inerentes a este complexo tipo de cirurgia, necessitam ser divulgados com clareza. Este procedimento deve ser realizado em centro especializado e por equipe capacitada. A técnica de acesso Glissoniano por via laparoscópica, descrita pela nossa equipe, facilita a realização de hepatectomias anatômicas.

Descritores: Fígado. Técnicas. Cirurgia geral. Laparoscopia. Hepatectomia.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos instrumentais e a melhoria das técnicas possibilitaram a realização de ressecções hepáticas por videolaparoscopia¹⁻³ no início dos anos 1990. A partir dos anos 2000, houve um crescimento exponencial no número de hepatectomias por este método, refletindo em número crescente de publicações⁴⁻⁸.

A primeira hepatectomia videolaparoscópica do Brasil, bissegmentectomia, segmentos 2-3, foi realizada por Kalil *et al.*³ em 1997. Em 2007, nossa equipe realizou a primeira hepatectomia maior por laparoscopia, hepatectomia direita⁹. Após estes casos pioneiros, houve uma disseminação da nossa técnica no nosso País¹⁰⁻¹².

As vantagens da videocirurgia sobre a técnica aberta incluem: menores incisões, redução na dor pós-operatória, menor tempo de recuperação dos doentes, menor resposta imune e metabólica, menor tempo de hospitalização, bem como, menores índices de morbidade^{7,8,13}.

Hoje a hepatectomia laparoscópica é uma realidade no Brasil e já faz parte do arsenal cirúrgico no trata-

mento das afecções do fígado. Atualmente hepatectomias maiores e/ou complexas, como hepatectomia direita⁹, trisegmentectomia direita¹⁴, hepatectomia esquerda¹⁵, mesohepatectomia¹⁶ e, até, hepatectomia em dois tempos¹⁷, são realizadas rotineiramente por videolaparoscopia no Brasil em centros especializados e por equipes capacitadas^{3,9,14-18}.

O objetivo deste trabalho é analisar nossa experiência com mais de uma centena de casos e discutir a evolução técnica da hepatectomia laparoscópica nos últimos cinco anos, ressaltando nossa contribuição no desenvolvimento da técnica de acesso Glissoniano por videolaparoscopia.

MÉTODOS

Todos os pacientes submetidos à ressecção hepática com o uso de videolaparoscopia, entre abril de 2007 e abril de 2012, foram retrospectivamente estudados a partir de banco de dados coletados prospectivamente.

Trabalho realizado no Hospital Sírio Libanês, SP, Brasil.

1. Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da USP; 2. Doutor da Faculdade de Medicina da USP; 3. Médico Assistente da Faculdade de Medicina da USP.

Neste período foram realizadas 107 hepatectomias laparoscópicas em 105 pacientes. A média de idade foi $53,9 \pm 15,8$ anos (17 a 85). Cinquenta e dois pacientes eram do sexo feminino e 53 do masculino. As tabelas 1 e 2 mostram os tipos de hepatectomias laparoscópicas realizadas e as indicações. Do total de 107 hepatectomias, 29 foram realizadas fora do nosso Serviço.

RESULTADOS

Do total de 107 operações, houve necessidade de conversão para a laparotomia em três casos (2,8%) devido a sangramento (1 caso), embolia gasosa (1 caso) e falha de instrumental (1 caso).

Dezesseis pacientes apresentaram complicações, índice de 14,9% de morbidade. As principais complicações foram ascite e insuficiência hepática transitória, ocorridas em pacientes cirróticos. Um paciente, portador de metástases hepáticas, com antecedente de quimioterapia e submetido à trisegmentectomia direita sem embolização portal prévia, apresentou insuficiência hepática prolongada, com melhora gradual e alta após 15 dias de internação. Dois pacientes apresentaram fístula biliar após ressecção hepática. Um paciente foi reoperado por laparoscopia por suspeita de sangramento (queda abrupta de hematócrito), não foi encontrado foco de sangramento, e evoluiu com regularização dos níveis de hemoglobina após transfusão. Dois pacientes faleceram após a operação, mortalidade de 1,87%. Estes dois pacientes foram operados em outro Serviço; um óbito foi decorrente de infarto do miocárdio, sem relação com a hepatectomia laparoscópica que transcorreu sem intercorrências. O outro paciente faleceu durante a hepatectomia, em decorrência de falha do grameador que resultou em sangramento, conversão e

necessidade de volumosa transfusão; o óbito ocorreu no terceiro dia de pós-operatório.

A perda sanguínea estimada, bem como, tempo operatório e tempo de internação variaram de acordo com o tipo de ressecção. Vinte pacientes (18,7%) necessitaram de transfusão sanguínea (1 a 6 unidades), durante ou após a hepatectomia. A maior parte dos pacientes que necessitaram de transfusão foi submetida à hepatectomia maior.

O tipo de hepatectomia mais frequente foi a bissegmentectomia, segmentos 2-3, seguida de hepatectomia direita (Tabela 1) e a principal indicação foi metástase hepática (Tabela 2). Setenta e duas operações (67,3%) foram realizadas por meio da técnica de acesso Glissoniano, previamente descrita^{11,12}. As demais 35 (32,7%) foram realizadas por meio de dissecação do hilo hepático ou não foram anatômicas (Tabela 3). Em dez casos, a técnica de hemi-Pringle¹⁹ foi utilizada para a realização de ressecções não anatômicas. Em quatro casos, optamos pelo uso da técnica de Pringle intermitente, após pré-condicionamento (dez minutos de pinçamento do hilo hepático seguido de dez minutos de liberação da perfusão hepática). Em dois casos utilizamos o auxílio da mão e em dois casos utilizamos a técnica híbrida. Um paciente, portador de colangiocarcinoma hilar, foi submetido à hepatectomia esquerda com linfadenectomia totalmente laparoscópica, mas a anastomose hepatico-jejunal intra-hepática foi realizada pelo método híbrido, devido à localização e ao calibre da via biliar que não permitiam uma anastomose segura. Do total de 107 operações, excetuando-se as conversões (3 casos) e as operações híbridas (2 casos) ou com auxílio da mão (2 casos), 100 foram realizadas totalmente por via laparoscópica (93,5%).

Em quatro casos de metástase hepática, a hepatectomia laparoscópica foi realizada concomitante à cirurgia colorretal, sendo duas hepatectomias direitas e uma bissegmentectomia, segmentos 5-8, associada à

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes segundo tipo de ressecção hepática realizada.

Tipo de Ressecção Hepática	Procedimentos	%
Bissegmentectomia 2-3	33	30,8
Hepatectomia Direita	22	20,6
Bissegmentectomia 6-7	8	7,5
Hepatectomia Esquerda	4	3,7
Bissegmentectomia 7-8	3	2,8
Mesohepatectomia	3	2,8
Trisegmentectomia Direita	2	1,9
Bissegmentectomia 4-5	2	1,9
Bissegmentectomia 5-8	1	0,9
Ressecções bilaterais	2	1,9
Monossegmentectomias	7	6,5
Não anatômicas	20	18,7
Total	107*	100,0

* Dois pacientes foram operados duas vezes.

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo indicação da ressecção hepática.

Doença de base	Número de pacientes	%
Metástase	45	42,9
Carcinoma Hepatocelular	25	23,8
Adenoma Hepático	12	11,4
Litíase Intra-hepática	6	5,7
Colangiocarcinoma	4	3,8
Angiomiolipoma	4	3,8
Hemangioma	4	3,8
Hiperplasia Nodular Focal	3	2,9
Aneurisma artéria hepática	1	0,95
Cistadenoma biliar	1	0,95
Total	105*	100,0

* Dois pacientes foram operados duas vezes pelo mesmo motivo.

retossigmoidectomia por tumor de reto baixo e ileostomia protetora. Em um caso realizou-se, ao mesmo tempo, hepatectomia direita e colectomia direita com ileo-transverso anastomose.

Três doentes portadores de metástases hepáticas de origem neuroendócrina foram submetidos à ressecção do tumor primário no mesmo tempo cirúrgico, sendo duas enterectomias e uma pancreatectomia corpo-caudal. Em todos estes procedimentos, a operação associada também foi realizada por laparoscopia.

Outros procedimentos realizados ao mesmo tempo da hepatectomia laparoscópica (ressecção do segmento 4 e hepatectomia direita, respectivamente) foram uma nefrectomia direita laparoscópica e metastasectomia pulmonar toracoscópica (realizados por outras equipes).

Em 33 operações (30,8%), o tipo de hepatectomia foi maior, ou seja, houve a retirada de três ou mais segmentos hepáticos no mesmo tempo operatório. Embora de alta complexidade e grande área cruenta, bissegmentectomias (segmentos 6-7, 7-8 e 5-8) foram consideradas como hepatectomia menor (Tabela 4).

A distribuição anual do número de hepatectomias laparoscópicas realizadas no período de estudo está demonstrada na figura 1.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento da técnica de ressecção hepática por videolaparoscopia necessita de capacitação técnica em cirurgia laparoscópica avançada e em cirurgia hepática^{7,8,13,20,21}. A falta destes conhecimentos pode levar a erros que, em se tratando especificamente de hepatectomia laparoscópica, podem resultar em sangramento intra-operatório com risco de complicações graves e mortalidade.

Com isto em mente, os autores iniciaram um programa de treinamento em animais de médio porte (cães e porcos) onde foram possíveis o uso e desenvolvi-

Tabela 3 - Tipo de hepatectomia realizada quanto à técnica utilizada.

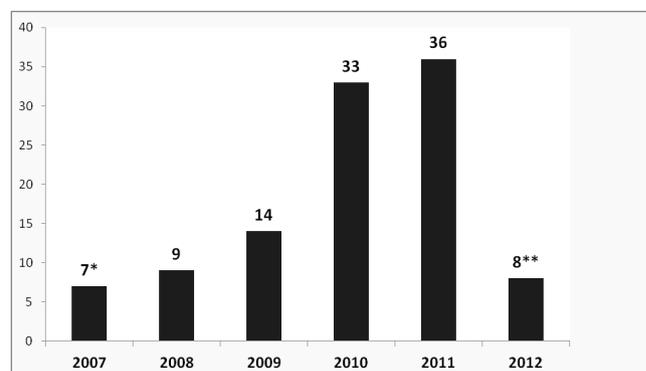
Técnica de controle	Procedimentos	%
Acesso Glissoniano	72	67,3
Sem acesso Glissoniano	35	32,7
Total	107*	100,0

* Dois pacientes foram operados duas vezes.

Tabela 4 - Tipo de hepatectomia realizada quanto ao número de segmentos removidos. Considerou-se como ressecção maior a retirada de três ou mais segmentos hepáticos, contíguos ou não.

Tipo de Ressecção Hepática	Procedimentos	%
Maior (> 3 segmentos)	33	30,8
Menor (até 2 segmentos)	74	69,2
Total	107*	100,0

* Dois pacientes foram operados duas vezes.

**Figura 1** - Distribuição das hepatectomias videolaparoscópicas segundo ano de realização.

* - a partir de abril de 2007

** - até abril de 2012

mento de diversos instrumentos. Este programa resultou na descrição de modelo experimental²² útil, pois a vivência de situações, como posicionamento errôneo de trocartes e sangramento intra-operatório, fez com que os autores ganhassem experiência neste complexo tipo de procedimento.

A aplicação em humanos foi gradual, onde iniciamos a ressecção segmentar do fígado com o uso de técnica de hemi-Pringle¹⁹. Os resultados iniciais em humanos, o aprimoramento técnico contínuo e o intercâmbio de informações com cirurgiões de outros centros fizeram com que os autores pudessem realizar ressecções hepáticas maiores com sucesso.

Após o sucesso inicial dos primeiros casos de hepatectomia direita^{9,10,23}, os autores organizaram diversos cursos de treinamento e ensino da cirurgia laparoscópica em animais de médio porte, após capacitação técnica e desenvolvimento de modelos experimentais. A realização de operações em outros hospitais foi importante para selear a técnica no Brasil inteiro, e possibilitou um aumento rápido da nossa casuística. A divulgação de nossa experiência em diversos Congressos e eventos médicos nos últimos anos, bem como, o acesso aos nossos vídeos editados, disponibilizados em sites educativos e de acesso público ajudou na disseminação da técnica no Brasil. Hoje a hepatectomia laparoscópica é uma realidade no nosso meio.

A nossa experiência com a técnica de acesso Glissoniano, por via laparotômica e empregada desde 2001, em mais de 400 casos, nos impulsionou a usar esta técnica também na cirurgia laparoscópica^{11,12}. Com efeito, o conhecimento de pontos anatômicos, úteis para a localização dos pedículos Glissonianos, e a experiência acumulada com as operações por laparotomia facilitaram esta tarefa e rapidamente abandonamos a técnica de dissecação do hilo hepático nos pacientes sem alteração anatômica. A única exceção foi em um caso de tumor de Klatskin, onde a dissecação do hilo foi mandatória.

Uma nova estratégia de secção do parênquima hepático²⁴ durante a hepatectomia direita resultou em redução do sangramento e do tempo operatório. A secção da parte posterior do fígado antes da transecção do parênquima reduz o sangramento das veias hepáticas acessórias que drenam diretamente para a veia cava retro-hepática no momento da inserção do grampeador no fígado.

Outra alteração importante na técnica, introduzida nos últimos casos, foi a redução do número e tamanho dos trocartes²⁴. Inicialmente utilizávamos cinco trocartes para uma hepatectomia direita, sendo três de 12mm. Atualmente, utilizamos apenas um de 12mm para a introdução do grampeador, um de 10mm para a ótica e dois de 5mm. A introdução de grampeadores flexíveis possibilitou esta mudança. Anteriormente, para cada ângulo de secção do parênquima um trocar de 12mm era necessário. Outra modificação foi a retirada sistemática da peça operatória por incisão suprapúbica em substituição

ao uso de incisões prévias ou prolongamento de portos. O motivo para esta mudança foi a comprovação de menor dor com a incisão de Pfannenstiel²⁵.

O uso da laparoscopia resulta em claros benefícios para o paciente, tais como menor dor pós-operatória, preservação da parede abdominal, menor tempo de internação, melhor efeito cosmético, menor sangramento, retorno precoce às atividades profissionais entre outros^{7,8,13,20,21,26}. Com isto em mente, aumentamos a indicação do uso da laparoscopia. O uso da técnica videolaparoscópica necessita de instrumentos especiais como grampeador laparoscópico com cargas vasculares. Isto pode resultar em custo maior do procedimento mas que pode ser compensado por menor perda sanguínea, menor tempo de hospitalização e retorno precoce ao trabalho. A análise de custo não foi objeto do presente estudo. No entanto, a exemplo do que ocorreu com o uso de grampeadores na cirurgia aberta e em outras cirurgias videolaparoscópicas, o custo tende a cair com o aumento do número de casos. O tipo e quantidade de material necessário variam muito de acordo com o tipo de cirurgia. Uma hepatectomia direita necessita de mais cargas de grampeador, enquanto uma enucleação simples pode ser realizada sem nenhum tipo de material especial.

Em pacientes em que antecipamos uma dificuldade técnica para o uso exclusivo da laparoscopia, passamos a utilizar técnicas híbridas com o uso de mão auxiliar ou liberação laparoscópica seguida de secção do fígado por meio de pequena incisão²⁷⁻²⁹.

O uso de técnica assistida com a mão facilita a exposição do fígado e a secção do parênquima, especialmente em fígados cirróticos, e ainda dá ao cirurgião a sensação tátil perdida na laparoscopia²⁷. Acreditamos que o uso sistemático desta técnica não é necessária e, juntamente com outros autores⁴, a utilizamos como um passo antes da conversão completa à laparotomia ou em casos que antecipamos dificuldades para a realização de técnica totalmente laparoscópica.

A análise da literatura mostra um crescimento exponencial no número e indicações da hepatectomia laparoscópica. Em uma revisão de todos os casos publicados de hepatectomia laparoscópica⁸, realizada em 2009, foram encontrados 2804 casos. Neste estudo a mortalidade foi de apenas 0,3% e morbidade de 10,5%. No entanto, 45% dos casos foram ressecções em cunha e, quase a metade de casos, em pacientes portadores de tumores benignos. Apenas 9% dos casos foram de hepatectomia direita, ou seja, houve uma seleção dos casos. Quando analisamos os dados de estudos multicêntricos apenas com ressecções maiores³⁰, encontramos mortalidade e morbidade significativamente maiores, além disso, o índice de conversão ficou em 12,4%.

Na medida em que este procedimento foi inserido no arsenal terapêutico de maneira definitiva e com menos seleção, os resultados tenderam a refletir os resultados reais do método: menor morbidade, menor

sangramento e mortalidade do que em cirurgia aberta. Mortalidade nula, presente nas séries iniciais, reflete seleção dos doentes^{1,2,5}. Séries com enorme número de pacientes portadores de tumores benignos e ressecções menores mostram seleção e não devem ser parâmetro para comparação com a cirurgia aberta. Estudos prospectivos e randomizados nunca foram feitos, talvez dada a enorme diversidade de procedimentos hepáticos e a óbvia preferência dos doentes pela cirurgia minimamente invasiva e, por este motivo, provavelmente não serão realizados. Portanto, na presença de indicação de hepatectomia, desde que não haja contraindicação ao método, a laparoscopia deve ser a técnica de escolha.

Intervenções hepáticas complexas como hepatectomia para tumor de Klatskin e até mesmo a técnica de "Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged Hepatectomy" (ALPPS) (primeiro caso descrito no mundo) puderam ser realizadas totalmente por laparoscopia³¹.

Os critérios para a realização de uma ressecção hepática por esta via incluem experiência em cirurgia hepato-bilio-pancreática e em laparoscopia avançada. Po-

rém a indicação da laparoscopia não pode e não deve prevalecer sobre os princípios cirúrgicos e oncológicos.

A divulgação dos resultados após cinco anos de utilização da laparoscopia na realização de ressecções hepáticas é de extrema importância. Os resultados, incluindo as dificuldades técnicas, complicações e mesmo mortalidade, inerentes a este complexo tipo de cirurgia necessitam ser divulgados com clareza.

A hepatectomia laparoscópica é uma realidade no Brasil, mas não existe ainda nenhum método de ensino deste procedimento nos grandes centros acadêmicos e universitários. Este procedimento, portanto, deve ser realizado em centro especializado e por equipe capacitada. A técnica de acesso Glissoniano por via laparoscópica, descrita pela nossa equipe, hoje utilizada nos maiores centros mundiais, facilita a realização de hepatectomias anatômicas, que possuem menor risco de complicações e sangramento.

Novas técnicas e melhorias do instrumental têm sido continuamente descritas e atualmente, segundo a nossa experiência, a proporção de pacientes passíveis de ressecção hepática por videolaparoscopia é de cerca de 50% dos casos.

A B S T R A C T

Objective: To analyze our experience after 107 laparoscopic hepatectomies and discuss the technical evolution of laparoscopic hepatectomy in the last five years. **Methods:** Between April 2007 and April 2012 we performed 107 laparoscopic hepatectomies in 105 patients. The mean age was 53.9 years (17 to 85). Fifty-three patients were male. All interventions were performed by the authors. **Results:** from the total of 107 operations, there was need for conversion to open technique in three cases (2.8%). Sixteen patients (14.9%) had complications. Two patients died, a mortality of 1.87%. One death was due to massive myocardial infarction, unrelated to the procedure, which was uneventful and showed no conversion or bleeding. The other death was due to failure of the stapler. Twenty patients (18.7%) required blood transfusion. The most frequent type of hepatectomy was bisegmentectomy of segments 2-3, (33 cases), followed by right hepatectomy (22 cases). Seventy-two procedures (67.3%) were performed by the technique of Glissonian access. **Conclusion:** The dissemination of results is of utmost importance. The technical difficulties, complications and even death, inherent in this complex type of surgery, need to be clearly disclosed. This procedure should be performed in a specialized center with knowledgeable staff. The technique of laparoscopic Glissonian access, described by our staff, facilitates the realization of anatomical hepatectomies.

Key words: Liver. Techniques. General surgery. Laparoscopy. Hepatectomy.

REFERÊNCIAS

- Gagner M, Rheault M, Dubuc J. Laparoscopic partial hepatectomy for liver tumor. *Surg Endosc.* 1992;6:97-8.
- Azagra JS, Gowergen M, Gilbert E et al. Laparoscopic anatomical left lateral segmentectomy -technical aspects. *Surg Endosc.* 1996;10:758-61.
- Kalil AN, Giovenardi R, Camargo SM. Hepatectomia regrada por videolaparoscopia. *Rev Col Bras Cir* 1998;25:287-9.
- O'Rourke N, Fielding G. Laparoscopic right hepatectomy: surgical technique. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8:213-6.
- Vibert E, Perniceni T, Levard H et al. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg.* 2006; 93:67-72.
- Soubrane O, Cherqui D, Scatton O et al. Laparoscopic left lateral sectionectomy in living donors: safety and reproducibility of the technique in a single center. *Ann Surg.* 2006; 244:815-20.
- Koffron AJ, Auffenberg G, Kung R, Abecassis M. Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. *Ann Surg* 2007; 246:385- 92.
- Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World Review of Laparoscopic Liver Resection—2,804 Patients. *Ann Surg* 2009;250: 831-841.
- Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, Teixeira AR, Bacchella T, Machado MC. Hepatectomia direita por videolaparoscopia. *Rev Col Bras Cir* 2007; 34(3):189-192.
- Machado MA, Makdissi FF, Almeida FA, Luiz-Neto M, Martins AC, Machado MC. Hepatectomia Laparoscópica no Tratamento das Metástases Hepáticas. *Arq. Gastroenterol* 2008; 45(4):330-332.
- Machado MA, Makdissi FF, Galvão FH, Machado MC. Intrahepatic Glissonian approach for laparoscopic right segmental liver resections. *Am J Surg* 2008; 196:e38-e42.
- Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, Herman P, Teixeira AR, C Machado MC. Laparoscopic resection of left liver segments using

- the intrahepatic Glissonian approach. *Surg Endosc.* 2009; 23:2615-2619.
13. Buell JF, Cherqui D, Geller DA et al. The International Position on Laparoscopic Liver Surgery. The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 2009; 250: 825-830.
 14. Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, Oliveira AC, Pilla VF, Teixeira AR. Intrahepatic glissonian approach for laparoscopic right trisectionectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19(6):777-9.
 15. Machado MA, Makdissi FF, Herman P, Surjan RC. Intrahepatic Glissonian approach for pure laparoscopic left hemihepatectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2010; 20(2):141-2.
 16. Machado MA, Kalil AN. Glissonian approach for laparoscopic mesohepatectomy. *Surg Endosc* 2011; 25:2020-22
 17. Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, Kappaz GT, Yamaguchi N. Two-stage laparoscopic liver resection for bilateral colorectal liver metastasis. *Surg Endosc.* 2010; 24:2044-7.
 18. Kalil AN, Mastalir ET. Laparoscopic Hepatectomy for benign liver tumors. *Hepato-Gastroenterology* 2002;49:803-5.
 19. Machado MA, Makdissi FF, Bacchella T et al. Hemihepatic ischemia for laparoscopic liver resection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2005;15:180-3.
 20. Nguyen KT, Laurent A, Dagher I, Geller DA, Steel J, Thomas MJ, Marvin M, Ravindra KV, Mejia A, Lainas P, Franco D, Cherqui D, Buell JF, Gamblin TC. Minimally Invasive Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer A Multi-Institutional, International Report of Safety, Feasibility, and Early Outcomes. *Ann Surg* 2009; 250: 842-848.
 21. Mala T, Edwin B, Gladhaug I et al. A comparative study of the short-term outcome following open and laparoscopic liver resection of colorectal metastases. *Surg Endosc.* 2002; 16:1059-63.
 22. Machado MA, Galvão FH, Pompeu E et al. Canine Model of Laparoscopic Segmental Liver Resection. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2004;14:325-8.
 23. Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, Teixeira AR, Sepúlveda A Jr, Bacchella T, Machado MC. Laparoscopic right hemihepatectomy for hepatolithiasis. *Surg Endosc* 2008; 22(1):245
 24. Machado MA, Surjan RC, Makdissi FF. Intrahepatic Glissonian approach for pure laparoscopic right hemihepatectomy. *Surg Endosc* 2011; 25(12):3930-3.
 25. Tisdale BE, Kapoor A, Hussain A, Piercey K, Whelan JP. Intact specimen extraction in laparoscopic nephrectomy procedures: Pfannenstiel versus expanded port site incisions. *Urology* 2007; 69(2):241-4.
 26. Castaing D, Vibert E, Ricca L, Azoulay D, Adam R, Gayet B. Oncologic Results of Laparoscopic Versus Open Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases in Two Specialized Centers. *Ann Surg* 2009; 250: 849-855.
 27. Antonetti MC, Killelea B, Orlando R 3rd. Hand-assisted laparoscopic liver surgery. *Arch Surg.* 2002; 137:407-11.
 28. Koffron AJ, Kung RD, Auffenberg GB, Abecassis MM. Laparoscopic liver surgery for everyone: the hybrid method. *Surgery* 2007; 142(4):463-8
 29. Nitta H, Sasaki A, Fujita T, Itabashi H, Hoshikawa K, Takahara T, Takahashi M, Nishizuka S, Wakabayashi G. Laparoscopy-assisted major liver resections employing a hanging technique: the original procedure. *Ann Surg* 2010; 251(3):450-3.
 30. Dagher I, O'Rourke N, Geller DA, Cherqui D, Belli G, Gamblin TC, Lainas P, Laurent A, Nguyen KT, Marvin MR, Thomas M, Ravindra K, Fielding G, Franco D, Buell JF. Laparoscopic Major Hepatectomy An Evolution in Standard of Care. *Ann Surg* 2009; 250: 856-860.
 31. Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC. Totally Laparoscopic ALPPS Is Feasible and May Be Worthwhile. *Ann Surg* 2012; 256:e13
- Recebido em 01/06/2012
 Aceito para publicação em 27/07/2012
 Atualizado em 05/10/2012
 Conflito de interesse: nenhum
 Fonte de financiamento: nenhuma
- Como citar este artigo:**
 Machado MAC, Makdissi FF, Surjan RCT. Hepatectomia videolaparoscópica. Experiência pessoal com 107 casos. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
- Endereço para correspondência:**
 Marcel Autran C. Machado
 E-mail: dr@drmarcel.com.br

Correlação entre o doppler da veia hepática direita com a biópsia transcutânea guiada pela ultrassonografia em hepatopatias

Correlation between doppler of the right hepatic vein with ultrasound transcutaneous guided biopsy in liver diseases

GLEIM DIAS DE SOUZA¹; LUCIANA RODRIGUES QUEIROZ²; CARMEN AUSTRALIA PAREDES MARCONDES RIBAS³; MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO³; THELMA LAROCCA SKARE³; RONALDO MAFIA CUENCA, TCBC-DF³; GUSTAVO HENRIQUE SOARES TAKANO⁴

R E S U M O

Objetivos: Correlacionar os achados da biópsia transcutânea hepática guiada por ultrassonografia com os dados ultrassonográficos modo B e Doppler da veia hepática direita; comparar os padrões de onda entre os grupos de estudo (hepatopatas) e controle (sadios); e avaliar se o Doppler da veia hepática direita serve como marcador de hepatopatia crônica. **Métodos:** Foram estudados 38 pacientes portadores de hepatopatia crônica comprovada por sorologia e biópsia (grupo de estudo) e dez pacientes sem hepatopatia sorológica (grupo controle), avaliados pela ultrassonografia modo B e Doppler. Os critérios histológicos foram a classificação da Sociedade Brasileira de Patologia de Hepatite Crônica. **Resultados:** A ultrassonografia modo B e o Doppler diferenciaram os indivíduos portadores de hepatopatia crônica dos normais ($p=0,047$). Houve diferença significativa entre o grupo de estudo e o controle na comparação entre os achados histopatológicos, ultrassonográficos modo B e o Doppler nos padrões de onda da veia hepática direita ($p=0,001$). **Conclusão:** Foi possível correlacionar a biópsia hepática com a ultrassonografia modo B e o Doppler da veia hepática direita; os hepatopatas apresentaram alteração no fluxo da veia hepática direita e os normais não, sendo que o padrão de onda nos controles saudáveis foi trifásico e nos hepatopatas bifásico ou monofásico; e o Doppler da veia hepática direita serviu como marcador de hepatopatia crônica.

Descritores: Doppler. Veia hepática direita. Biópsia. Fibrose hepática. Hepatite C.

INTRODUÇÃO

As veias hepáticas drenam o sangue dos sinusoides hepáticos de pequena pressão para a veia cava inferior¹. Os padrões de onda normal e anormal para os maiores vasos hepáticos (veias hepáticas, artéria hepática e veia porta) já estão descritos². Na avaliação através da ultrassonografia duplex o fluxo nas veias hepáticas é normalmente pulsátil devido as mudanças ocorridas no átrio direito do coração. O fígado normal pode ser facilmente adaptável às mudanças de pressão³, e o padrão trifásico na veia hepática direita ocorre devido à reversão do fluxo na veia cava inferior durante a sístole¹.

A passagem do sangue através dos vasos é alterada pela pressão diferencial entre o final do vaso e a resistência apresentada por sua parede⁴. Um fator determinante em relação à função cardíaca, é a posição relativa das veias no sistema circulatório, que dependem do estado fisiológico dos vasos e da demanda de sangue. Cada vaso

normal no corpo humano tem um padrão característico de fluxo que é representado pelo aspecto de sua onda espectral observado na ultrassonografia Doppler, que reflete tanto a posição anatômica das veias quanto a necessidade fisiológica do órgão em relação aos vasos⁴.

A função cardíaca pode exercer o mesmo efeito no fluxo através de todas as veias, sendo que as principais determinantes das características do fluxo de uma veia são a resistência vascular, que varia de acordo com a necessidade fisiológica do órgão, e a distância do vaso do coração.

A resistência vascular pode ser alterada por diferenças fisiológicas ou condições patológicas⁵. O fluxo venoso normal é afetado pelas pulsações tardias de ondas que são resultantes dos movimentos cardíacos e por mudanças fásicas associadas à respiração⁶. O fluxo nas veias hepáticas é predominantemente hepatopetal (em direção ao fígado)⁷. O padrão do Doppler da veia hepática em pacientes saudáveis é em forma de ondas trifásica⁸. O espectro trifásico característico do Doppler das veias hepáticas

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba/Instituto de Pesquisas Médicas, Curitiba, PR e na Clínica Digimed Diagnósticos por Imagem Ltda, Brasília, DF, Brasil.

1. Doutor do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 2. Mestre, Preceptor da Residência Médica de Radiologia do Hospital de Base do Distrito Federal-DF-BR; 3. Doutor, Professor Permanente do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná / Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 4. Mestre, professor da Universidade de Brasília.

cas consiste em um pico no fluxo anterógrado sistólico e diastólico seguido por uma curta reversão no pico do fluxo resultante das variações na pressão central durante o ciclo cardíaco^{2,9,10}. O padrão trifásico normal das ondas Doppler nas veias hepáticas pode também ser definido como de dois fluxos de picos anterógrados opostos em direção ao coração durante a diástole ventricular e atrial, seguidos por um curto intervalo de pico de fluxo reverso em direção ao fígado durante a contração atrial^{11,12}.

Alterações no parênquima do fígado podem prejudicar a estrutura das paredes das veias hepáticas e resultar em abrandamento das ondas do Doppler, descrita em pacientes com cirrose hepática. Esse amortecimento de ondas pode ser atribuído à dureza do parênquima em pacientes com várias doenças hepáticas⁹.

Este estudo teve por objetivo avaliar a utilidade do Doppler da veia hepática direita como marcador de hepatopatia crônica, através da correlação dos achados da biópsia transcutânea hepática guiada por ultrassonografia com os dados ultrassonográficos modo B e Doppler da veia hepática direita e da comparação dos padrões de onda entre os grupos de estudo (hepatopatas) e controle (sadios).

MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Realizou-se estudo analítico prospectivo de 48 pessoas distribuídas em dois grupos: 1) grupo estudo composto por 38 hepatopatas com indicação de biópsia transcutânea guiada por ultrassonografia para estadiamento da doença, e 2) grupo controle composto por dez jovens saudáveis.

O critério de inclusão único foi o de pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial que confirmavam hepatopatia através de testes sorológicos.

Os critérios de exclusão foram: 1) pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos hepáticos; 2) menores de 18 anos; 3) nefropatas e cardiopatas descompensados; e 4) obesos mórbidos.

Avaliação ultrassonográfica

Todos os pacientes submeteram-se à ultrassonografia hepática modo B e Doppler da veia hepática direita. No grupo estudo, adicionalmente, foi feita biópsia percutânea guiada pela ultrassonografia. Os do grupo controle não realizaram biópsia.

Para correlação utilizou-se ultrassonografia hepática modo B, estudo Doppler da veia hepática direita e os dos achados histológicos definidos pelas classificações da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP).

A avaliação ultrassonográfica foi realizada com sondas multifrequenciais de 3 a 9MHz do fígado. Todos os

exames ultrassonográficos seguiram o mesmo protocolo, com a quantificação e classificação das alterações parenquimatosas presentes. Os exames ultrassonográficos abrangeram toda a análise da ecotextura hepática e, subsequentemente, comparou-se com a ecogenicidade renal. Foram caracterizadas as alterações decorrentes de doenças crônicas e, com base em critérios visuais, a esteatose hepática graduada em leve, moderada e acentuada. Na esteatose leve, observa-se apenas aumento da ecogenicidade do parênquima hepático; na moderada há hiperecogenicidade associada à atenuação do feixe sonoro nos planos posteriores e, na acentuada, caracterizam-se as alterações supracitadas mais a perda da definição das estruturas vasculares hepáticas e do diafragma.

Após a análise, os pacientes estudados formaram dois subgrupos classificados em com e sem alterações ultrassonográficas, comparando-as com as alterações histopatológicas presentes quando realizadas.

Avaliação através do Doppler da veia hepática direita

Os pacientes foram examinados em jejum, pela manhã, em decúbito dorsal, com os braços estendidos ao lado da cabeça. Todos os segmentos do fígado foram examinados e, caracterizadas as lesões focais do parênquima.

O modo Doppler colorido foi feito sobre a veia hepática direita, identificando-a e sendo avaliado o padrão de pulsatilidade e direcionamento do fluxo. A avaliação da veia hepática direita foi realizada ao nível do 10º ou 11º espaço intercostal direito durante pequeno período de apneia, a 2,0cm distal à confluência das veias hepáticas, para evitar artefatos no padrão da onda. A análise foi gravada por pelo menos oito ciclos cardíacos (cerca de dez segundos). A angulação do transdutor foi de 30º a 60º. O padrão da onda foi caracterizado em três grupos: 1) regular trifásico normal (Figura 1); 2) fluxo reverso curto bifásico (Figura 2); 3) sem fluxo reverso mas com flutuação de mais de 10% da amplitude fásica média e monofásico (Figura 3) ou plano com oscilação da onda menor que 10% da amplitude média. Em razão de alterações no diâmetro do vaso, de até 2mm por ciclo cardíaco durante a sístole e diástole e em direções diferentes do fluxo, não foi calculada a velocimetria nas veias hepáticas.

Avaliação histopatológica

As biópsias hepáticas guiadas por ultrassonografia foram realizadas com pistola automática e agulhas grossas com calibre de 18G. Foram coletados três fragmentos de 20 x 3mm no lobo direito do fígado.

Após a coleta, o material era enviado para o laboratório, sendo fixado em formalina a 10%, e, posteriormente, submetido a processamento histológico convencional com banhos sucessivos em etanol absoluto, xilol e parafina, inclusão em bloco de parafina e confecção de lâminas histológicas (4 micra) e coradas por hematoxilina e eosina, PAS, tricrômico de Gomori, reticulina e técnica



Figura 1 - Fluxo trifásico (normal).



Figura 2 - Fluxo bifásico.



Figura 3 - Fluxo monofásico.

de Perls para depósitos férricos. As lâminas foram lidas pelo mesmo patologista através de microscópio óptico no aumento de 100 a 1000x.

A doença hepática crônica foi caracterizada através dos critérios de estadiamento da SBP e foram quantificadas: alterações estruturais de 0/4; infiltrado inflamatório portal de 0/4; atividade periportal de 0/4; atividade parenquimatosa (lobular) de 0/4; marcadores etiológicos - esteatose, agregados linfoides, necrose hemorrágica, inclusões vítreas e depósitos de ferro-, ausente/presente de 0/4.

Metodologia estatística

Para avaliação de associação entre variáveis qualitativas foram considerados os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher. Para avaliação da homogeneidade dos grupos em relação à idade foi considerado o teste t de Student para amostra independentes. Valores de p menores do que 0,05 indicavam significância estatística. Considerando cada indivíduo como alterado ou não, testou-se a hipótese nula de probabilidade alterada entre pacientes ser igual à alterada entre os controles versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Considerando cada indivíduo como classificado de acordo com o gênero, testou-se a hipótese nula de mesma distribuição de gêneros entre pacientes e controles, versus a hipótese alternativa de distribuições diferentes. Testou-se a hipótese nula de médias de idade iguais entre pacientes e controles versus a hipótese alternativa de médias diferentes.

RESULTADOS

Avaliação ultrassonográfica modo B

A avaliação pela ultrassonografia modo B foi feita nas 48 pessoas dos dois grupos, ou seja, grupo de estudo com 38 hepatopatas e grupo controle com dez jovens saudáveis. No grupo controle houve 100% de normalidade. No grupo de estudo observou-se cinco pessoas sem alteração (13,2%), três com esteatose grau III e/ou hiperecogenicidade difusa grau III (7,9%), seis com hepatopatia crônica e cirrose (15,8%), dez com hiperecogenicidade difusa grau I (26,3%) e 14 com hiperecogenicidade difusa grau II (36,8%).

Todos os pacientes do grupo de estudo e do grupo controle realizaram exame ultrassonográfico convencional (modo B) do fígado e, baseando-se nos resultados obtidos dos exames, foram reunidos em dois grupos: alterado e normal. Testou-se a hipótese nula da probabilidade do grupo alterado ser igual à probabilidade do grupo normal, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Os resultados obtidos mostram valores de $p=0,001$, demonstrando serem diferentes com significância estatística.

Avaliação através do Doppler da veia hepática direita

A avaliação foi realizada nas 48 pessoas dos dois grupos. Observou-se o padrão trifásico em seis (15,8%) do grupo estudo e em nove do grupo controle (90%). O padrão de onda monofásico foi visto em seis pacientes do grupo estudo (15,8%) e em nenhuma no controle. O padrão bifásico foi visto em 26 do grupo estudo (68,4%) e em apenas uma pessoa do grupo controle (10,0%).

Considerando cada indivíduo de acordo com o padrão de onda, testou-se a hipótese nula de mesma distribuição entre pacientes e controles versus a hipótese alternativa de distribuições diferentes, observando-se

significância estatística com valor de $p < 0,001$ a favor do grupo "estudo" que apresentou alteração da ecogenicidade do parênquima hepático e alteração do fluxo da veia hepática direita (Tabela 1).

Correlação dos resultados histopatológicos com o Doppler da veia hepática direita

Todos os critérios da SBP para doença hepática crônica (alterações estruturais de 0/4, infiltrado inflamatório portal de 0/4, atividade periportal de 0/4, atividade parenquimatosa (lobular) de 0/4, marcadores etiológicos - esteatose, agregados linfóides, necrose hemorrágica, inclusões vítreas e depósitos de ferro-, ausente/presente de 0/4) foram correlacionados isoladamente com os padrões de onda encontrados na avaliação através do Doppler.

Alterações estruturais

Foi realizada a correlação entre a distribuição (semiquantificação) das alterações estruturais, parte da classificação histopatológica da doença hepática crônica e os padrões de ondas encontrados na avaliação pelo Doppler da veia hepática direita. Foram encontrados os seguintes resultados: das 38 pessoas analisadas, 26 apresentaram padrão de onda bifásico, 13 grau 0 (50%), dez grau 1 (38,5%), duas grau 2 (7,7%), e uma grau 3 (3,8%). Seis pessoas apresentaram fluxo monofásico; três grau 0 (60%), uma grau 1 (20%), uma grau 2 (20%), e nenhuma grau 3 (0,0%). Seis pessoas apresentaram fluxo trifásico variando com cinco grau 0 (83,3%), uma grau 1 (16,7%), nenhuma grau 2 (0%) e nenhuma grau 3 (0%).

Agrupando-se os resultados das distribuições (semiquantificações) histopatológicas na avaliação das alterações estruturais em correlação com o estudo Doppler da veia hepática direita, foram formados dois grupos: grupo 0/1 (alterações ausentes ou mínimas) e grupo 2/3 (alterações moderadas ou intensas). Testou-se a hipótese nula de probabilidade do grupo 2/3 ser igual ao grupo controle, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado obtido foi $p = 0,592$ e indicou que não há correlação estatística entre esse achado histopatológico e a avaliação pelo Doppler da veia hepática direita.

Infiltrado inflamatório portal

Foi realizada correlação entre a distribuição (semiquantificação) do infiltrado inflamatório portal, parte da classificação histopatológica da doença hepática crônica

e os padrões de ondas pelo Doppler da veia hepática direita. Foram encontrados os seguintes resultados: das 38 pessoas analisadas, 26 apresentaram padrão de onda bifásico, variando quanto ao infiltrado inflamatório portal, representado por uma pessoa caracterizada como ausente (3,8%), 17 como leve (65,4%), sete como moderada (26,9%) e uma como intensa (3,8%). Cinco pessoas apresentaram fluxo monofásico, sendo que todas foram caracterizadas como infiltrado inflamatório portal leve (100,0%); seis trifásico sendo cinco leve (83,3%) e uma moderada (16,7%); as demais ausentes.

Agrupando-se os resultados, formaram-se dois grupos: grupo 1 de alterações leves ou mínimas e grupo 2 de alterações moderadas ou intensas. Testou-se então a hipótese nula de probabilidade do grupo 2 de estudo ser igual à probabilidade do grupo 2 controle, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado obtido foi $p = 1$ indicando que não há correlação estatística entre esse achado histopatológico e a avaliação pelo Doppler da veia hepática direita.

Atividade periportal

Foi realizada a correlação entre a distribuição (semiquantificação) da atividade periportal, parte da classificação histopatológica da doença hepática crônica e os padrões de ondas encontrados na avaliação pelo Doppler da veia hepática direita. Foram encontrados os seguintes resultados: das 38 pessoas analisadas observou-se que o fluxo foi bifásico em 26. Quatorze (53,8) tinham atividade periportal classificada como ausente, sete (26,9%) como leve, quatro (15,4%) como moderada e uma (3,8%) como intensa. O fluxo foi monofásico em cinco pessoas, quatro (80,0%) tinham atividade periportal ausente e uma (20,0%) moderada. O fluxo foi trifásico em seis pessoas, em quatro (66,7%) a atividade era ausente, em uma (16,7%) leve e uma (16,7%) moderada e não houve nenhum caso de atividade periportal intensa.

Agrupando-se os resultados das classificações quanto às distribuições (semiquantificações) histopatológicas na avaliação da atividade periportal em correlação com o estudo Doppler da veia hepática direita, foram formados dois grupos: grupo de alterações ausentes ou leves e grupo 2 de alterações moderadas ou intensas. Testou-se então a hipótese nula de probabilidade de classificação do grupo 2 entre o grupo de estudo ser igual à probabilidade de classificação do grupo 2 entre o grupo controle, versus

Tabela 1 - Frequências do grupo alterado e grupo normal em relação ao padrão de ecogenicidade ao ultrassom.

Avaliação pelo modo B USG	Grupo alterado	Grupo normal
Com alteração	33 86,8%	0 0,0%
Sem alteração	5 13,2%	10 100,0%
Total	38	10

a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado obtido $p=1$ indicou que não há correlação estatística entre esse achado histopatológico e a avaliação pelo Doppler da veia hepática direita.

Atividade parenquimatosa

Foi realizada a correlação entre a distribuição (semiquantificação) da atividade parenquimatosa, parte da classificação histopatológica da doença hepática crônica e os padrões de ondas encontrados na avaliação pelo Doppler da veia hepática direita. Foram encontrados os seguintes resultados: das 38 pessoas analisadas no grupo de estudo observou-se que o fluxo foi bifásico em 26. Desse grupo, quatro (15,4%) tiveram atividade parenquimatosa como ausente; 16 (61,5%) como leve; quatro (15,4%) como mínima e duas (7,7%) como moderada. Cinco pessoas apresentaram fluxo monofásico ao Doppler e todas (100%) foram classificadas como atividade leve. Seis tiveram fluxo trifásico sendo uma (16,7%) com atividade ausente, três (50%) como leve e duas (33,3%) mínima.

Agrupando-se os resultados das classificações quanto às distribuições (semiquantificações) histopatológicas na avaliação da atividade parenquimatosa em correlação com o estudo Doppler da veia hepática direita, foram formados dois grupos: grupo de alterações ausentes ou leves e grupo 2 de alterações moderadas ou intensas. Testou-se então a hipótese nula de probabilidade de classificação do grupo 2 entre o grupo de estudo ser igual à probabilidade de classificação do grupo 2 entre o grupo controle versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado obtido $p=1$ indicou que não há correlação estatística entre esse achado histopatológico e a avaliação pelo Doppler da veia hepática direita.

Marcadores etiológicos

Seguindo-se os critérios da SBP foram pesquisados na avaliação histopatológica todos os marcadores etiológicos (esteatose, agregados linfóides, necrose hemorrágica, inclusões vítreas e depósitos de ferro); no entanto, foram encontrados apenas a esteatose e o depósito de ferro. Consequentemente, apenas esses dois marcadores etiológicos foram correlacionados com os padrões de onda encontrados na avaliação através do Doppler.

Esteatose hepática

Foi realizada a correlação entre a distribuição (semiquantificação) da esteatose, marcador etiológico, da classificação histopatológica da doença hepática crônica e os padrões de ondas encontrados na avaliação pelo Doppler da veia hepática direita. Foram encontrados os seguintes resultados: das 38 pessoas analisadas, o fluxo foi bifásico em 26. Desse grupo quatro (15,4%) foram ausentes; nove (34,6%) com esteatose 1; três (11,5%) com esteatose 2; um (3,8%) com esteatose 3. Em nove pessoas desse grupo (34,6%) não foi evidenciada esteatose. Na avaliação do padrão de onda monofásico três pessoas (60%) foram clas-

sificadas como esteatose 1 e duas (40%) esteatose 2. No padrão de ondas trifásico três pessoas (50%) foram classificadas como ausente, uma (16,7%) como esteatose 1 e em duas (33,3%) não ocorreu esteatose.

Agrupando-se os resultados das classificações quanto às distribuições (semiquantificações) histopatológicas na avaliação da esteatose em correlação com o estudo Doppler, foram formados dois grupos: grupo 1 de alterações ausentes e grupo 2 de alterações presentes (esteatose 1, 2 e 3). Testou-se a hipótese nula de probabilidade de classificação do grupo 2 entre o grupo de estudo ser igual à probabilidade de classificação do grupo 2 entre o grupo controle versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado obtido $p=0,047$ indicou significância estatística a favor de que os indivíduos do grupo estudo que apresentaram esteatose também exibiram alteração do fluxo da veia hepática direita.

Depósitos de ferro

Foi realizada a correlação entre a distribuição (semiquantificação) de depósitos de ferro (marcador etiológico), da classificação histopatológica da doença hepática crônica e os padrões de onda encontrados na avaliação pelo Doppler da veia hepática direita. Foram encontrados os seguintes resultados: das 38 pessoas analisadas no grupo de estudo, observou-se que o fluxo foi bifásico em 25. Dessas, 23 (92%) foram classificadas como ausentes, uma (4%) como leve e uma como mínima (4%). Todas as cinco pessoas (100%) que apresentaram padrão de onda monofásico foram classificadas como ausentes. Das seis trifásico, cinco (83,3%) foram consideradas ausentes e apenas uma (16,7%) como moderada.

Agrupando-se os resultados das classificações quanto às distribuições (semiquantificações) histopatológicas na avaliação dos depósitos de ferro em correlação com o estudo Doppler da veia hepática direita, foram formados dois grupos: grupo 1 de alterações ausentes ou leves e grupo 2 de moderadas ou intensas. Testou-se a hipótese nula de probabilidade de classificação do grupo 2 entre o grupo de estudo ser igual à probabilidade de classificação do grupo 2 entre o grupo controle versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado teve $p=0,431$ e indicou que não há correlação estatística entre esse achado histopatológico e a avaliação pelo Doppler da veia hepática direita.

DISCUSSÃO

É tema em debate se as anormalidades no parênquima hepático podem ser diagnosticadas baseadas na avaliação das veias hepáticas com Doppler. Alguns autores dizem que o Doppler é insuficiente, enquanto outros advogam que ele tem alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico da cirrose¹⁰. Na correlação entre os achados histopatológicos e o Doppler da veia hepática direita,

houve padrão de onda alterado nos pacientes com alterações fibróticas, com predomínio do padrão bifásico.

A definição e classificação da doença crônica do fígado dependem de biópsia adequada e análise histológica cuidadosa. O diagnóstico de cirrose é, em particular, de grande valor prognóstico e requer prova histológica de fibrose difusa associada à arquitetura anormal. As normalizações feitas pela SBP facilitam a caracterização do grau de acometimento da fibrose na evolução do processo.

Em alguns estudos o diagnóstico ultrassonográfico de cirrose é relativamente acurado. Sinais objetivos como irregularidade da superfície ou aumento do volume do lobo caudado, são considerados de grande valor. As alterações detectadas neste estudo não permitiram caracterizar com segurança o grau de acometimento do parênquima hepático, mas separou com boa acurácia os normais dos hepatopatas.

Estudos recentes sugerem que aplanamento das oscilações fásicas do pulso das veias hepáticas são significativamente associados à cirrose no fígado. Esses sinais são muito sensíveis (75%) no diagnóstico da cirrose¹³. No estudo Doppler (duplex) da veia hepática direita conseguiu-se dissociar claramente os normais dos hepatopatas.

A compressão das veias hepáticas na cirrose pelos nódulos de regeneração pode explicar oscilação fásica alterada. O padrão de ondas anormal nas veias hepáticas está correlacionado com a fibrose no parênquima em torno das veias hepáticas. Outros fatores são indeterminados e podem ter papel importante. A inflamação e necrose parecem não afetar o padrão de ondas das veias hepáticas¹³.

A ultrassonografia é comumente o primeiro exame de imagem no estudo clínico de pacientes com hepatite. Alguns trabalhos na doença crônica do fígado têm mostrado aumento de valores na artéria hepática, associados à degeneração da arquitetura do fígado afetado pela doença¹⁴. Sendo assim a ultrassonografia, por ser método não invasivo, é de grande utilidade para detecção das doenças crônicas no fígado. O aumento nos índices de resistência está correlacionado com altos índices de fibrose¹⁵. Mas ainda não existia correlação com achados histológicos, os quais levam em conta não só a necrose, mas a inflamação tecidual. Em outro estudo foi vista correlação entre os índices de resistência e os histológicos em 30 pacientes. Foi sugerido que a resistência dentro do ramo intra-hepático era oposta ao da artéria principal (porta-hepática). Em 43 pacientes com hepatite C concluiu-se que o Doppler é

método preciso para estimar a extensão da fibrose, mas a vasculatura do fígado não é substituto válido como marcador de cirrose¹⁴. Outro estudo concluiu que o índice do fluxo hepático não tem relação com severidade histológica do fígado na hepatite C¹⁶.

O Doppler colorido é método rápido e simples e mostra fase de fluxo retrógrado nas veias hepáticas. Curto *flash* de mudança de cor nas veias hepáticas pode provar o fluxo reverso; assim, a gravação da curva espectral pode ser reservada para exames sem cor¹⁷. Vários estudos sugerem que quase sempre indivíduos saudáveis têm padrão trifásico nas curvas do Doppler. Parece que curvas anormais em hígidos podem indicar algum grau de anormalidade no fígado¹⁸⁻²³. Esses mesmos estudos demonstraram alta prevalência de indivíduos normais apresentando ondas trifásicas ao Doppler.

Em pesquisa com 139 pacientes que fizeram ultrassonografia, observou-se que em 43 foram vistas curvas anormais ao Doppler, dos quais 26 puderam explicar doença hepática. Nos 17 indivíduos restantes, 12% dos exames, não apresentaram doença hepática. Esses trabalhos confirmam que o padrão do fluxo nas veias hepáticas pode ser visto no espectro das desordens hepáticas. Por conseguinte, sugeriu-se que o padrão de ondas do Doppler anormal reflete o aumento da rigidez do parênquima em torno das veias hepáticas, e pode ser indicador não específico das anormalidades em indivíduos com os exames bioquímicos normais¹⁹. O resultado obtido no estudo, na avaliação estatística da correlação entre os achados do Doppler da veia hepática direita com as alterações estruturais, foi $p=0,592$ e depósitos férricos com $p=0,431$, ambas indicam tendência estatística a favor de que os indivíduos do grupo estudo que apresentaram alteração histopatológica também apresentem alteração do fluxo da veia hepática direita.

Em conclusão, a correlação da biópsia hepática com a ultrassonografia modo B e Doppler da veia hepática direita indicou que os indivíduos hepatopatas que apresentaram alterações ultrassonográficas ao estudo convencional (modo B) também apresentaram alterações no fluxo da veia hepática direita e alterações histopatológicas e os indivíduos normais não. O padrão de onda nos controles saudáveis foi trifásico e nos hepatopatas bifásico ou monofásico. O Doppler da veia hepática direita foi útil como marcador da hepatopatia crônica, no entanto, não consegue distinguir o grau de comprometimento histopatológico.

A B S T R A C T

Objective: To correlate chronic liver disease diagnosed by transcutaneous liver biopsy guided by ultrasound, with ultrasound findings with B-mode and Doppler of the right hepatic vein; 2) to compare the wave patterns between the study group and the control group; 3) to compare the right hepatic vein Doppler findings with histopathology findings as a possible marker of chronic liver disease. **Methods:** Were studied 38 patients with chronic liver disease diagnosed by biopsy and serology (study group) and 10 persons without serologic liver disease (control group), assessed only by ultrasound B-mode and Doppler. The criteria were based on histology classification of the Brazilian Society of Pathology for chronic hepatitis. Chi-square, Fisher's exact and Student t tests were used. **Results:** The B-mode and Doppler ultrasound were useful in inferring the differentiation between individuals with chronic liver disease from normal. There were significant differences between the study group and the controls when comparing the histopathology findings, ultrasound B-mode and Doppler in relationship to the wave patterns of the right hepatic vein. **Conclusion:** The correlation of liver biopsies with ultrasound B-mode and Doppler of hepatic vein was positive; 2) individuals with liver disease showed alterations in the flow of the right hepatic vein and normal subjects not, being the wave pattern in normal triphasic and in patients with chronic liver disease monophasic or biphasic; 3) Doppler of the right hepatic vein is useful marker for chronic liver disease.

Key words: Doppler. Righ hepatic vein. Biopsy. Liver fibrosis. Hepatitis C.

REFERÊNCIAS

1. Jequier S, Jequier JC, Hanquinet S, Gong J, Le Coultre C, Belli DC. Doppler waveform of hepatic veins in healthy children. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jul;175(1):85-90
2. Abu-Yousef MM. Duplex Doppler sonography of the hepatic vein in tricuspid regurgitation. *AJR Am J Roentgenol.* 1991 Jan;156(1):79-83.
3. Abu-Yousef MM, Mufid M, Woods KT, Brown BP, Barloon TJ. Normal lower limb venous Doppler flow phasicity: is it cardiac or respiratory? *AJR Am J Roentgenol.* 1997 Dec;169(6):1721-5.
4. Farrant P, Meire HB. Hepatic vein pulsatility assessment on spectral Doppler ultrasound. *Br J Radiol.* 1997 Aug;70(836):829-32.
5. Nelson TR, Pretorius DH. The Doppler signal: where does it come from and what does it mean? *AJR Am J Roentgenol.* 1988 Sep;151(3):439-47.
6. Taylor KJ, Burns PN. Duplex Doppler scanning in the pelvis and abdomen. *Ultrasound Med Biol.* 1985 Jul-Aug;11(4):643-58.
7. Taylor KJ, Holland S. Doppler US. Part I. Basic principles, instrumentation, and pitfalls. *Radiology.* 1990 Feb;174(2):297-307.
8. Burns PN. Hemodynamics in: Taylor KJW, Burns PN, Wells PTN. *Clinical applicatios of Doppler ultrasoud.* New York : Raven 45-75,1988
9. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection—analysis of 300 cases. *Radiology.* 2003 Apr;227(1):89-94.
10. Murat A, Akarsu S, Cihangiroglu M, Yildirim H, Serhatlioglu S, Kalender O. Assessment of Doppler waveform patterns and flow velocities of hepatic veins in children with acute viral hepatitis. *Diagn Interv Radiol.* 2006 Jun;12(2):85-9.
11. Paltiel HJ. Pediatric abdominal applications of color Doppler ultrasonography. *Ultrasound Q.* 2002 Sep;18(3):161-85.
12. Meyer RJ, Goldberg SJ, Donnerstein RL. Superior vena cava and hepatic vein velocity patterns in normal children. *Am J Cardiol.* 1993 Jul 15;72(2):238-40.
13. Colli A, Cocciolo M, Riva C, Martinez E, Prisco A, Pirola M, Bratina G. Abnormalities of Doppler waveform of the hepatic veins in patients with chronic liver disease: correlation with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Apr;162(4):833-7.
14. Lim AK, Patel N, Eckersley RJ, Kuo YT, Goldin RD, Thomas HC, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Blomley MJ. Can Doppler sonography grade the severity of hepatitis C-related liver disease? *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Jun;184(6):1848-53.
15. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann Nielsen M, Albrecht T, Barozzi L, Bertolotto M, Catalano O, Claudon M, Clevert DA, Correas JM, D'Onofrio M, Drudi FM, Eyding J, Giovannini M, Hocke M, Ignee A, Jung EM, Klausner AS, Lassau N, Leen E, Mathis G, Saftoiu A, Seidel G, Sidhu PS, ter Haar G, Timmerman D, Weskott HP. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012 Feb;33(1):33-59.
16. Coulden RA, Lomas DJ, Farman P, Britton PD. Doppler ultrasound of the hepatic veins: normal appearances. *Clin Radiol.* 1992 Apr;45(4):223-7.
17. Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, Zironi G, Benzi G, Santi V, Barbara L. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic veins. *Radiology.* 1991 Feb;178(2):513-6.
18. Shapiro RS, Winsberg F, Maldjian C, Stancato-Pasik A. Variability of hepatic vein Doppler tracings in normal subjects. *J Ultrasound Med* 1993;12:701 -703
19. Pedersen JF, Dakhil AZ, Jensen DB, Søndergaard B, Bytzer P. Abnormal hepatic vein Doppler waveform in patients without liver disease. *Br J Radiol.* 2005 Mar;78(927):242-4.
20. von Herbay A, Vogt C, Häussinger D. New methods in abdominal ultrasound: do they have a clinical value? Panoramic imaging, harmonic imaging technologies and contrast medium enhanced ultrasound. *Z Gastroenterol.* 2001 Apr;39(4):295-304.
21. Arda K, Ofelli M, Calikoglu U, Olçer T, Cumhuri T. Hepatic vein Doppler waveform changes in early stage (Child-Pugh A) chronic parenchymal liver disease. *J Clin Ultrasound.* 1997 Jan;25(1):15-9.
22. Teichgräber UK, Ehrenstein T, Lemke M, Liebig T, Stobbe H, Hosten N, Keske U, Felix R. Automated speech recognition for the generation of medical records in computed tomography. *Rofo.* 1999 Nov;171(5):396-9.
23. O'Donohue J, Ng C, Catnach S, Farrant P, Williams R. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Feb;16(2):147-55.

Recebido em 01/06/2012

Aceito para publicação em 27/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Souza GD, Queiroz LR, Ribas CAPM, Nascimento MM, Skare TL, Cuenca RM, Takano GHS. Correlação entre o Doppler da veia hepática direita com a biópsia transcutânea guiada pela ultrassonografia em hepatopatias. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Gleim Dias de Souza

E-mail: gleimdias@uol.com.br

Fatores preditivos de morbidade nas ressecções pancreáticas esquerdas

Predictive factors of morbidity in distal pancreatic resections

FÁBIO ATHAYDE VELOSO MADUREIRA, TCBC-RJ¹; PHILIPPE GRÈS²; RODRIGO RODRIGUES VASQUES³; HUGUES LEVARD⁴; BRUTO RANDONE⁴; BRICE GAYET^{4,5}

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a morbidade pós-operatória e investigar a existência de seus fatores preditivos. **Métodos:** O estudo foi realizado de forma retrospectiva, a partir de uma base de dados mantida de forma prospectiva. De 1994 a 2008, 100 pacientes consecutivos foram submetidos à ressecções pancreáticas esquerdas. A principal variável de interesse foi a morbidade pós-operatória, tendo diversas outras características da população sido registradas simultaneamente. Posteriormente, para a análise de fatores preditivos de morbidade pós-operatória o subgrupo de pacientes que foi submetido aos procedimentos de pancreatectomia distal com preservação do baço (n=65) foi analisado separadamente quanto à relevância das diferentes técnicas de secção do parênquima pancreático, assim como, outros possíveis fatores preditivos à ocorrência de morbidade pós-operatória. **Resultados:** Considerando-se juntamente todas as ressecções pancreáticas esquerdas realizadas, a ocorrência de complicações globais, de complicações relevantes e graves foi 55%, 42% e 20%, respectivamente. Os fatores que se mostraram preditivos à ocorrência de morbidade pós-operatória após pancreatectomia distal com preservação do baço foram a técnica de secção do parênquima pancreático, idade, índice de massa corporal e a realização de operação abdominal concomitante. **Conclusão:** A morbidade associada às ressecções pancreáticas, à esquerda dos vasos mesentéricos superiores, foi importante. De acordo com a estratificação adotada baseada na gravidade das complicações, alguns fatores preditivos foram identificados. Estudos futuros com coortes maiores de pacientes são necessários para confirmar tais resultados.

Descritores: Procedimentos cirúrgicos operatórios. Pancreatectomia. Complicações pós-operatórias. Morbidade. Fístula pancreática.

INTRODUÇÃO

Ressecções pancreáticas esquerdas (Rpe) são procedimentos cirúrgicos associados à importante morbidade pós-operatória, variando de 4% a 60% nas séries relatadas¹⁻¹². Diferentes definições de morbidade têm sido adotadas nestas séries, dificultando a interpretação de seus resultados¹³⁻¹⁹. Visando solucionar este problema, realizou-se uma reunião de consenso do *International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF)* com o objetivo de se estabelecer uma definição para uma das principais complicações pós-pancreatectomias, a fístula pancreática (Fp)¹⁵.

A técnica de secção do parênquima pancreático, durante ressecções pancreáticas, tem sido citada por diversos autores como um dos fatores preditivos em potencial da fístula pancreática^{4,8,10,12,20-22}. Várias técnicas vem sendo utilizadas, refletindo o desconhecimento quanto à superioridade de determinada técnica sobre outra. Este fato ocorre principalmente devido às limitações metodológicas

dos estudos (viés de seleção e definições de morbidade) ou à ausência de diferenças significativas entre os resultados^{7,11,22}.

Motivados por essa falta de evidências, com o presente estudo, os autores pretenderam avaliar a experiência do *Institut Mutualiste Montsouris* (Paris, França) na realização de ressecções pancreáticas à esquerda dos vasos mesentéricos superiores, com enfoque na determinação da morbidade pós-operatória e de seus fatores preditivos.

MÉTODOS

O estudo foi realizado de forma retrospectiva, a partir de uma base de dados mantida de forma prospectiva. De 1994 a 2008, 100 pacientes consecutivos foram submetidos à ressecções pancreáticas esquerda. A principal variável de interesse foi a morbidade pós-operatória. As

Trabalho realizado no Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France.

1. Cirurgião do Hospital Federal da Lagoa (R.J., Brasil); 2. Cirurgião do Centro Médico Nicolas de Pontoux, Chalon-Sur-Saône, França; 3. Cirurgião do Instituto Zilberstein. São Paulo, Brasil; 4. Cirurgião do Hospital Simone Veil, Eaubonne-Montmorency, France; 5. Professor da Universidade Paris Descartes, Paris, França.

Rpe incluíram procedimentos de esplenopancreatectomia (Spl-Pd), pancreatectomia distal com preservação do baço (Pd) e enucleações de lesões localizadas à esquerda dos vasos mesentéricos superiores. Devido à heterogeneidade do grupo, para a investigação de fatores preditivos de morbidade pós-operatória foram estudados apenas o subgrupo de pacientes submetidos à Pd (n=65). As morbidades pós-operatórias, bem como, características dos pacientes, variáveis relativas aos períodos pré e pós-operatórios, foram registrados em um banco de dados e resumidos na tabela 1.

Padronizou-se morbidade e complicações como sinônimo e foram definidas como quaisquer eventos adversos abdominais ocorridos nos períodos intra ou pós-operatórios. Fístulas pancreáticas foram definidas como qualquer volume de líquido rico em amilase (superior a três vezes a concentração normal sérica de amilase), obtido de dreno ou punção percutânea, após o terceiro dia de pós-operatório. As fístulas pancreáticas foram assim definidas e classificadas conforme o consenso do ISGPF¹⁵.

Complicações foram classificadas conforme proposta de Dindo¹⁸, adaptada por De Oliveira¹⁴, onde foram divididas em cinco categorias de acordo com a gravidade dos eventos. Nesta classificação, complicações tipos I e II foram eventos simples e que não necessitaram de tratamento invasivo; tipo III eventos que necessitaram de abordagens invasivas de tratamento, onde III-A exigiu drenagem percutânea sob anestesia local e III-B exigiu reintervenção cirúrgica; tipo IV define a situação em que o paciente se apresentava em mau estado geral, com comprometimento de, pelo menos, um sistema orgânico (respiratório, renal, medular etc.) e, geralmente, encaminhamento ao CTI; e tipo V define os eventos que culminaram em óbito ocorrido até o trigésimo dia após o primeiro procedimento cirúrgico. Visando-se investigar a existência de fatores preditivos de complicações pós-operatórias, qualificamos estes cinco eventos (I-V) em três tipos de complicações: não relevantes, relevantes, e graves; definidos da seguinte forma: eventos de gravidade inferior a III-a, complicações não relevantes (I e II); eventos de gravidade igual ou superior a III-a, complicações relevantes; e as mais graves do que III-a (III-B, IV e V), complicações graves.

Para a secção do parênquima pancreático foram utilizadas diferentes técnicas: tesoura ultrassônica (Ultracision™); tesoura auxiliada por coagulação bipolar "de resgate" (pinça bipolar de Gayet); grampeador linear-cortante; além de outras menos frequentes. Em relação à utilização de grampeador para a abordagem do parênquima pancreático, a "linha de grampeamento" foi reforçada com pontos de polydioxanona (PDS) e cargas de grampeador vascular foram utilizadas. Três modelos de *staplers* foram utilizados no decorrer da experiência. Até 2006, *Endo-GIA™* 30-45mm e *ETS* 30/45mm. Após 2006, *Echelon* 60mm substituiu os modelos anteriores. Em relação à técnica envolvendo o uso de tesoura e coagulação bipolar "de resgate", o coto pancreático foi fechado com pontos de PDS

conforme técnica apelidada em "boca de peixe" (biselamento das bordas do coto pancreático residual para melhor aproximação das bordas).

A preservação esplênica foi priorizada, mesmo quando houve comprometimento da artéria esplênica²³. Em relação às EN, avaliação através de ultrasonografia intra-operatória foi rotineiramente realizada visando-se estimar a proximidade da lesão com o ducto pancreático. A administração de medicação antissecretora (derivados de somatostatina) não foi rotineira. Ao fim dos procedimentos cirúrgicos (operatórios?), geralmente um dreno tubular com leve aspiração (tipo Haemovac®) foi posicionado próximo à borda do coto pancreático residual. Este dreno foi mantido durante os primeiros sete dias, após este período, uma tomografia computadorizada (TC) foi rotineiramente realizada visando excluir a presença de coleções líquidas residuais.

Na análise estatística, complicações globais, relevantes e graves foram utilizadas com desfechos independentes nas análises univariadas e multivariadas de fatores preditivos. Para análises univariadas foram utilizados os testes de qui-quadrado e Fisher para as variáveis qualitativas. Para as análises multivariadas foi utilizado o modelo de regressão logística. Visando testar a independência (confirmar) dos fatores preditivos, as variáveis que demonstraram tendências à significância nas análises univariadas (p=0,15) foram incluídas nos modelos de regressão logística. Algumas das variáveis que entraram nas análises univariadas foram: vias de acesso cirúrgico (laparotomia vs. laparoscópica); malignidade vs. benignidade; dimensões do tumor; sexo; idade; IMC; duração do procedimento cirúrgico; administração de derivados de somatostatina; posicionamento de dreno intraoperatório; preservação esplênica; períodos nos quais os procedimentos cirúrgicos foram realizados (1994-2001 vs. 2002-2008); operação abdominal concomitante; ligadura eletiva do ducto pancreático; escore da ASA; e técnicas de secção do parênquima pancreático.

Todos os testes foram bicaudais; o valor de p<0,05 foi considerado como significante.

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das Instituições de origem dos dados e de origem do pesquisador (Protocolo 134/08 – CEP-HUCFF).

RESULTADOS

Na morbidade pós-operatória, considerando as Rpe (n=100), a incidência global de complicações, de complicações não relevantes, relevantes e graves foi 55%, 13%, 42% e 20%, respectivamente. Considerando-se somente as Pd (n=65), a incidência global de complicações, de complicações não relevantes (e II), relevantes (e III-a) e graves (III-B) foi 59%, 17%, 42% e 18%, respectivamente. Em relação especificamente às Fp, estas incidências foram de 24%, 4,5%, 20% e 4,5%, respectivamente. As complica-

ções incluíram, além de FP, hemorragias em 9%, coleções em 15% e abscessos em 16%. Não houve mortalidade durante o procedimento operatório.

Na análise univariada, idade e IMC foram preditivos para a ocorrência de complicações globais. Na análise multivariada, essas duas variáveis permaneceram como tais ($p < 0,05$). A mediana das idades foi 53 anos naqueles indivíduos com complicações ($dp = 15,4$) e 61 anos naqueles sem complicações ($dp = 12,8$). Da mesma forma, a mediana do IMC foi 24 kg/m^2 naqueles com complicações ($dp = 3,8$) e 20 kg/m^2 naqueles sem complicações ($dp = 2,6$).

De acordo com a estratificação de complicações adotada, as complicações não relevantes ocorreram em apenas 16,7% dos procedimentos. Por serem raros e sem relevância clínica, uma análise mais detalhada não foi realizada. Para as complicações relevantes, resultados da

análise univariada mostraram uma maior morbidade ao se usar uma tesoura ultrassônica em comparação com a tesoura bipolar ($p = 0,01$ – $OR = 13$; $IC95\% = 1,3 - 125$). Estes resultados foram confirmados na análise multivariada ($p = 0,03$ – $OR = 13$; $IC95\% = 1,2 - 140$). Embora a abordagem cirúrgica (laparotomia *versus* laparoscópica) tenha mostrado significância estatística limítrofe na análise univariada, isso não se confirmou na análise multivariada.

Em relação às complicações graves, a análise univariada sugere uma morbidade significativamente maior ao se usar grameador comparado à tesoura bipolar ($p = 0,01$ – 40% e 5,5%, respectivamente). Estes resultados foram confirmados na análise multivariada ($p = 0,01$ – $OR = 10,9$; $IC95\% = 1,72 - 69,2$).

O mesmo ocorreu com a variável “operação abdominal concomitante” cujos resultados também sugerem maior morbidade quando estes procedimentos foram

Tabela 1 – Características dos pacientes, procedimentos e espécimes cirúrgicos.

Variáveis		Ressecções pancreáticas esquerdas (n=100)	Pancreatectomias distais c/ preserv. esplênica (n=65)	
Paciente	Sexo	Feminino / Masc. = 1.2/1	Feminino / Masc. = 1.2/1	
	Idade (anos)	Mediana = 57 (13 – 80)	Mediana = 57 (13 – 82)	
	IMC (Kg/m^2)	Mediana = 22.7 (15 – 35)	Mediana = 23 (15 – 35)	
	ASA	I ou II = 39% (n=39) III ou IV = 61% (n=61)	I ou II = 38.5% (n=25) III ou IV = 61.5% (n=40)	
Operação	Duração (minutos)	Mediana = 210 (60 – 660)	Mediana = 220 (90 – 520)	
	Vias de acesso	Laparot/Laparosc. = 1 / 1	Laparot /Laparosc. = 1 / 1	
	Operação concomitante	19% (n=19)	12.7% (n=8)	
	Preservação esplênica	72.9% (n=62) ^a	95.4% (n=62)	
	Preservação do pedículo esplênico	68.2% (n=27) ^a	51.5% (n=27)	
	Técnicas			
	lâmina/bipolar	62.4% (n=53) *	55.4% (n=36)	
	grameador	27.1% (n=23) *	30.8% (n=20)	
	tesoura ultrassônica	7.1% (n=6) *	9.2% (n=6)	
	outras	3.5% (n=3) *	4.6% (n=3)	
	Deriv. de somatostatina	57% (n=57)	60% (n=39)	
	Dreno intra-operatório	79% (n=68) ^b	76.9% (n=50)	
	Hemotransfusão	16% (n=16)	13.8% (n=56)	
	Períodos:			
1994-2001	51% (n=51)	46.2% (n=30)		
2002-2008	49% (n=49)	53.8% (n=35)		
Ligadura eletiva do ducto pancreático	58.1% (n=36) ^c	51.1% (n=23) ^c		
Tumor	neoplasia maligna	59% (n=59)	64.6% (n=42)	
	Tamanho (milímetro)	Mediana = 31.5 (1 – 100)	Mediana = 30 (2.5 – 100)	

Laparot = laparotomia

Laparosc = laparoscopia

* IMC= índice de massa corpórea; ASA = American Society of Anesthesiology; tesoura ultras. = tesoura ultrassônica

^a Enucléações excluídas

^b Perda de dados (n=14)

^c Procedimentos com grameador excluídos

realizados, comparando-se a quando não foram realizados ($p=0,03$ – 50% e 14%, respectivamente), o que também se confirmou na análise multivariada ($p=0,04$ – OR=7,6; IC95%=1,05 – 54,7).

Outras variáveis analisadas foram a abordagem cirúrgica (laparotomia vs. laparoscópica) e período de tempo das intervenções (1994-2001 versus 2002-2008). Embora ambas as variáveis tenham mostrado significância limitrofe na análise univariada, isso não se confirmou na análise multivariada.

DISCUSSÃO

As Rpe são procedimentos considerados seguros, com uma taxa de mortalidade próxima de zero, em centros especializados^{1-3,7,11,12,24-29}, o que dificulta a realização de estudos de fatores preditivos de mortalidade pós-operatória. Por outro lado, há importante morbidade pós-operatória associada, com destaque para as fístulas pancreáticas^{7,17,28-33}, tornando tal avaliação de fatores de risco factível e de grande interesse clínico.

Para a realização destes tipos de análises é fundamental que sejam utilizadas definições de morbidade padronizadas^{7,10,14-18,21}. Antes da publicação de DeOliveira¹⁴, as definições de morbidade utilizadas eram as mais diversas, explicando a variabilidade de seus resultados. Somente após a adoção de definições uniformes de morbidade é que a aferição destes eventos se tornou mais precisa, assim como, foi possível a investigação de possíveis fatores preditivos de morbidade pós-operatória. Alguns destes fatores preditivos em potenciais já previamente investigados são: doença pancreática subjacente, o papel da preservação do baço^{12,29,30}, uso de derivados da somatostatina, diferentes técnicas de secção do parênquima pancreático^{5,10,21} e outros^{4,8,20}.

Goh *et al.* relataram índices de morbidade global de 47%, incluindo Fp em 31% dos casos. Sobre a Fp, a ligadura do ducto pancreático e esplenectomia foram fatores preditivos de ocorrência¹². Ferrone *et al.* relataram índices de Fp de 29%. Nesta série, o coto pancreático foi seccionado com lâmina de bisturi em 49% ou através de grampeador em 19% dos casos. Contrariamente à técnica de secção do parênquima pancreático, que neste estudo não se mostrou um fator preditivo de Fp, o IMC ($>30\text{kg}/\text{m}^2$) e a ocorrência de operação abdominal concomitante se confirmaram como tais¹¹.

Em relação ao método de secção do parênquima pancreático são descritas várias técnicas, das quais duas se destacam por serem as mais frequentemente utilizadas: o grampeamento (corte e grampeamento com grampeador mecânico) e secção com lâmina fria (bisturi ou tesoura)^{5,7,10,11}. Kleef *et al.* mostraram que a adoção do grampeador se mostrou um fator preditivo para Fp ($p=0,003$). Estes autores relataram uma incidência cerca de duas vezes maior de Fp após usar grampeadores, comparado a

quando se utilizou lâmina de bisturi (OR=2:56, IC95%=1,18 – 5,93)²¹. No entanto, esta definição de Fp foi mais seletiva do que a definição do ISGPF¹⁵. De forma oposta, uma meta-análise mostrou uma em favor da técnica de grampeamento (menor índice de Fp) quando comparada ao uso do bisturi⁷. No entanto, estes resultados foram influenciados pela inclusão de pequenos estudos e outras limitações metodológicas dos estudos (viés de seleção e também definições heterogêneas de morbidade).

No presente estudo, embora 55% dos procedimentos tenham resultado em complicações, eventos graves, dentre eles as fístulas graves, ocorreram em somente 20% e 6%, respectivamente. O manejo destes eventos foi limitado à drenagens percutâneas em mais de 70% dos casos, alcançando 80% nos casos de fístulas. Como justificativa para a escolha do subgrupo de pacientes submetidos aos procedimentos de Pd para as análises de fatores preditivos, consideramos que incluindo todos as Rpe, tais resultados seriam prejudicados pela heterogeneidade dos procedimentos cirúrgicos realizados e demais variáveis de confusão relacionadas; além disso, o grupo Pd se mostrou representativo do grupo total de Rpe (Tabela 1).

Quanto aos fatores preditivos identificados, IMC e a realização de operação abdominal concomitante se confirmaram como fatores preditivos de complicações globais e graves, de forma semelhante aos resultados relatados por Ferrone *et al.*¹¹.

Os resultados do presente estudo sugerem também que o uso de tesoura ultrassônica correlacionou-se com uma incidência quase dez vezes maior de complicações (morbidade geral) do que o uso de lâmina fria. O mesmo ocorreu quando se comparou o uso de grampeador ao uso da lâmina fria em relação ao desfecho complicações graves; além disso, a realização de operação abdominal concomitante culminou em uma incidência quase oito vezes maior de complicações graves quando comparada a sua não realização. Para explicar estes resultados, alguns detalhes sobre a coorte de pacientes estudada devem ser apontados (Tabela 1): aproximadamente metade dos procedimentos foram realizados por via laparoscópica; a preservação do baço foi possível em cerca de 80% das Rpe ($n=80$), 95% de Pd ($n=62$) e, onde a artéria esplênica foi preservada, em 58,5% das Pd ($n=38$). Os tumores malignos representaram cerca de 65% das lesões operadas, demonstrando a posição dos autores em favor de uma abordagem laparoscópica também para ressecções de tumores pancreáticos malignos^{9,13}. Tal postura contrasta com grande parte das outras séries publicadas, nas quais a abordagem laparoscópica raramente tem predominado^{1,3,11,12,14,21,27-33}, há menor índice de preservação esplênica, assim como, não predominam tumores malignos nas casuísticas¹³.

Em relação às limitações do estudo, a natureza retrospectiva incorre inevitavelmente em um viés de seleção. A pequena população do estudo impede que na análise multivariada seja possível identificar pequenas dife-

renças estatísticas (erro tipo 2), erro este que somente poderia ser evitado ao se conceber um ensaio clínico controlado.

Com base nos resultados deste estudo, pode-se concluir que idade, IMC e operação abdominal concomitante se mostraram como fatores preditivos de morbidade pós-pancreatectomia distal com preservação do baço; além disso, o método de secção do parênquima pan-

creático se mostrou fator preditivo de complicações relevantes ou graves, o que permite aos autores sugerir utilização de lâmina em relação às demais técnicas. Devido à sua concepção metodológica, este estudo deve ser considerado um estudo piloto e análises de coortes maiores, multicêntricas, devem ser estimuladas para confirmar as direções para as quais apontam os resultados deste estudo.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the postoperative morbidity of distal pancreatic resections and to investigate its predictive factors. **Methods:** The study was conducted retrospectively from a prospectively database maintained. From 1994 to 2008, 100 consecutive patients underwent left pancreatic resections. The primary variable of interest was postoperative morbidity, and various other characteristics of the population were simultaneously recorded. Later, for the analysis of predictors of postoperative morbidity, the subgroup of patients who underwent distal pancreatectomy with spleen preservation ($n = 65$) was separately analyzed with regards to the different techniques of section of the pancreatic parenchyma, as well as to other possible predictors of postoperative morbidity. **Results:** Considering all left pancreatic resections performed, the occurrence of overall, relevant and serious complications was 55%, 42% and 20%, respectively. The factors predictive of postoperative morbidity after distal pancreatectomy with spleen preservation were the technique employed for section of the pancreatic parenchyma, age, body mass index and the performance of concomitant abdominal operations. **Conclusion:** The morbidity associated with pancreatic resections to the left of the superior mesenteric vessels was high. According to the stratification adopted based on the severity of complications, some predictive factors have been identified. Future studies with larger cohorts of patients are needed to confirm these results.

Key words: Operative surgical procedures. Pancreatectomy. Postoperative complications. Morbidity. Pancreatic fistula.

REFERÊNCIAS

- Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg.* 1999;229(5):693-8; discussion 698-700.
- Adam U, Makowiec F, Riediger H, Trzeciak S, Benz S, Hopt UT. Distal pancreatic resection—indications, techniques and complications. *Zentralbl Chir.* 2001;126(11):908-12.
- Balcom JH 4th, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg.* 2001;136(4):391-8.
- Fahy BN, Frey CF, Ho HS, Beckett L, Bold RJ. Morbidity, mortality, and technical factors of distal pancreatectomy. *Am J Surg.* 2002;183(3):237-41.
- Takeuchi K, Tsuzuki Y, Ando T, Sekihara M, Hara T, Kori T, et al. Distal pancreatectomy: is staple closure beneficial? *ANZ J Surg.* 2003;73(11):922-5.
- Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, Nagornev DM, Farnell MB. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(7):922-7.
- Knaebel HP, Diener MK, Wente MN, Büchler MW, Seiler CM. Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2005;92(5):539-46.
- Pannegeon V, Pessaux P, Sauvanet A, Vullierme MP, Kianmanesh R, Belghiti J. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: predictive risk factors and value of conservative treatment. *Arch Surg.* 2006;141(11):1071-6; discussion 1076
- Palanivelu C, Shetty R, Jani K, Sendhilkumar K, Rajan PS, Maheshkumar GS. Laparoscopic distal pancreatectomy: results of a prospective non-randomized study from a tertiary center. *Surg Endosc.* 2007;21(3):373-7.
- Ridolfini MP, Alfieri S, Gourgiotis S, Di Miceli D, Rotondi F, Quero G, et al. Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which technique of pancreatic stump closure is more beneficial? *World J Gastroenterol.* 2007;13(38):5096-100.
- Ferrone CR, Warshaw AL, Rattner DW, Berger D, Zheng H, Rawal B, et al. Pancreatic fistula rates after 462 distal pancreatectomies: staplers do not decrease fistula rates. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(10):1691-7; discussion 1697-8.
- Goh BK, Tan YM, Chung YF, Cheow PC, Ong HS, Chan WH, et al. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. *Arch Surg.* 2008;143(10):956-65.
- Briggs CD, Mann CD, Irving GR, Neal CP, Peterson M, Cameron IC, et al. Systematic review of minimally invasive pancreatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(6):1129-37.
- DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CK, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006;244(6):931-7; discussion 937-9.
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8-13.
- Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg.* 2004;21(1):54-9.
- Behrman SW, Rush BT, Dilawari RA. A modern analysis of morbidity after pancreatic resection. *Am Surg.* 2004;70(8):675-82; discussion 682-3.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
- Martin RC 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg.* 2002;235(6):803-13.

20. Sledzianowski JF, Duffas JP, Muscari F, Suc B, Fourtanier F. Risk factors for mortality and intra-abdominal morbidity after distal pancreatectomy. *Surgery*. 2005;137(2):180-5.
21. Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg*. 2007;245(4):573-82.
22. Pierce RA, Spittler JA, Hawkins WG, Strasberg SM, Linehan DC, Halpin VJ, et al. Outcomes analysis of laparoscopic resection of pancreatic neoplasms. *Surg Endosc*. 2007;21(4):579-86.
23. Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg*. 1995;130(3):295-9; discussion 299-300.
24. Büchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg*. 2000;87(7):883-9.
25. McClusky DA 3rd, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. Harbinger or hermit? Pancreatic anatomy and surgery through the ages—part 3. *World J Surg*. 2002;26(12):1512-24.
26. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg*. 2003;138(12):1310-4; discussion 1315.
27. Resnick AS, Drebin JA. Distal pancreatectomy. In: Lowy AM, Leach SD, Philip P, editors. *Pancreatic cancer*. New York: Springer; 2008. p.341-50.
28. Dimick JB, Welch HG, Birkmeyer JD. Surgical mortality as an indicator of hospital quality: the problem with small sample size. *JAMA*. 2004;292(7):847-51.
29. Carrère N, Abid S, Julio CH. Spleen-preserving distal pancreatectomy with excision of splenic artery and vein: a case-matched comparison with conventional distal pancreatectomy with splenectomy. *World J Surg*. 2007;31(2):375-82.
30. Kah Heng CA, Salleh I, San TS, Ying F, Su-Ming T. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: incidence, risk factors and management. *ANZ J Surg*. 2010;80(9):619-23.
31. Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Seki M, Kishi Y, Morimura R, et al. Risk factors for clinical pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of consecutive 100 patients. *World J Surg*. 2010;34(1):121-5.
32. Reeh M, Nentwich MF, Bogoevski D, Koenig AM, Gebauer F, Tachezy M, et al. High surgical morbidity following distal pancreatectomy: still an unsolved problem. *World J Surg*. 2011;35(5):1110-7.
33. Subhedar PD, Patel SH, Kneuert PJ, Maithel SK, Staley CA, Sarmiento JM, et al. Risk factors for pancreatic fistula after stapled gland transection. *Am Surg*. 2011;77(8):965-70.

Recebido em 22/04/2012

Aceito para publicação em 06/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Madureira FAV, Grès P, Vasques RR, Levard H, Randone B, Gayet B. Fatores preditivos de morbidade nas ressecções hepáticas esquerdas. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Fábio Athayde Veloso Madureira
E-mail: fabio.madureir@gmail.com

Influência da icterícia colestática na variação ponderal em modelo experimental

Influence of cholestatic jaundice on the weight variance in an experimental model

LEONARDO DE SOUZA VASCONCELLOS¹; LUIZ RONALDO ALBERTI²; JULIANA RIBEIRO ROMERO³; ANDY PETROIANU, TCBC-MG⁴

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a influência da icterícia colestática na variação ponderal. **Métodos:** Foram utilizados 64 ratos adultos, distribuídos em seis grupos: F1 (n=6) - fêmeas normais, F2 (n=6) - fêmeas laparotomizadas, F3 (n=20) - fêmeas ictericas, M1 (n=6) - machos normais, M2 (n=6) - machos laparotomizados, M3 (n=20) - machos ictericos. A icterícia foi obtida com ligadura e secção do ducto biliopancreático. Os pesos dos animais foram registrados semanalmente, durante sete semanas. No 14º dia de experimento, dosaram-se as bilirrubinas séricas e os hormônios gonadais. Após a sétima semana, realizou-se estudo histológico do fígado. **Resultados:** Os animais dos grupos F3 e M3 apresentaram bilirrubinas elevadas e diminuição da massa corpórea, quando comparados com os demais grupos. As diferenças ponderais foram significativas a partir da quarta semana entre as fêmeas e da quinta semana entre os machos. Nos animais ictericos houve aumento do estradiol e diminuição da progesterona e da testosterona total. Septos de fibroses perivenular e periportal, colangite e hiperplasia de ductos biliares ocorreram no fígado dos animais ictericos. Nenhum animal apresentou cirrose. **Conclusão:** Ocorreu redução do peso corpóreo murino em presença de icterícia colestática em ambos os sexos.

Descritores: Colestase. Icterícia. Hiperbilirrubinemia. Hormônios gonadais. Peso corpóreo Ratos.

INTRODUÇÃO

A icterícia é manifestação clínica de numerosas doenças hepáticas e não hepáticas, refletindo perturbações na produção, no metabolismo e na excreção das bilirrubinas, e suas repercussões orgânicas podem acompanhar-se de sequelas graves¹. Embora existam discussões sobre possíveis efeitos da hiperbilirrubinemia no metabolismo corpóreo, ainda faltam trabalhos que estudem a repercussão das doenças hepáticas no peso corpóreo²⁻⁵. Zaina *et al.*, em 2004, estudando 219 candidatos de ambos os sexos a transplantes hepáticos, observaram que os pacientes portadores de doenças colestáticas eram mais desnutridos em relação aos portadores de doenças não colestáticas⁶. Outros autores também sugeriram interação entre o metabolismo hepático e a massa corpórea⁷⁻⁹.

Os estudos que relacionam hepatopatias à variação ponderal são complexos³. Muitos fatores estão envolvidos na patogênese dessa interação, incluindo controle do comportamento alimentar, mecanismos de armazenamento de gordura, regulação do aporte de ener-

gia e gasto energético, bem como, influências hormonais, genéticas e psicológicas¹⁰. Tendo em vista que as hepatopatias podem apresentar características distintas quanto ao sexo do indivíduo e existe relação estreita entre o metabolismo dos esteroides sexuais e a função hepática, ao estudar icterícia colestática deve ser considerada a massa corpórea^{1,4,11}.

Doenças como cirrose biliar primária, colelitíase e afecções hepáticas autoimunes ocorrem mais em mulheres, porém a cirrose alcoólica é mais encontrada em homens^{12,13}. Por outro lado, o impacto do alcoolismo na mulher acarreta maior dano hepático e aumenta ainda mais a possibilidade de desenvolver cirrose¹. Do mesmo modo, estudos anteriores, da mesma linha de pesquisa deste trabalho, já haviam relatado atraso no esvaziamento da vesícula biliar em mulheres na perimenopausa^{14,15}. Neste sentido, a interação dos hormônios sexuais parece exercer influência nas funções hepatobiliares¹²⁻¹⁵.

A relação entre os esteroides sexuais e a variação ponderal foi postulada por vários autores¹⁶⁻²¹. Sabe-se que, a partir da terceira década de vida, o organismo inicia

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia e de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

1. Professor Adjunto do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG.-MG-BR; 2. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da UFMG; 3. Doutora em Patologia Geral pela Faculdade de Medicina da UFMG; 4. Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina – UFMG.

um declínio das capacidades funcionais, principalmente em mulheres após a menopausa, que tendem ao aumento da gordura corporal e queda do metabolismo basal. Como consequência, a mulher apresenta ganho ponderal¹². No climatério, ocorre acréscimo de 800g ao peso corporal a cada ano. Szabo *et al.*, em 2000, descreveram ganho ponderal em gatas ooforectomizadas¹⁷, o mesmo observado por Melton *et al.*, no mesmo ano¹⁸. Com a descoberta da leptina, hormônio regulador da obesidade, questiona-se sua possível interação com o metabolismo das bilirrubinas²²⁻²⁴. Em estudos anteriores, na linha de pesquisa dos autores sobre icterícia^{14,15,25,26} e hormônios sexuais^{24,27-31}, verificou-se a interação entre hiperbilirrubinemia e hormônios sexuais.

Diante da importância dos fatores de risco causados pela hiperbilirrubinemia e sua possível relação com o peso corpóreo, o presente estudo teve por objetivo avaliar a influência da icterícia colestática na variação ponderal.

MÉTODOS

Este trabalho foi realizado de acordo com as recomendações das Normas Internacionais de Proteção aos Animais e do Código Brasileiro de Experimentação Animal (1988) e foi aprovado pela Câmara do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa Experimental da UFMG sob número: 092/04.

Foram estudados 64 ratos (*Rattus norvegicus*) da raça Wistar, sendo 32 fêmeas e 32 machos, com três meses de idade. A distribuição dos animais foi feita aleatoriamente, tanto para fêmeas quanto para machos, em seis grupos: F1 (n=6) – fêmeas normais; F2 (n=6) – fêmeas laparotomizadas; F3 (n=20) – fêmeas ictéricas; M1 (n=6) – machos normais; M2 (n=6) – machos laparotomizados; M3 (n=20) – machos ictéricos.

Os animais dos grupos F1 e M1 não foram operados. Os animais dos grupos F2 e M2 foram submetidos à laparotomia seguida por laparorráfia. A hiperbilirrubinemia foi induzida nos animais dos grupos F3 e M3, por meio de ligadura e secção do ducto biliopancreático. Todos os procedimentos técnicos obedeceram às normas técnicas de assepsia e antisepsia. Considerou-se o início do experimento a data em que foram realizados os atos cirúrgicos.

As operações foram conduzidas nos animais dos grupos F2, M2, F3 e M3 sob anestesia geral com cloridrato de quetamina (90mg/kg) e cloridrato de xilazina (10mg/kg), ambos por via intraperitoneal³². Nos animais dos grupos F2 e M2, realizou-se laparotomia mediana de 3cm de comprimento, a partir do apêndice xifoide, os órgãos abdominais foram manipulados e, em seguida, realizou-se laparorráfia em dois planos, com fio de poliglactina 4-0. Os animais dos grupos F3 e M3 foram submetidos aos mesmos procedimentos descritos para os grupos F2 e M2, acres-

cidos de ligadura, com fio de seda 5-0 e secção do ducto biliopancreático, a um centímetro do duodeno.

Durante todo o período de acompanhamento, os animais foram alojados em gaiolas individuais, com livre acesso a água e ração para ratos. Para avaliação da eficácia do procedimento cirúrgico dos grupos F3 e M3, verificou-se diariamente a coloração da pele e das mucosas dos animais, bem como, a presença de colúria e hipocolia fecal.

A variação ponderal de cada grupo foi estudada comparativamente durante um período de sete semanas. Cada animal foi pesado semanalmente, pelo mesmo observador, em uma balança de precisão, com carga máxima para 1000g e sensibilidade de 0,1g. O peso inicial dos animais dos grupos F2, F3, M2 e M3 foi verificado logo após o ato operatório. Os animais não operados, grupos F1 e M1, também foram pesados nos mesmos dias dos operados. O peso final foi anotado no 49º dia de experimento.

A coleta sanguínea foi realizada em todos os animais no 14º dia de experimento. Com o animal anestesiado e em decúbito dorsal, foi dissecada a veia femoral direita e coletado 1ml de sangue em frasco revestido com papel alumínio, para proteção da luz. Após hemostasia por compressão no local da coleta, foi realizada sutura com fio de náilon 4-0. As amostras sanguíneas coletadas foram centrifugadas a 4000rpm por 10 minutos e submetidas ao exame colorimétrico das bilirrubinas³³. Dosou-se ainda estradiol e progesterona nas fêmeas e testosterona total nos machos, pelo método da imunofluorimetria³⁴.

Após sete semanas, todos os animais foram anestesiados com dose dupla de cloridrato de quetamina. Realizou-se laparotomia mediana ampla e, após estudo cuidadoso da cavidade abdominal, provocou-se choque hipovolêmico por secção da veia cava inferior para indução da morte dos mesmos. Foram retiradas dois fragmentos de tecido hepático para o estudo histopatológico.

Todos os resultados foram inicialmente testados pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov³⁵. Para comparar as dosagens de bilirrubina nos diferentes grupos, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de comparação múltipla de Dunn. As comparações entre os níveis de estradiol, progesterona e testosterona total dos diferentes grupos e os valores dos pesos corpóreos semanais foram realizadas pelo teste de análise de variância (ANOVA unimodal), seguido pelo teste de comparação múltipla de Tukey-Kramer. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Todos os animais que foram submetidos à ligadura e secção do ducto biliopancreático tornaram-se ictéricos, com pigmentação amarelada da pele e da mucosa, além de colúria e hipocolia fecal. Houve diferen-

ça entre os grupos nos valores da bilirrubinemia ($p < 0,0001$). Os níveis séricos de bilirrubina total foram maiores nos animais submetidos à ligadura do ducto biliopancreático, grupos F3 e M3, em relação aos demais grupos ($p < 0,01$). Essa elevação ocorreu principalmente pela fração direta. Não houve diferença na bilirrubina entre as fêmeas e os machos. A tabela 1 apresenta os valores das bilirrubinas séricas de todos os grupos.

Os níveis séricos dos esteroides sexuais foram diferentes entre os grupos ($p < 0,0001$). No grupo F3 houve aumento do estradiol e redução de progesterona em relação às fêmeas dos outros grupos ($p < 0,001$). Os animais do grupo M3 apresentaram redução da testosterona total em comparação com os valores encontrados nos grupos M1 e M2 ($p < 0,001$). A tabela 2 apresenta os valores hormonais séricos de todos os grupos.

À necropsia, a cavidade abdominal dos animais sem ligadura do ducto biliopancreático, grupos M1, M2, F1 e F2, não apresentou alterações morfológicas aparentes. Nos animais icterícios (M3 e F3), encontrou-se hepatomegalia e pigmentação amarelo-esverdeada difusa nos órgãos abdominais. Em nenhum animal dos grupos M1, F1, M2 e F2 foi observada alteração na histoarquitetura hepática, tanto nos machos quanto nas fêmeas. Entretanto, a histologia hepática foi alterada em

todos os animais que tiveram o ducto biliopancreático ligado. Estase biliar, dilatação e hiperplasia de ductos biliares intra-hepáticos, infiltrado inflamatório com predomínio de polimorfonucleares intra e periductais (colangite) foram verificados. Septos de fibrose foram observados em alguns animais, porém nenhum deles apresentou cirrose hepática.

O peso corpóreo inicial das fêmeas em todos os três grupos foi semelhante ($p = 0,1004$), o mesmo ocorrendo nos machos ($p = 0,0908$). A média ponderal dos grupos mostrou diferenças entre as fêmeas a partir da quarta semana, e, entre os machos, a partir da quinta semana, devido à redução da massa ponderal dos animais icterícios ($p < 0,05$). A tabela 3 apresenta a variação ponderal semanal de todos os grupos, durante sete semanas. O peso médio corpóreo inicial e final de todos os animais está representado na figura 1.

DISCUSSÃO

A relação entre hiperbilirrubinemia e variação ponderal vem sendo estudada em alguns trabalhos da literatura, que apresentam resultados conflitantes, devido à complexidade e variedade dos métodos de avaliação

Tabela 1 - Valores séricos (média \pm desvio-padrão da média) de bilirrubina direta, indireta e total dos animais de todos os grupos, obtidos no 14º dia de experimento.

Grupos	Bilirrubinemia (mg/dl)		
	Bilirrubina direta	Bilirrubina indireta	Bilirrubina total
F1	0,1 \pm 0,05	0,2 \pm 0,08	0,3 \pm 0,13
F2	0,1 \pm 0,05	0,2 \pm 0,10	0,3 \pm 0,10
F3	4,6 \pm 1,83	3,1 \pm 1,25	7,7 \pm 2,14*
M1	0,1 \pm 0,04	0,2 \pm 0,1	0,3 \pm 0,13
M2	0,1 \pm 0,05	0,2 \pm 0,08	0,3 \pm 0,12
M3	4,9 \pm 1,52	3,2 \pm 0,84	8,0 \pm 1,64**

F1 (n = 6) – fêmeas normais; F2 (n = 6) – fêmeas submetidas apenas a laparotomia e laparorrafia; F3 (n = 20) – fêmeas icterícias; M1 (n = 6) – machos normais; M2 (n = 6) – machos submetidos apenas a laparotomia e laparorrafia; M3 (n = 20) – machos icterícios. * Diferença entre o grupo F3 e os grupos F1 e F2, pelo teste de comparação múltipla de Dunn, significativa para $p < 0,01$. ** Diferença entre o grupo M3 e os grupos M1 e M2, pelo teste de comparação múltipla de Dunn, significativa para $p < 0,01$.

Tabela 2 - Valores séricos (média \pm desvio-padrão da média) hormonais de todos os animais colhidos no 14º dia de experimento.

Hormônios (pg/ml)	Fêmeas			Machos		
	F1	F2	F3	M1	M2	M3
Estradiol	24,80 \pm 5,84	23,17 \pm 6,32	65,93 \pm 17,78*	–	–	–
Progesterona	19800 \pm 3150	18600 \pm 2110	10200 \pm 2380*	–	–	–
Testosterona total	–	–	–	3,86 \pm 1,47	4,05 \pm 1,32	1,15 \pm 0,45**

F1 (n=6) – fêmeas normais; F2 (n=6) – fêmeas submetidas apenas a laparotomia e laparorrafia; F3 (n=20) – fêmeas icterícias; M1 (n=6) – machos normais; M2 (n=6) – machos submetidos apenas a laparotomia e laparorrafia; M3 (n=20) – machos icterícios. * Diferença entre o Grupo F3 os grupos F1 e F2, pelo teste de comparação múltipla de Tukey-Kramer, significativa para $p < 0,001$. ** Diferença entre o Grupo M3 e os grupos M1 e M2, pelo teste de comparação múltipla de Tukey-Kramer, significativa para $p < 0,001$.

Tabela 3 - Pesos corpóreos (média ± desvio-padrão da média) dos animais de todos os grupos verificados semanalmente durante período de sete semanas.

Semanas	Fêmeas			Machos		
	F1	F2	F3	M1	M2	M3
Peso inicial	257 ± 20	267 ± 14	254 ± 17	392 ± 15	387 ± 18	384 ± 12
1 ^a	264 ± 22	264 ± 17	252 ± 20	397 ± 19	385 ± 23	381 ± 18
2 ^a	271 ± 19	272 ± 19	259 ± 19	404 ± 18	389 ± 25	386 ± 20
3 ^a	276 ± 18	278 ± 18	264 ± 18	409 ± 18	395 ± 20	389 ± 21
4 ^a	280 ± 17	284 ± 20	262 ± 20*	413 ± 17	398 ± 18	385 ± 22
5 ^a	283 ± 20	290 ± 15	256 ± 22*	415 ± 14	402 ± 17	379 ± 20**
6 ^a	286 ± 19	295 ± 19	251 ± 19*	417 ± 18	406 ± 21	376 ± 21**
7 ^a	289 ± 21	298 ± 18	244 ± 21*	419 ± 16	409 ± 21	370 ± 23**

F1 (n=6) – fêmeas normais; F2 (n=6) – fêmeas submetidas apenas a laparotomia e laparorrafia; F3 (n=20) – fêmeas ictericas; M1 (n=6) – machos normais; M2 (n=6) – machos submetidos apenas a laparotomia e laparorrafia; M3 (n=20) – machos ictericos. * Diferença entre o grupo F3 e os grupos F1 e F2, significativa para p < 0,05, pelo teste de comparação múltipla de Tukey. ** Diferença entre o grupo M3 e os grupos M1 e M2, significativa para p < 0,05, pelo teste de comparação múltipla de Tukey

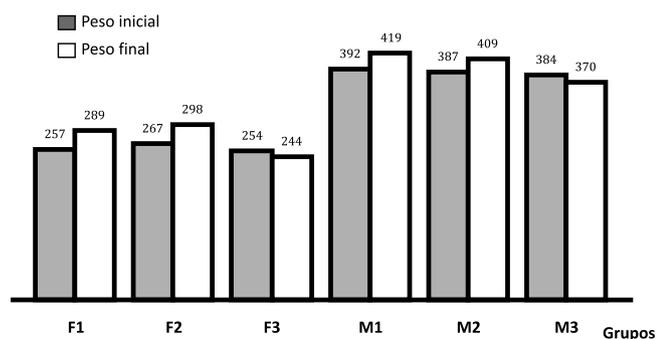


Figura 1 – Peso corpóreo (média em g), avaliado no 1º dia (inicial) e na 7ª semana (final) de experimento, de todos os grupos.

adotados^{7-9,23}. Diversos fatores interagem no ganho ponderal, tais como hereditariedade, hábito alimentar, exercícios físicos, sedentarismo, distúrbios psiquiátricos, dentre outros^{10,24}. No presente trabalho, procurou-se eliminar as interferências. Todos os animais, fêmeas e machos, tiveram idades e pesos iniciais semelhantes, receberam o mesmo tipo e quantidade nutricional e permaneceram alocados em gaiolas individuais. Dessa forma, a ligadura do ducto biliopancreático tornou-se a variável mais importante.

No presente trabalho, a escolha do rato albino teve por base suas anatomia e fisiologia hepáticas conhecidas e a viabilidade do procedimento cirúrgico sem a necessidade de material especial. Outra vantagem desse modelo é o seguimento da linha de pesquisa referente à

icterícia colestática^{14,15,25,26}. A distribuição aleatória dos animais em grupos teve como objetivo a homogeneização da amostra³⁵. Tendo em vista que doenças hepáticas podem evoluir de modo diferente, dependendo do sexo, considerou-se pertinente avaliar a presença da icterícia induzida em machos e fêmeas¹.

O tempo de 14 dias entre os procedimentos cirúrgicos e a coleta sanguínea teve por objetivo verificar o aumento das bilirrubinas séricas e suas possíveis relações com os metabolismos sistêmicos, os esteroides sexuais e a massa ponderal dos animais ictericos. Para a avaliação da bilirrubinemia, a coleta sanguínea sob proteção da luz e o imediato processamento das amostras basearam-se em estudos que observaram falseamento de resultados por alterações desse pigmento pela fotossensibilidade e criopreservação^{33,36}.

A secção entre ligaduras do ducto biliopancreático ocasionou colestase e hiperbilirrubinemia, com predomínio da fração direta, porém alguns ratos apresentaram valores de bilirrubina indireta mais elevados do que a fração direta, em decorrência do comprometimento dos hepatócitos pela colestase^{4,5}.

A icterícia colestática evoluiu de forma semelhante em ambos os sexos, tendo em vista que não houve diferença entre os valores de bilirrubinemia entre machos e fêmeas. Nesses casos, o que determinaria a velocidade de progressão da doença e o seu prognóstico poderiam ser as características intrínsecas de cada indivíduo, tais como idade, nutrição, sistema imune, etc.¹⁻⁵. No presente trabalho, o fato de alguns animais apresentarem níveis mais elevados de bilirrubina também poderia justificar essa hipótese.

A literatura aponta possíveis interações entre hormônios sexuais e peso corpóreo¹⁶⁻²¹. No presente trabalho, a elevação do estradiol e a queda da progesterona sérica nas fêmeas submetidas à ligadura do ducto

biliopancreático podem sugerir relação da hiperbilirrubinemia com o eixo hipofisariogonadal. Em trabalhos anteriores de mesma linha de pesquisa, observou-se queda de progesterona em ratas ictéricas, com diminuição dos corpos lúteos e elevação do estradiol sérico. Outra possibilidade é a lesão dos hepatócitos pela ação das bilirrubinas, elevando o estradiol sérico³⁷. É comum homens hepatopatas apresentarem estradiol elevado e a alta incidência de ginecomastia¹.

Nos machos, a redução da testosterona sérica ocorreu na presença da ligadura do ducto biliopancreático, sugerindo interação entre hiperbilirrubinemia e função testicular. O excesso de bilirrubina impregna as células de Leydig e há redução da produção de testosterona.

Neste estudo, a diferença ponderal tornou-se significativa a partir da quarta semana de experimento. Todos os animais que foram submetidos à ligadura do ducto biliopancreático apresentaram redução da massa ponderal, acompanhada de maior debilidade aparente. A redução do peso corpóreo tanto dos machos quanto das fêmeas após ligadura do ducto biliopancreático pode estar relacionada diretamente à hiperbilirrubinemia. Sabe-se que pacientes ictéricos portadores de doenças hepáticas avançadas emagrecem não apenas pela própria doença de base, mas também pela baixa ingestão alimentar¹⁻⁵. Na literatura, existem relatos de emagrecimento em presença de hepatopatas colestáticas⁶⁻⁹. Mabuchi *et al.* observaram que a icterícia colestática desencadeava intenso catabolismo tecidual murino, reduzindo não apenas o peso corpóreo, mas também a massa óssea dos animais⁸. Um ano depois, Isaksson *et al.* também verificaram que a icterícia obstrutiva, por ligadura do ducto biliopancreático em ratos, provocava caquexia dos animais, reduzindo seus pesos corpóreos⁹.

Todos os animais operados tiveram redução do ganho de peso na primeira semana pós-operatória. Sabe-se que o trauma cirúrgico pode desencadear efeitos catabólicos ao organismo, com redução ponderal²⁴. Nas semanas seguintes, os animais apenas laparotomizados se recuperaram do trauma cirúrgico e ganharam peso, semelhante aos não operados.

Rioux *et al.* comparando ratos apenas laparotomizados com outros submetidos à ligadura do ducto biliopancreático, verificaram que, após laparotomia, houve diminuição da ingestão alimentar apenas nas primeiras 24 horas pós-cirurgia. Contudo, os animais ictéricos continuaram sem alimentar-se adequadamente até a caquexia⁷. Apesar de tentarmos avaliar a quantidade de alimento consumido pelas ratas para justificar a variação ponderal, esse dado não foi possível de ser detectado de forma confiável. Por não termos utilizado gaiola metabólica, não foram quantificadas as perdas pelos dejetos do animal. Percebe-se, entretanto, que a variação ponderal dos animais foi de poucos gramas, representando menos de um grama por dia, sem diferença significativa entre eles. Dessa maneira, na presente pesquisa o estudo foi conduzido

em períodos semanais. Entre a sexta e sétima semana, os animais não ictéricos tiveram menor ganho ponderal, tendendo à estabilização. Por outro lado, devido ao risco de morte dos animais ictéricos por caquexia, interrompeu-se o estudo após sete semanas.

Além da hiperbilirrubinemia, poder-se-ia pensar ainda na provável influência dos esteroides sexuais no peso corpóreo murino^{16,17,18}. Em trabalhos anteriores da mesma linha de investigação, observou-se que ratas jovens e adultas ooforectomizadas aumentavam o peso corpóreo em relação às laparotomizadas, com ganho de peso a partir da nona semana de castração²⁴. A elevação do estradiol em ratas ictéricas do presente estudo também poderia ter contribuído para a redução ponderal. Esse achado foi levantado também por outros autores. Guyard *et al.* relataram que o estrogênio aumenta o consumo energético e, como consequência, diminui o peso corporal³⁷. Chu *et al.* verificaram ganho de peso maior em animais ooforectomizados³⁸. Por outro lado, de acordo com Geary *et al.* ratas ooforectomizadas tratadas com estradiol engordam menos⁶, enquanto animais que recebem progesterona são até mais magros¹⁶.

O estrogênio reduz o nível sérico de leptina e inibe a ingestão de alimentos, diminuindo o peso corpóreo²². Por ser capaz de manter a distribuição de gordura corporal, sua deficiência eleva o depósito adiposo visceral, com aumento da relação cintura-quadril, características andróides. Tommaselli *et al.* revelaram ação do estrogênio na diminuição dos receptores cerebrais para a leptina e consequente redução ponderal²³.

Segundo alguns trabalhos da literatura, a queda da testosterona sérica, observada nos machos ictéricos, também poderia alterar a massa ponderal^{19-21,39}. Brodsky *et al.* estudando pacientes com hipogonadismo e Snyder *et al.*, em idosos, relataram diminuição de massa de gordura após terapia de reposição de testosterona^{19,21}. Katznelson *et al.* observaram que a queda dos níveis de testosterona sérica pode ocasionar aumento da massa corpórea, principalmente por deposição de tecido gorduroso, em detrimento do tecido muscular²⁰. Entretanto, existem trabalhos que não conseguiram provar tal associação³⁹.

As alterações anatomopatológicas do presente trabalho foram compatíveis com o esperado. Em presença de processos colestáticos ocorre desorganização da histoarquitetura hepática, com formação de septos de fibrose, hipertrofia e hiperplasia de ductos biliares, além de colangite^{1,26}. A ausência de cirrose foi importante para a interpretação dos resultados, pois caso estivesse presente, suas repercussões metabólicas seriam mais complexas do que os efeitos sistêmicos da hiperbilirrubinemia isolada. Talvez em um acompanhamento mais longo, pudesse ter havido transformação do quadro hepático para cirrose⁴.

Com base nos dados do presente trabalho, pode-se concluir que a hiperbilirrubinemia induzida pela ligadura do ducto biliopancreático reduziu a massa corpórea murina em ambos os sexos.

Agradecimentos

Somos gratos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais

(FAPEMIG), pelo auxílio financeiro. Agradecemos também ao Dr. Décio de Vasconcellos Filho pelas dosagens laboratoriais e ao Sr. Darci Ribeiro dos Santos pelo auxílio na obtenção dos animais.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the influence of cholestatic jaundice in weight variation. **Methods:** We used 64 adult rats divided into six groups: F1 (n = 6): normal females; F2 (n = 6): laparotomy females; F3 (n = 20): jaundiced females; M1 (n = 6): normal males; M2 (n = 6): laparotomy males; M3 (n = 20): jaundiced males. Jaundice was obtained by ligation and section of the biliopancreatic duct. The animal weights were recorded weekly for seven weeks. On the 14th day of the experiment, bilirubin and gonadal hormones were assessed. After the seventh week a histological study of the liver was performed. **Results:** The animals in groups F3 and M3 showed elevated bilirubin and decreased body mass when compared to the other groups. The weight differences were significant from the fourth week on amongst females and from the fifth in males. In jaundiced animals there was increased estradiol and decreased progesterone and testosterone. Perivenular septa and periportal fibrosis, cholangitis and bile duct hyperplasia occurred in the liver of jaundiced rats. No animal showed cirrhosis. **Conclusion:** There was decrease in murine body weight in the presence of cholestatic jaundice in both genders.

Key words: Cholestasis. Jaundice. Hyperbilirubinemia. Gonadal hormones. Mice body weight.

REFERÊNCIAS

- Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. Londres: Blackwell, 2002.
- Green RM, Crawford JM. Hepatocellular cholestasis: pathobiology and histological outcome. *Semin Liver Dis.* 1995;15(4):372-89.
- Rizzo CC, Silva Júnior OC, Sankarankutty AK, Menegazzo LAG, Granato RG. Repercussões sistêmicas da icterícia obstrutiva. *Medicina, Ribeirão Preto.* 1997;30:173-82.
- Leitão RMC. Patologia da icterícia obstrutiva. *Medicina, Ribeirão Preto.* 1997;30:209-19.
- Franchi-Teixeira AR, Antoniali F, Boin IFSF, Leonardi LS. Icterícia obstrutiva: conceito, classificação, etiologia e fisiopatologia. *Medicina, Ribeirão Preto.* 1997;30:159-63.
- Zaina FE, Parolin MB, Lopes RW, Coelho JC. Prevalence of malnutrition in liver transplant candidates. *Transplant Proc.* 2004;36(4):923-5.
- Rioux KP, Beck PL, Hoppin AG, Ezedi I, Kaplan L, Le T, et al. Differential leptin responses to acute and chronic biliary obstruction in rats. *J Hepatol.* 2000;33(1):19-25.
- Mabuchi M, Kawamura I, Fushimi M, Inoue T, Takeshita S, Takakura S, et al. Induction of bone loss by bile duct ligation in rats. *In Vivo.* 2001;15(4):281-7.
- Isaksson B, Rippe C, Simonoska R, Holm JE, Glaumann H, Segersvärd R, et al. Obstructive jaundice results in increased liver expression of uncoupling protein 2 and intact skeletal muscle glucose metabolism in the rat. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(1):104-11.
- Lissner L. Causes, diagnosis and risks of obesity. *Pharmacoeconomics.* 1993;5:8-17.
- Van Thiel DH, Gavaler JS, Zajko AB, Cobb CF. Consequences of complete bile-duct ligation on the pubertal process in the male rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985;4(4):616-21.
- Borum ML. Hepatobiliary diseases in women. *Med Clin North Am.* 1998;82(1):51-75.
- Fagan EA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis.* 1999;3(3):603-32.
- Petroianu A, Oliveira LC, Vieira MI. Delay in gallbladder emptying during the perimenopausal period. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33(9):1037-40.
- Duval-Araújo I, Petroianu A, Oliveira Neto JE, Sabino LO. Influência dos sais biliares na resposta motora de alças isoladas a acetilcolina, em ratos. *Rev Ass Med Bras.* 1995;41(5):325-8.
- Geary N, Asarian L. Cyclic estradiol treatment normalizes body weight and test meal size in ovariectomized rats. *Physiol Behav.* 1999;67(1):141-7.
- Szabo J, Ibrahim WH, Sunvold GD, Dickey KM, Rodgers JB, Toth IE, et al. Influence of dietary protein and lipid on weight loss in obese ovariectomized cats. *Am J Vet Res.* 2000;61(5):559-65.
- Melton SA, Hegsted M, Keenan MJ, Zhang Y, Morris S, Potter Bulot L, et al. Swimming eliminates the weight gain and abdominal fat associated with ovariectomy in the retired breeder rat despite high-fat diet selection. *Appetite.* 2000;35(1):1-7.
- Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men - a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(10):3469-75.
- Katznelson L, Rosenthal DI, Rosol MS, Anderson EJ, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Using quantitative CT to assess adipose distribution in adult men with acquired hypogonadism. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(2):423-7.
- Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2647-53.
- Ding X, Saxena NK, Lin S, Xu A, Srinivasan S, Anania FA. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and satellite cell biology. *Am J Pathol.* 2005;166(6):1655-69.
- Tommaselli GA, Di Carlo C, Nasti A, Giordano E, Pisano G, Pellicano M, et al. Effects of bilateral ovariectomy and postoperative hormonal replacement therapy with 17beta-estradiol or raloxifene on serum leptin levels. *Menopause.* 2003;10(2):160-4.
- Vasconcellos LS, Leite JM, Sabino KR, Petroianu A. Influência da ooforectomia na variação ponderal em ratas jovens e adultas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(2):299-304.
- Duval IA, Simal CJR, Lage RP, Hanriot RM, Petroianu A. Tc sulphur colloid uptake by rats liver, spleen and lungs in early biliary obstruction. *Med Science.* 1996;24:245-6.
- Resende V, Petroianu A, Alves MSD, Alberti LR. Influência da icterícia obstrutiva na capacidade reprodutiva, desenvolvimento fetal e morfologia ovariana em ratas. *Rev Col Bras Cir* 2009; 36:339-46.
- Araújo ID, Andrade MAC. Morbidade e mortalidade pós-operatórias em icterícia obstrutiva. *Arq bras med.* 1991;65(3):267-9.

28. Vasconcellos LS, Alberti LR, Petroianu A, Nunes MB. Viabilidade e função endócrina de auto-implantes ovarianos com drenagem pela veia porta ou cava. *Reprod clim.* 2001;16(4):259-63.
29. Alberti LR, Vasconcellos LS, Barbosa JF, Petroianu A. Implante autólogo ovariano no omento maior: estudo experimental. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24(3):187-92.
30. Petroianu A, de Souza Vasconcellos L, Alberti LR, Buzelim Nunes M. The influence of venous drainage on autologous ovarian transplantation. *J Surg Res.* 2005;124(2):175-9.
31. Vasconcellos LS, Sabino KR, Petroianu A. Influência da ooforectomia e da gravidez na função fagocitária do sistema mononuclear fagocitário em modelo experimental. *J Bras Patol Med Lab.* 2005;41(3):153-7.
32. Flecknell PA. Anaesthesia of animals for biomedical research. *Br J Anaesth.* 1993;71(6):885-94.
33. Blanckaert N, Servaes R, Leroy P. Measurement of bilirubin-protein conjugates in serum and application to human and rat sera. *J Lab Clin Med.* 1986;108(2):77-87.
34. Ashihara Y, Kasahara Y, Nakamura RM. Immunoassays and immunochemistry. In: Henry JB, editor. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods.* 20th. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 821-49.
35. Festing MF, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR J.* 2002;43(4):244-58. Erratum in: *ILAR J.* 2005;46(3):320.
36. Rosenthal P. The laboratory method as a variable in the diagnosis of hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child.* 1987;141(10):1066-8.
37. Guyard B, Fricker J, Brigant L, Betoulle D, Apfelbaum M. Effects of ovarian steroids on energy balance in rats fed a highly palatable diet. *Metabolism.* 1991;40(5):529-33.
38. Chu SC, Chou YC, Liu JY, Chen CH, Shyu JC, Chou FP. Fluctuation of serum leptin level in rats after ovariectomy and the influence of estrogen supplement. *Life Sci.* 1999;64(24):2299-306.
39. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1997;82(2):407-13.

Recebido em 14/05/2012

Aceito para publicação em 18/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Vasconcellos LS, Alberti LR, Romeiro JR, Petroianu A. influência da icterícia colestática na variação ponderal em modelo experimental. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Andy Petroianu

E-mail: petroian@medicina.ufmg.br

Análise das aderências resultantes da fixação de telas cirúrgicas com selantes de fibrina e sutura – modelo experimental intraperitoneal

Analysis of adhesions resulted from mesh fixation with fibrin sealant and suture – experimental intraperitoneal model

JULIANO HERMES MAESO MONTES¹; ANDRÉ VICENTE BIGOLIN¹; RENATA BAÚ²; ROBERTO NICOLA²; JOÃO VICENTE MACHADO GROSSI³; CLÁUDIA JULIANA LOUREIRO⁴; LEANDRO TOTTI CAVAZZOLA, TCBC-RS⁵

R E S U M O

Objetivo: Comparar fixação cirúrgica de telas de polipropileno (PP) e telas de polipropileno revestido (PCD), usando fio de sutura de polipropileno e cola biológica, quanto à formação de aderências intraperitoneais. **Métodos:** Amostra de 46 ratas Wistar, randomizadas em seis grupos: dois grupos-controle, com cinco ratas cada, que foram submetidos um à incisão medial (IM) e o outro à uma incisão em forma de U (IU); nenhum desses grupos recebeu tela. Dois grupos com tela de PP, um com dez ratas, fixada com sutura (PPF), e o outro, com seis ratas, fixada com cola biológica (PPC). E Dois grupos com tela de PCD, no primeiro, com dez animais, a tela foi fixada com sutura (PCDF), e no segundo, com dez animais, com cola biológica (PCDC). **Resultados:** Após o prazo de 21 dias, os grupos-controle não apresentaram aderências significantes. O grupo PPC apresentou menor grau de aderência do que o grupo PPF ($p=0,01$). Não houve diferença entre as fixações nos grupos com PCD. **Conclusão:** A comparação da fixação apresentou diferença estatística significativa apenas à tela de PP, com menor grau de aderência utilizando a cola. As aderências se localizaram predominantemente nas extremidades das telas estudadas.

Descritores: Hérnia. Telas cirúrgicas. Adesivo tecidual de fibrina. Técnicas de sutura. Aderências teciduais.

INTRODUÇÃO

A fragilidade da parede abdominal associada ao aumento da pressão da cavidade intra-abdominal pode provocar o deslocamento de seu conteúdo através de um defeito, configurando a formação de hérnia. Ela é uma doença com alta incidência, calcula-se que foram realizadas aproximadamente 500.000 operações no Brasil entre 1993 e 1996, representando 5,3% de todos os procedimentos cirúrgicos realizados pelo Sistema Único de Saúde e com custo estimado de 100 milhões de reais¹.

O tipo mais comum de hérnia é a inguinal, correspondendo aproximadamente a 75%, seguida pelas ventrais, com 10%. Estudos demonstraram que a formação da hérnia está associada à redução da produção do colágeno total, e, em especial, da redução do colágeno tipo I². O único tratamento eficiente é o cirúrgico. As principais complicações encontradas são obstrução intestinal, encarceramento e/ou estrangulamento da hérnia, inflama-

ção, dor crônica, fistulização, infertilidade e a formação de aderências³.

Os fatores de risco para formação de aderências são traumas (cirúrgico), reação de corpo-estranho, infecção e isquemia⁴. A prevalência da hérnia incisional (HI) apresenta muitas variações. Alguns estudos sugerem HI na população em geral entre 2 e 20%⁵; em outros estudos essa frequência mostrou ser maior, entre 30 e 40%⁶. A incisão cirúrgica primária está associada a 25-52% de chances de formação de HI^{7,8}, e incisões maiores que 10cm de diâmetro no sentido longitudinal, quando não são utilizadas telas cirúrgicas, a presença de HI ocorre em 20-54%⁹⁻¹¹.

Atualmente, o uso de próteses cirúrgicas para correção de todos os tipos de hérnias inguinais é defendido pela maioria das sociedades cirúrgicas. A maioria dos pacientes se beneficia do uso desta técnica baseada nos resultados do conceito livre de tensão. No presente experimento foram utilizadas telas de polipropileno (PP) e telas mais

Pesquisa realizada no Laboratório Experimental, Instituto de Ciências Saúde Básica, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Brasil.

1. Médico Graduado pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) de Canoas; 2. Acadêmico do Curso de Graduação de Medicina na ULBRA; 3. Residente em Cirurgia geral do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre; 4. Residente em Oftalmologia do Hospital Banco de Olhos de Porto Alegre; 5. Pós-Doutorado em Cirurgia Minimamente Invasiva pela Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio. Professor Adjunto Doutor da ULBRA e Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

complexas com polipropileno revestido (PCD), a segunda é composta por um tecido de celulose regenerada oxidada e por uma tela de PP, uma rede de polipropileno não absorvível, que está encapsulada por um polímero¹².

Tradicionalmente, a tela é fixada usando uma sutura contínua ou descontínua, de acordo com as orientações de cada fabricante. Esse estudo realizou a comparação entre o método tradicional com o uso de cola de fibrinogênio. A cola biológica Tissucol® (TSS) é composta por fibrinogênio liofilizado, uma solução de trombina e outra de aprotinina utilizada para produzir aderência entre tecidos em animais, inclusive em humanos. É utilizada principalmente no tratamento coadjuvante para obtenção da hemostasia em hemorragias difusas, preenchimento e adesão de tecidos, durante intervenções cirúrgicas¹³. Seu uso requer precisão e destreza para obterem-se melhores resultados. Até o momento, não há relato na literatura de que a cola biológica ofereça risco de transmissão de doenças infecciosas¹⁴. Em diferentes estudos, o uso de cola de fibrina demonstrou menor formação de aderências¹⁵⁻¹⁷.

Neste estudo, foi comparada a fixação de tela cirúrgica com sutura e com a cola de fibrina para telas de PP e PCD.

MÉTODOS

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Luterana do Brasil. Os experimentos seguiram as normas e protocolos exigidos pela instituição. Protocolo – 2009-003-A.

Amostra

A amostra foi composta por 46 ratas Wistar, pesando entre 200-300 gramas cada. Foram utilizados dois tipos de incisões abdominais, uma na linha média (IM) e outra em forma de “U” (IU). Para a fixação de telas com sutura foi utilizada a incisão IM, e nos grupos que utilizaram cola com fixação a incisão foi IU. Os animais foram distribuídos em seis grupos diferentes de maneira aleatória.

Grupo IM: em cinco ratas foram realizadas incisões IM, e suturadas de forma contínua para o fechamento da parede, sem uso de tela; Grupo IU: em cinco ratas foram realizadas incisões IU, e em seguida suturadas continuamente para o fechamento da parede, sem uso de tela; Grupo PPF: em dez ratas foram utilizadas telas de PP, fixadas com fio de sutura; Grupo PCDF: em dez ratas foram utilizadas telas de PCD, fixadas com fio de sutura; Grupo PCDC: em dez ratas foram utilizadas telas de PCD, fixadas com cola de fibrina; Grupo PPC: em seis ratas foram utilizadas telas de PP, com fixação de cola de fibrina.

Procedimentos

Este experimento é um estudo prospectivo longitudinal experimental. O tamanho da amostra foi calcula-

do com base nos banco de dados da literatura^{16,18-20}. Todos os cálculos foram feitos com nível de significância de 5% e poder estatístico de 80%.

O procedimento padrão realizado foi o fechamento da parede abdominal com sutura cirúrgica com fio 4-0 de polipropileno. O mesmo tipo material foi utilizado para fixar as telas. O fechamento da pele foi feito com mononylon 3-0.

Todas as telas utilizadas mediam 2x2cm². Os animais foram anestesiados usando injeção intramuscular de xilaxina (0,1ml de solução 2% diluída em 0,2ml de solução fisiológica 0,9%) na dose 5mg/kg e uma injeção intramuscular de ketamina (0,35ml de solução a 50mg/ml) na dose de 50mg/kg. A seguir, fez-se uma incisão com 3-4cm de comprimento na linha média, dissecação do tecido subcutâneo, exposição e incisão da linha alba e acesso à cavidade peritoneal.

Nos grupos com fixação com sutura, PPF e PCDF (Figura 1), após exposição dos órgãos intra-abdominais através da incisão medial, as telas foram posicionadas sobre o peritônio parietal na superfície interna da parede abdominal, fixadas com um ponto em cada quadrante.

O mesmo procedimento foi reproduzido nos grupos PPC e PCDC (Figura 2), exceto pela incisão IU na parede abdominal, no qual foi aplicada uma única gota de cola no centro da tela para a fixação na parede.

Após o procedimento cirúrgico, os animais receberam re-hidratação subcutânea com injeção de 0,5ml de solução salina 0,9%, e colocados separadamente em ambiente aquecido para recuperação pós-operatória. Quando completamente recuperados da anestesia, foram recolocados no ambiente pré-operatório, com água e comida *ad libitum*.

Todos os animais foram eutanaziados com monóxido de carbono, no vigésimo primeiro dia de pós-operatório. Imediatamente foram avaliados para formação de aderências, utilizando uma incisão abdominal mais

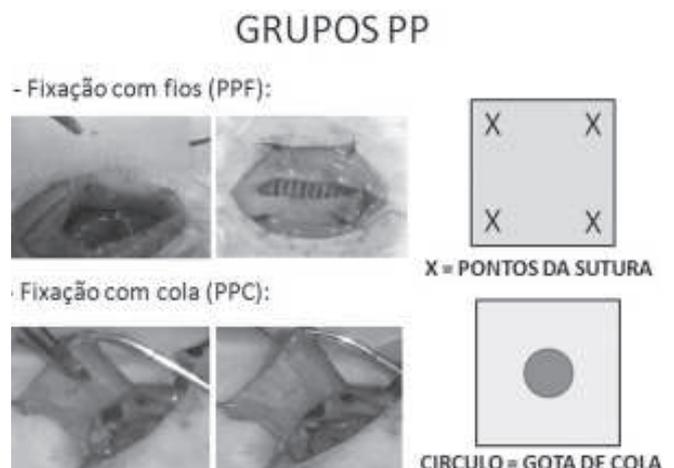


Figura 1 - Esquema de fixação das telas dos grupos PP.

ampla em forma de U. As variáveis estudadas foram: a) aderências: presentes ou ausentes; b) grau de aderência: leve, moderado e grave; c) intensidade das aderências: 0-5 Newtons; d) porcentagem recoberta: menos de 50% ou mais de 50%; e) localização das aderências: periférica ou central.

O grau de aderência pôde ser classificado de acordo com uma tabela pré-padronizada e descrito em outros estudos similares (Tabela 1)²¹.

Variáveis contínuas foram expressas com média e desvio-padrão. Variáveis categóricas foram descritas com números e percentagens. O teste exato de Fisher foi usado para determinar associação entre variáveis categóricas. Para a verificação de diferenças nas forças (mínima, média, máxima) entre os grupos foi utilizada a análise de variância (ANOVA).

RESULTADOS

Todos os animais sobreviveram ao período pós-operatório imediato e foram passíveis para análise. Os resultados foram avaliados após o prazo de 21 dias do procedimento (Figura 3). Os procedimentos realizados no grupo IM não resultaram na formação de aderências. No grupo IU, grupo controle da incisão, apenas um animal apresentou aderências, exatamente no local da sutura da parede.

Comparando as telas de PP fixadas com cola e sutura, o grupo PPC apresentou menor grau de aderência comparado ao grupo PPF, $p=0,01$ (Tabela 2). Aderências das telas de PP ocorreram principalmente na região periférica, mas nenhuma diferença estatística foi significativamente observada entre os tipos de fixação utilizados, $p=0,250$ (Tabela 3).

Não houve diferença significativa na formação de aderências ($p=0,665$) nos grupos que utilizaram telas de PCD. Observaram-se predominância de aderências leves a moderadas (Tabela 4).

As telas de PCD, fixadas com suturas ou com cola biológica, apresentaram formação de aderências, principalmente, na região periférica, embora não tenha sido observada significância estatística entre as técnicas utilizadas, $p=1$ (Tabela 5).

Tabela 1 – Descrição do tipo de aderência²¹

Tipo de Aderência	Definição
0	Ausência de aderência.
1	Aderências finas e de fácil liberação.
2	Aderências que necessitam de dissecção romba para a liberação.
3	Aderências firmes onde a lise da aderência só pode ser feita com aplicação de força importante ocorrendo lesão parcial ou total da víscera envolvida.

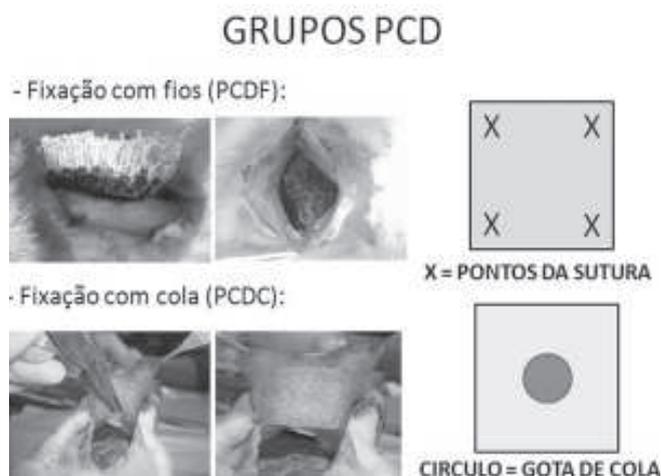


Figura 2 - Esquema de fixação das telas dos grupos PCD.

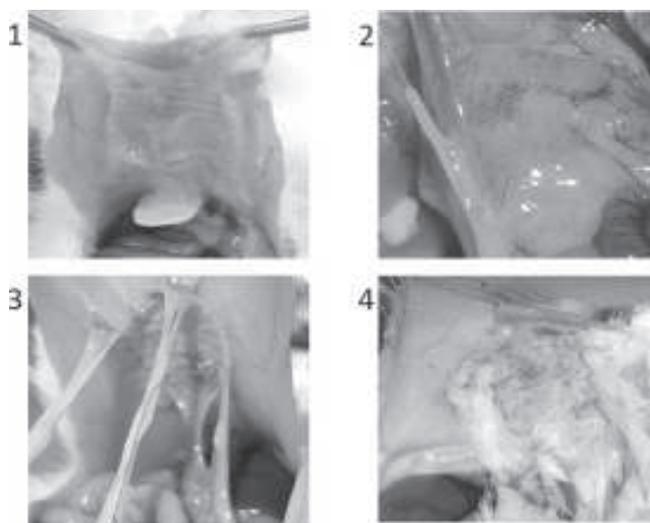


Figura 3 - Pós-operatório comparativo após 21 dias. Grupo PPF (1), grupo PPC (2), grupo PCDF (3) e grupo PCDC (4).

DISCUSSÃO

A formação de colágeno total inicia no terceiro dia, utilizando a sutura de polipropileno para fixação. Essa formação aumenta progressivamente até ao redor do vigésimo primeiro dia. O colágeno tipo III, também atinge seu ápice em torno do 21º dia²².

Tabela 2 - Grau de aderência: telas PP com sutura e com cola.

	Sutura		Cola		p (*)
	N	%	N	%	
Grau de aderência					0,010
Leve	1	10,0	5	83,3	
Moderado	5	50,0	0	0,0	
Grave	4	40,0	1	16,7	

* *Teste exato de Fischer.***Tabela 3** - Localização das aderências: telas de PP com sutura com cola.

	Sutura		Cola		p (*)
	N	%	N	%	
Periféricas	7	70,0	6	100,0	0,250
Central	3	30,0	0	0,0	
Total	10	100,0	6	100,0	

* *Teste exato de Fischer.***Tabela 4** - Grau de aderência: PCD com sutura e com cola.

	Sutura		Cola		p (*)
	N	%	N	%	
Grau de aderência					0,665
Leve	7	70,0	6	60,0	
Moderado	2	20,0	1	10,0	
Grave	1	10,0	3	30,0	

* *Teste exato de Fischer.***Tabela 5** - Localização das aderências: PCD com sutura e com cola.

	Sutura		Cola		p (*)
	N	%	N	%	
Periféricas	9	90,0	8	80,0	1,000
Central	1	10,0	2	20,0	
Total	10	100,0	10	100,0	

* *Teste exato de Fischer.*

Inicialmente, uma incisão medial foi escolhida para ser usada como padrão; contudo, pela dificuldade do tamanho da cavidade, da colocação, do posicionamento e da fixação, foi utilizada uma incisão em formato da letra U. Utilizando essa nova incisão foi possível melhor exposição da parede abdominal. Por essa razão foi necessário incluir um grupo controle utilizando uma segunda técnica de incisão. As incisões em IU e IM não formaram aderências, e foram estatisticamente semelhantes a outros estudos. A respeito da incisão abdominal, tanto a medial ou a

de maior extensão em formato de U, não houve formação de aderências significantes.

Os achados deste trabalho estão em concordância com estudos similares^{16,18-20,23-25} sobre o uso de cola biológica como método de fixação de telas cirúrgicas. A fixação das telas de PP fixadas com cola formou aderências de menor grau, comparadas às fixações com sutura, com significância estatística de 0,01. Não houve diferença estatística quanto ao método de fixação utilizando as telas de PCD.

A cola de fibrina usada apenas no centro de ambas as telas promoveu uma adequada fixação à parede abdominal. Não houve implantação completa das telas nas bordas, provavelmente pelo uso das telas recortadas para adequar ao tamanho do abdome dos animais. A combinação desse fator, telas recortadas, com a localização da cola no centro da tela ocasionou maior exposição das bordas recortadas da tela à formação de aderências, especialmente no modelo revestido. Estes achados são sustentados pelos dados da literatura²⁶

O grupo de animais da tela de PP fixadas com cola demonstrou menor grau de aderências comparado com sutura cirúrgica. Outras variáveis estudadas, como estruturas aderidas, superfície recoberta, força de ruptura e retração da tela, não demonstraram significância relevante. Os resultados com as telas de PCD não demonstraram diferenças entre os tipos de fixação. A localização predominante das aderências formadas foi observada, principalmente, nas bordas laterais das telas, para todos os grupos estudados.

A B S T R A C T

Objective: To compare surgical fixation of polypropylene mesh (PP) and coated polypropylene mesh (PCD) using polypropylene suture and fibrin glue, as for the formation of intraperitoneal adhesions. **Methods:** A sample of 46 female Wistar rats were randomized into six groups: two control groups, with five rats each, were subjected to one medial incision (MI) and the other to a U-shaped incision (UI), none of these groups received the mesh. Two groups of PP mesh, with ten rats, fixed with suture (PPF), the other with six rats, fixed with biological glue (PPC). And two groups of PCD mesh, at first, with ten animals, the mesh was fixed with sutures (PCDFs) and the second with ten animals with biological glue (PCDC). **Results:** After 21 days, the control groups showed no significant adhesions. The PPC group showed a lower degree of adhesion than the PPF group ($p = 0.01$). There was no difference between the groups with PCD. **Conclusion:** Comparison of fixation was statistically different only with PP mesh, with lesser degrees of adherence when using the glue. Adhesions were predominantly located at the extremities of the meshes studied.

Key words: Hernia. Surgical mesh. Fibrin tissue adhesive. Suture techniques. Tissue adhesion.

REFERÊNCIAS

- Melo RM, Cozadi AO, Matias IS, Moreira CC. Reparo pela técnica de shouldice modificada nas hérnias inguinais primárias. *Rev Col Bras Cir.* 1998;25(3):167-71.
- Casanova AB, Trindade EN, Trindade MR. Collagen in the transversalis fascia of patients with indirect inguinal hernia: a case-control study. *Am J Surg.* 2009;198(1):1-5.
- Matapurkar BG, Bhargava A, Dawson L, Sonal B. Regeneration of abdominal wall aponeurosis: new dimension in Marlex peritoneal sandwich repair of incisional hernia. *World J Surg.* 1999;23(5):446-51; discussion 451.
- Zong X, Li S, Chen E, Garlinck B, Kim KS, Fang D, et al. Prevention of postsurgery-induced abdominal adhesion by electrospun bioabsorbable nanofibrous poly (lactide-co-glycolide)-based membranes. *Ann Surg.* 2004;240(5):910-5.
- van't Riet M, de Vos van Steenwijk PJ, Bonthuis F, Marquet RL, Steyerberg EW, Jeekel J, et al. Prevention of adhesion to prosthetic mesh: comparison of different barriers using an incisional hernia model. *Ann Surg.* 2003;237(1):123-8.
- Höer J, Lawong G, Klinge U, Schumpelick V. Factors influencing the development of incisional hernia. A retrospective study of 2,983 laparotomy patients over a period of 10 years. *Chirurg.* 2002(5);73(5):474-80.
- Goldstein HS. Selecting the right mesh. *Hernia.* 1999;3(1):23-6.
- Cobb WS, Harris JB, Lokey JS, McGill ES, Klove KL. Incisional herniorrhaphy with intraperitoneal composite mesh: a report of 95 cases. *Am Surg.* 2003;69(9):784-7.
- Luijendijk RW, Lemmen MH, Hop WC, Wereldsma JC. Incisional hernia recurrence following "vest-over-pants" or vertical Mayo repair of primary hernias of the midline. *World J Surg.* 1997;21(1):62-5; discussion 66.
- van der Linden FT, van Vroonhoven TJ. Long-term results after surgical correction of incisional hernia. *Neth J Surg.* 1988;40(5):127-9.
- Geçim IE, Koçak S, Ersoz S, Bumin C, Aribal D. Recurrence after incisional hernia repair: results and risk factors. *Surg Today.* 1996;26(8):607-9.
- Schreinemacher MH, Emans PJ, Gijbels MJ, Greve JW, Beets GL, Bouvy ND. Degradation of mesh coatings and intraperitoneal adhesion formation in an experimental model. *Br J Surg.* 2009;96(3):305-13.
- Schug-Pass C, Lippert H, Köckerling F. Mesh fixation with fibrin glue (Tissucol/Tisseel) in hernia repair dependent on the mesh structure—is there an optimum fibrin-mesh combination?—investigations on a biomechanical model. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(5):569-74.
- Pizzol MMD, Roggia MF, Kwitko S, Marinho DR, Rymer S. Utilização de adesivo de fibrina em cirurgias oftalmológicas. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(3):308-12.
- Zieren J, Castenholz E, Baumgart E, Müller JM. Effects of fibrin glue and growth factors released from platelets on abdominal hernia repair with a resorbable PGA mesh: experimental study. *J Surg Res.* 1999;85(2):267-72.
- de Virgilio C, Elbassir M, Hidalgo A, Schaber B, French S, Amin S, et al. Fibrin glue reduces the severity of intra-abdominal adhesion in a rat model. *Am J Surg.* 1999;178(6):577-80.
- Martín-Cartes JA, Morales-Conde S, Suárez-Grau JM, Bustos-Jiménez M, Cadet-Dussort JM, López-Bernal F, et al. Role of fibrin glue in the prevention of peritoneal adhesions in ventral hernia repair. *Surg Today.* 2008;38(2):135-40.
- Burger JW, Halm JA, Wijsmuller AR, ten Raa S, Jeekel J. Evaluation of new prosthetic meshes for ventral hernia repair. *Surg Endosc.* 2006;20(8):1320-5.
- Avital S, Bollinger TJ, Wilkinson JD, Marchetti F, Hellinger MD, Sands LR. Preventing intra-abdominal adhesions with polylactic acid film: an animal study. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(1):153-7.
- Alimoglu O, Akcakaya A, Sahin M, Unlu Y, Ozkan OV, Sanli E, et al. Prevention of adhesion formation following repair of abdominal wall defects with prosthetic materials (an experimental study). *Hepatogastroenterology.* 2003;50(51):725-8.

21. Lontra MB, Bigolin AV, Costa RG, Grossi JV, Scalco P, Roll S, et al. Efetividade do uso combinado de filme de ácido láctico e tela de polipropileno na formação de aderências intraperitoneal: um modelo experimental em ratos. *Rev Col Bras Cir.* 2010;37(5):364-9.
 22. Vaz M, Krebs RK, Trindade EN, Trindade MRM. Fibroplasia after polypropylene mesh implantation for abdominal wall hernia repair in rats. *Acta Cir Bras.* 2009;24(1): 19-25.
 23. Petter-Puchner AH, Walder N, Redl H, Schwab R, Ohlinger W, Gruber-Blum S, et al. Fibrin sealant (Tissucol) enhances tissue integration of condensed polytetrafluoroethylene meshes and reduces early adhesion formation in experimental intraabdominal peritoneal onlay mesh repair. *J Surg Res.* 2008;150(2):190-5.
 24. Prieto-Díaz-Chávez E, Medina-Chávez JL, Ramírez-Barba EJ, Trujillo-Hernández B, Millán-Guerrero RO, Vásquez C. Reduction of peritoneal adhesion to polypropylene mesh with the application of fibrin glue. *Acta Chir Belg.* 2008;108(4):433-7.
 25. Schug-Pass C, Lippert H, Köckerling F. Primary mesh augmentation with fibrin glue for abdominal wall closure—investigations on a biomechanical model. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(2):151-6.
 26. Konarzewski NS, Bigolin A, Montes J, Lambert B, Kist C, Grossi JV, Cavazzola LT. Evaluation of intraperitoneal adhesions associated with the double layer mesh PTFEe/Polypropylene in the ventral hernia repair – an experimental study in rats. *Bras J Video-Sur.* 2009;2(1):2-10.
- Recebido em 25/04/2012
Aceito para publicação em 09/07/2012
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhuma
- Como citar este artigo:**
Montes JHM, Bigolin AV, Baú R, Nicola R, Grossi JVM, Loureiro CJ, Cavazzola LT. Análise das aderências resultantes da fixação de telas cirúrgicas com selantes de fibrina e sutura – modelo experimental intraperitoneal. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
- Endereço para correspondência:**
Juliano Hermes Maeso Montes
E-mail: montesjuliano@gmail.com

Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos

Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced in rats

LARA LÍVIA VALENÇA BATISTA, UFAL¹; ELIANE APARECIDA CAMPESATTO²; MARIA LYSETE BASTOS DE ASSIS³; ANA PAULA FERNANDES BARBOSA⁴; LUCIANO APARECIDO MEIRELES GRILLO⁵; CAMILA BRAGA DORNELAS⁵

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a ação cicatrizante de própolis verde e vermelha, correlacionando ao teor de flavonoides. **Métodos:** Foi realizada a quantificação de flavonoides totais dos extratos etanólicos de própolis verde e vermelha para posterior incorporação em pomada base a 20%. Utilizou-se 20 ratos Wistar distribuídos em quatro grupos: solução salina a 0,9% (S), pomada base (B), pomada própolis verde (G), pomada própolis vermelha (R), todos submetidos à confecção de lesões excisivas na região mediana do dorso. Os ratos foram tratados diariamente durante 15 dias. Neste período foram observados peso; temperatura corporal; diâmetro das feridas. Para análise histológica, amostras das feridas foram coletadas. Ao fim do experimento foram realizadas coleta sanguínea e remoção do rim e fígado para análises bioquímica e histológica. **Resultados:** Os teores de flavonoides totais das própolis verde (4,50 %) e vermelha (5,92 %) foram elevados (>2 %), mas, embora a segunda apresente teor maior que a primeira, a evolução da própolis verde, macro e histologicamente, foi melhor na reparação das feridas. Não foram observadas nefro ou hepatotoxicidade, resultado corroborado pelos ensaios bioquímicos (TGP e albumina). A própolis influenciou na redução de colesterol total, triglicérides e glicemia. **Conclusão:** Não foi possível correlacionar o teor de flavonoides totais com a ação cicatrizante da própolis. O dado revela a necessidade da elucidação dos flavonoides encontrados em cada classe de própolis para desvendar qual (ou quais) flavonoide(s) seria(m) representativo(s) no processo cicatricial.

Descritores: Própolis. Agentes biológicos. Cicatrização. Flavonoides. Ratos.

INTRODUÇÃO

Fatores como a biodiversidade nacional e a possibilidade de acesso com menor custo fazem dos produtos naturais e seus subprodutos importantes alternativas terapêuticas. A própolis é um opoterápico, que tem seus primeiros registros de utilização pelo homem, remetidos a 300 a.C.¹

Desde a década de 80 este produto vem sendo largamente utilizado em suplementos alimentares como preventivo de enfermidades, devido às suas boas características organolépticas. A composição da própolis é determinada principalmente pelas características fitogeográficas existentes ao redor da colmeia, mas também sofre influência sazonal em uma mesma localidade².

Já foram identificadas mais de 200 substâncias em própolis de diferentes localidades, incluindo ácidos fenólicos, flavonoides, ésteres, diterpenos, sesquiterpenos,

lignanas, aldeídos aromáticos, álcoois, aminoácidos, ácidos graxos, vitaminas e minerais³. Isso justifica a gama de propriedades biológicas obtidas, como antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, imunomodulatória, hipotensiva, cicatrizante, anestésica, anticâncer, anti-HIV, anticariogênica, dentre outras. Seu uso como anti-inflamatório e cicatrizante com sucesso é atribuído ao alto teor de flavonoides⁴.

Dada a importância dos flavonoides para a própolis, eles são considerados como uma espécie de marcador, de forma tal que um ensaio que comprova a qualidade desta própolis é a quantificação de flavonoides totais. A atividade farmacológica desses compostos se deve, principalmente, às suas características estruturais, enquanto composto tricíclico, e à presença de radicais ligados aos seus anéis⁵. No entanto, havendo na região Nordeste grande diversidade de grupos de própolis, classificados em fun-

Trabalho realizado no Núcleo de Laboratórios Multiusuários de Pesquisa da Escola de Enfermagem e Farmácia da Universidade Federal de Alagoas – AL-BR.

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Escola de Enfermagem e Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, Alagoas, Brasil; 2. Professora Adjunta do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Alagoas, Alagoas, Brasil; 3. Professora Adjunta do Curso de Enfermagem da Escola de Enfermagem e Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, Alagoas, Brasil; 4. Professora Adjunta do Curso de Medicina da Universidade Federal de Alagoas, Alagoas, Brasil; 5. Professor Adjunto do Curso de Farmácia da da Escola de Enfermagem e Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, Alagoas, Brasil.

ção de sua composição físico-química, há também, conseqüentemente, grande variância no teor de flavonoides, o que deve, então, influenciar na atividade cicatrizante, sendo o objeto da presente investigação.

A própolis do arbusto alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*), conhecida como própolis verde, é produzida nos ápices vegetativos desta planta, que é invasora em várias regiões do Brasil⁶. A própolis vermelha é classificada como o 13º tipo de própolis brasileira, descoberta em colmeias localizadas no caule de arbustos de manguezais, nos estados de Alagoas, Paraíba, Pernambuco, Sergipe e Bahia, situados no Nordeste do Brasil. Foi observado que as abelhas coletam o exsudato vermelho da superfície dos buracos feitos pelos insetos no tronco de *Dalbergia ecastophyllum* (L) Taub., conhecida como "rabo-de-bugio", sendo essa a origem botânica atribuída à própolis vermelha⁷.

Assim, o presente trabalho buscou comparar a ação cicatrizante das própolis verde e vermelha, correlacionando ao teor de flavonoides.

MÉTODOS

O projeto deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Alagoas e aprovado sob nº 010200-2011-82,

A avaliação do teor de própolis foi feita a partir da quantificação de flavonoides totais. Para tal, foi construída uma curva padrão com quercetina di-hidratada, tomada como substância de referência (Figura 1).

Foi feita uma solução de cloreto de alumínio a 2,5 %, retirado 1mL desta solução e adicionado 9,1 ou 8,8ml das própolis vermelha e verde e em seguida colocados em balões de 25 ml, completando o volume com etanol. Seguiram-se diluições até concentrações finais de 0,174 e 0,184 mg/ml de própolis vermelha e verde, respectivamente. Decorridos 30 minutos, foi tomada a leitura de cada solução a 425nm em espectrofotômetro Shimadzu.

A pomada base foi preparada misturando-se lanolina e vaselina (3:7) fundidas. Os extratos etanólicos de própolis verde e vermelha foram incorporados na base na concentração de 20% para aplicação tópica⁵.

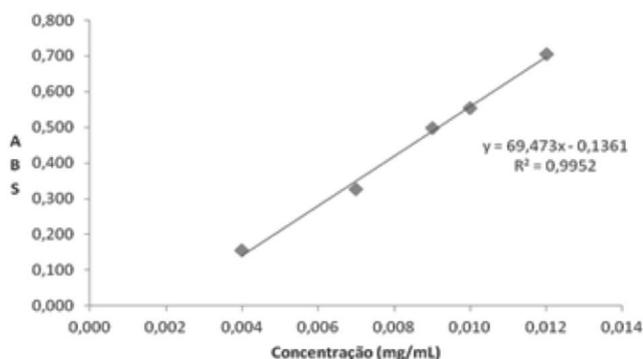


Figura 1 - Curva padrão de quercetina di-hidratada.

Neste experimento, foram utilizados 20 ratos machos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) com idade de três meses e peso corpóreo de 200 + 25g, provenientes do biotério central da Universidade Federal de Alagoas. Os animais foram mantidos em ambiente climatizado (20 - 22°C), sob iluminação artificial, com ciclo claro-escuro a cada 12 horas, acondicionados em gaiolas individuais, contendo forro de maravalha, com livre acesso a ração e água.

Os primeiros 15 dias antes da operação foram considerados como período de quarentena, visando identificar possíveis variáveis que interferissem nos resultados. Após esse período, os ratos foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos: solução salina a 0,9% (S), pomada base (B), pomada própolis verde (G) e pomada própolis vermelha (R).

Para realização do procedimento cirúrgico, os animais foram pesados e, em seguida, anestesiados com thiopental sódico 40mg/kg por via intraperitoneal. Após indução anestésica, procedeu-se à epilação, seguida de antisepsia do local com clorexidina a 2% e confecção das lesões com o auxílio de um *punch* com diâmetro de 1,2cm.

Em cada animal foram realizadas quatro lesões excisivas na região mediana do dorso, com retirada do tecido cutâneo, expondo a aponeurose. Em seguida, os ratos foram submetidos aos seus respectivos tratamentos com o auxílio de seringas estéreis de 1ml de pomada específica para cada grupo. Os curativos foram realizados diariamente durante 15 dias; a cada nova reposição da medicação, as feridas eram lavadas com solução fisiológica 0,9% para a remoção de crostas e resíduos. No decorrer desta quinzena, no segundo, sexto, 11º e 15º dias pós-operação foram observados: peso do animal; temperatura corporal; diâmetro das feridas e retirada de peça das lesões (n=1 por grupo), identificadas e armazenadas em formaldeído a 10% para realização da análise histológica. Ao fim do experimento, os animais foram pesados, anestesiados (thiopental sódico 40mg/kg), submetidos à toracotomia, seguida da punção cardíaca para coleta sanguínea, foram coletados 3 ml de cada animal, após a laparotomia foram removidos rins e fígado para análise bioquímica e histológica, respectivamente.

Na análise macroscópica das feridas, verificou-se a ocorrência de inflamação, granulação e epitelização. No estudo de microscopia óptica, foram avaliados os seguintes parâmetros: células inflamatórias (macrófagos), neovascularização, rede de fibrina, tecido de granulação, fibras colágenas, vasos completos e epitelização. Em ambas as avaliações atribuíram-se quatro graduações pelo método de cruces: 0 (ausente), + (pouca), ++ (moderada) e +++ (intensa)⁸. Nas análises bioquímicas, utilizaram-se métodos enzimáticos de tais parâmetros: colesterol total, triglicerídeos, glicose, albumina e transaminase glutâmica pirúvica (TGP). Os resultados foram obtidos por espectrofotometria de absorbância em 500nm, 505nm, 630nm e 340nm.

RESULTADOS

A tabela 1 traz os resultados dos ensaios espectrofotométricos realizados com a própolis verde e vermelha para determinação dos teores de flavonoides totais, expressos como equivalentes de quercetina. Observa-se que o teor de flavonoides totais da própolis vermelha (5,92 %) é maior do que o verde (4,50 %).

A figura 2 mostra as curvas das médias obtidas após a avaliação do diâmetro das lesões (A), do peso do animal (2B) e da temperatura média (2C).

Pela figura 2A pode-se observar a redução dos diâmetros médios das lesões durante o tratamento dos grupos e que as diferenças encontradas não são estatisticamente significativas. No entanto, em nenhum dos grupos foi observada re-epitelização total das feridas.

Na figura 2B, que ilustra a média dos pesos dos animais por grupo no decorrer do experimento, observa-se que o peso diminuiu, mas, à medida que os respectivos

tratamentos eram feitos, ele foi sendo restabelecido. O comportamento foi o mesmo em todos os grupos.

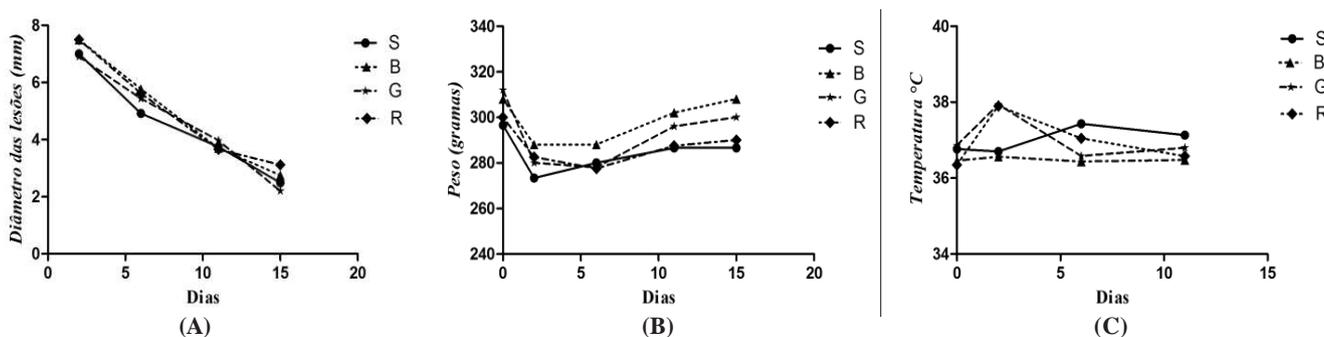
A temperatura foi um fator que variou conforme os grupos, pois seus valores mantiveram-se estáveis ao longo do experimento quando o tratamento foi a salina ou pomada base, mas foi observada elevação no tratamento com a própolis após a realização da operação, que se restabeleceu com o tempo (Figura 2C).

A tabela 2 relaciona as fases da cicatrização. A inflamação esteve presente em todos os grupos até o final do experimento. A granulação esteve ausente no 11º dia pós-operação nos grupos tratados com própolis verde e vermelha, uma vez que a epitelização moderada já tinha se instalado. No 15º dia pós-operação a epitelização completa foi observada nos animais tratados com a pomada de própolis verde.

A análise das lesões do grupo da pomada de própolis verde mostra que os dados macroscópicos (diâmetro das lesões, peso e temperatura média dos animais)

Tabela 1 - Quantificação do teor de flavonoides totais.

Tipo de própolis	Absorbância	Média ± Desvio-padrão	Concentração (mg/ml)	Teor (%)
Vermelha	0,632	0,580 ± 0,106	0,174	5,92
	0,676			
	0,431			
Verde	0,413	0,440 ± 0,029	0,184	4,5
	0,426			
	0,480			



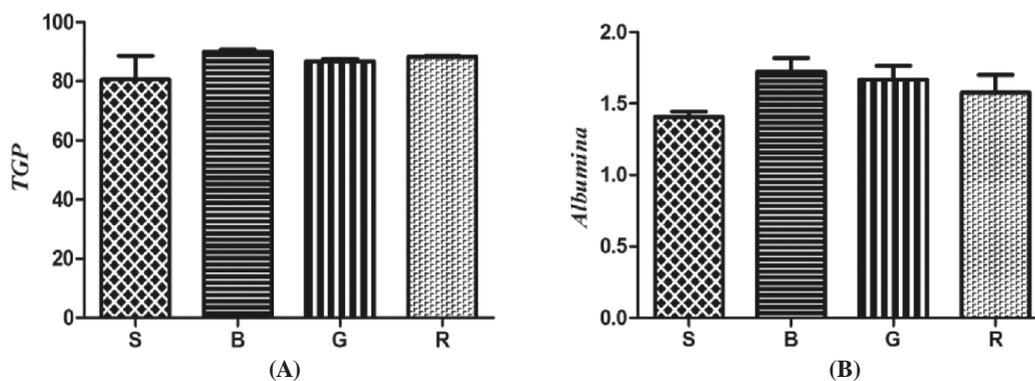
Legenda: S = solução salina a 0,9%; B = pomada base; G = pomada própolis verde; R = pomada própolis vermelha

Figura 2 - Curvas das médias dos parâmetros observados: A- diâmetro das lesões; B- peso; C- temperatura.

Tabela 2 - Fases da cicatrização observadas com a utilização de solução salina a 0,9% (S), pomada base (B), pomada de própolis verde (G) e pomada de própolis vermelha (R), em dois, seis, 11 e 15 dias de tratamento.

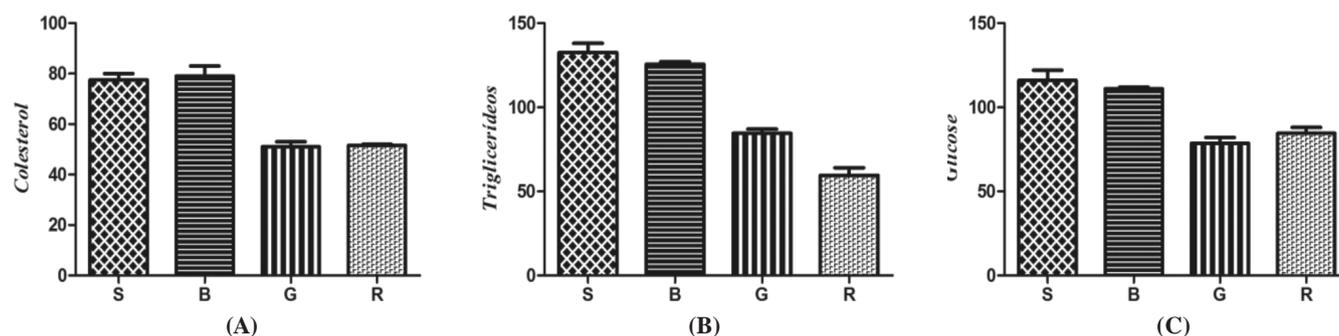
Fases da Cicatrização	2 dias				6 dias				11 dias				15 dias			
	S	B	G	R	S	B	G	R	S	B	G	R	S	B	G	R
Inflamação	+	+	0	+	++	+	++	++	+++	+++	+	++	+	++	+	+
Granulação	0	0	0	+	+	++	+	+	+	++	0	0	0	+	0	0
Epitelização	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	++	++	++	++	+++	++

Legenda: ausente: 0; pouca: +; moderada: ++ ou intensa: +++



Legenda: S = solução salina a 0,9% fisiológico; B = pomada base; G = pomada própolis verde; R = pomada própolis vermelha

Figura 3 - Transaminase glutâmica pirúvica (A) e albumina sérica (B) verificada no último dia de experimento.



Legenda: S = solução salina a 0,9%; B = pomada base; G = pomada própolis verde; R = pomada própolis vermelha

Figura 4 - Níveis de colesterol total (A), de triglicerídeos (B) e de glicose (C) verificados no último dia de experimento.

corroboram com os histológicos conforme a presença de macrófagos, neovascularização, rede de fibrina e tecido de granulação, vasos completos, fibras colágenas e epitelização. A análise histológica do fígado e rim estavam em suas normalidades, não apresentando toxicidade.

Os testes de albumina e transaminase glutâmica pirúvica (TGP), figura 3A, e albumina sérica, figura 3B, ratificam o resultado, já que não foi observado nenhum comprometimento hepático, ou seja, da sua função.

Já quando avaliada a ação dos grupos tratados com as pomadas de própolis verde e vermelha sobre o perfil lipídico dos animais, verificou-se que elas foram capazes de diminuir tanto os níveis de colesterol total (Figura 4A), quanto os de triglicerídeos (Figura 4B). Ainda foi observada uma ação hipoglicemiante com estes mesmos tratamentos, que pode ser conferida pela figura 4C.

DISCUSSÃO

No presente estudo, os valores de flavonoides totais encontrados para as própolis verde e vermelha foram superiores aos já descritos na literatura, como reportado para a amostra de própolis verde de Cabreúva - SP (2,641%)³ e para amostra de uma própolis vermelha oriun-

da de Maceió - AL (3,291%) e de uma região de caatinga em Cabo Verde - BA (3,148%)⁹. O resultado remete às inúmeras variáveis que podem estar envolvidas, seja no que se refere aos fatores naturais, como a sazonalidade e a flora de cada região, seja no que se refere ao processo extrativo e as condições utilizadas⁶.

O primeiro parâmetro avaliado no estudo *in vivo* foi o diâmetro das lesões dos animais durante o tratamento dos grupos. Apesar da redução dos diâmetros médios das lesões com o tempo, resultante do processo cicatricial, em nenhum dos grupos foi observada epitelização total das feridas. Este experimento obteve resultados diferentes dos encontrados na literatura^{5,10}. O grupo de Rahal, que realizou um estudo em feridas limpas com ratos com pomada de própolis verde (não menciona a concentração), mostrou resultado mais significativo na redução das lesões tratadas com própolis em relação às lesões tratadas com solução fisiológica a 0,9%. O tratamento também levou a total epitelização no 14º dia do experimento.

Um estudo em feridas limpas com ratos, tratando-os com creme base contendo própolis verde a 20% e creme base contendo chá verde na concentração de 20% não mostrou diferenças significativas entre os compostos avaliados (salina, creme base, creme de própolis 20% e creme de chá verde 20%), mas foi verificada total cicatri-

zação no 15º dia de experimento em todos os grupos⁵. Um dado interessante já bastante conhecido é a importância de se manter a ferida limpa no processo de cicatrização, visto que as lesões tratadas com solução fisiológica a 0,9% cicatrizaram na mesma proporção das lesões tratadas com as pomadas testes.

O comportamento sobre a média dos pesos dos animais também foi o mesmo em todos os grupos. A redução do peso nos primeiros dias é provavelmente atribuída ao procedimento cirúrgico, pois foi restabelecido no decorrer do experimento.

Outro estudo relata que, nas primeiras 48 horas de pós-operatório, pode se observar elevação da temperatura até 38°C consequente à elevação do metabolismo e ao trauma cirúrgico¹¹. Mas, como as temperaturas se elevaram somente nos grupos tratados com as própolis, pode se relacionar o resultado à sua atividade imunoestimulatória. A própolis promove a ativação de macrófagos, desempenhando um papel fundamental na defesa do organismo, através da fagocitose, geração de radicais livres, mediação de processos inflamatórios e secreção de uma variedade de substâncias bioquimicamente diferentes, como enzimas, citocinas e componentes do sistema complemento; também pode ser observado o incremento das respostas imunes celular e humoral¹².

Segundo as avaliações macroscópicas e histológicas, o grupo dos animais tratados com própolis verde se destacou. E, apesar das análises histopatológicas indicarem que a própolis não apresentou toxicidade renal ou hepática (corroborada pela bioquímica), ela implicou em alguns efeitos sistêmicos.

No que diz respeito ao efeito sobre o perfil lipídico dos animais, alguns estudos afirmam que substâncias antioxidantes possuem propriedades que revertem a disfunção endotelial causada pelo excesso de colesterol total e também reduz o número de eventos coronários. A propriedade antioxidante é justificada pela presença dos flavonoides, que ainda não tem seu mecanismo de ação conhecido, mas propõe-se que haja relação com a inibição

da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e consequente proteção da aterosclerose¹³⁻¹⁵. Outro mecanismo a ser apontado seria a atividade inibidora sobre a enzima hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), bloqueando a conversão do substrato hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) em ácido mevalônico, inibindo a biossíntese de colesterol, como atuam outros fármacos, a exemplo das estatinas¹⁶.

A ação hipoglicemiante observada pela própolis pode ser atribuída aos flavonoides pelos seus efeitos em doenças crônico-degenerativas, uma vez que estes metabólitos secundários apresentam propriedades contra os radicais livres, geradores de estresse oxidativo¹⁷, interferindo, tanto no aumento da liberação de insulina pelas ilhotas de Langherans, como por melhora nos receptores e aumento no reconhecimento da insulina.

Assim, os resultados *in vivo* não mostraram diferenças significativas sobre o processo cicatricial, embora o grupo tratado com pomada de própolis verde a 20% tenha mostrado evolução ligeiramente melhor. O dado parece contradizer a relação entre teor de flavonoides e ação cicatrizante, relatada em literatura, mas cabe ressaltar que foram quantificados flavonoides totais; então, percebe-se que esta correlação é inviável e que provavelmente seria mais representativa a elucidação dos flavonoides encontrados em cada grupo de própolis para desvendar qual (ou quais) flavonoide(s) seria(m) representativo(s) no processo cicatricial.

Por fim, cabe ressaltar a importância do trabalho pela possibilidade de implicação social, podendo influenciar o acesso a medicamentos pela população menos favorecida e trazer benefícios à sociedade, ampliando seus conhecimentos sobre a própolis e suas aplicações.

Em conclusão, não foi possível correlacionar o teor de flavonoides totais com a ação cicatrizante da própolis. O dado revela a necessidade da elucidação dos flavonoides encontrados em cada classe de própolis para desvendar qual (ou quais) flavonoide(s) seria(m) representativo(s) no processo cicatricial.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the healing action of green and red propolis, correlating it with the content of flavonoids. **Methods:** We performed quantification of total flavonoids of green and red propolis ethanol extracts for subsequent incorporation in ointment base to 20%. We used 20 Wistar rats divided into four groups: 0.9% saline (S), ointment base (B), green propolis ointment (G) and red propolis ointment (R). All animals were submitted to excisional lesions in the median back region. The rats were treated daily for 15 days. During this period we observed weight, body temperature and diameters of the wounds. For histological analysis, samples were collected from wounds. At the end of the experiment we performed blood collection and removal of the kidney and liver for biochemical and histological analyzes. **Results:** The levels of total flavonoids of green (4.50%) and red (5.92%) propolis were high (> 2%), but, while the latter showed a content larger than the former, the evolution of green propolis was better in the repair of wounds, both macroscopically and histologically. There were no nephrotoxicity or hepatotoxicity, a result confirmed by biochemical tests (ALT and albumin). Propolis influenced the reduction of total cholesterol, triglycerides and glucose. **Conclusion:** There was no correlation between total flavonoid contents and the healing action of propolis. This reveals the need for elucidation of the flavonoids found in each class of propolis to unravel which one(s) would be important for the healing process.

Key words: Propolis. Biological agents. Wound healing. Flavonoids. Rats.

REFERÊNCIAS

- Lustosa SR, Galindo AB, Nunes LCC, Randau KP, Rolim Neto PJ. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Rev bras farmacogn.* 2008;18(3):447-54.
- Sousa JPB, Furtado NAJC, Jorge R, Soares AEE, Bastos JK. Perfis físico-químico e cromatográfico de amostras de própolis produzidas nas microrregiões de Franca (SP) e Passos (MG), Brasil. *Rev bras farmacogn.* 2007;17(1):85-93.
- Funari CS, Ferro VO. Análise de própolis. *Ciênc tecnol aliment.* 2006;26(1):171-8.
- Barbosa MH, Zuffi FB, Maruxo HB, Jorge LLR. Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. *Acta Paulista de Enfermagem.* 2009;22(3):318-22.
- Vieira AP, Santos NR, Borge JHS, Vicenzi MPA, Schmitz WO. Ação dos flavonoides na cicatrização por segunda intenção em feridas limpas induzidas cirurgicamente em ratos Wistar. *Sem Ciências Biológicas e da Saúde.* 2008;29(1):65-74.
- Nascimento EA, Chang R, Moraes SAL, Piló-Veloso D, Reis DC. Um marcador químico de fácil detecção para a própolis de Alecrim-do-Campo (*Baccharis dracunculifolia*). *Rev bras farmacogn.* 2008;18(3):379-86.
- Daugusch A, Moraes CS, Fort P, Pacheco E, Lima IB, Abreu JA, et al. Própolis vermelha e sua origem botânica. *Mensagem Doce* [Internet]. 2006 [citado 2011 Dez 20];89:2-8. Disponível em: <http://www.apacame.org.br/mensagemdoce/89/artigo.htm>
- Coelho JM, Antonioli AB, Silva DN, Carvalho TMMB, Pontes ERJC, Odashiro AN. O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Rev Col Bras Cir.* 2010;37(1):45-51.
- Righi AA, Alves TR, Negri G, Marques LM, Breyer H, Salatino A. Brazilian red propolis: unreported substances, antioxidant and antimicrobial activities. *J Sci Food Agric.* 2011;91(13):2363-70.
- Alves DFS, Cabral Júnior FC, Cabral PPAC, Oliveira Júnior RM, Rego ACM, Medeiros AC. Efeitos da aplicação tópica do mel de *Melipona subnitida* em feridas infectadas de ratos. *Rev Col Bras Cir.* 2008;35(3):188-93.
- Stracieri LDS. Cuidados e complicações pós-operatórias. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2008;41(4):465-8.
- Fischer G, Hübner SO, Vargas GD, Vidor T. Imunomodulação pela própolis. *Arq Inst Biol São Paulo.* 2008;75(2):247-53.
- César TB, Rodrigues LU, Araújo MP, Aptekmann NP. Suco de laranja reduz o colesterol em indivíduos normolipidêmicos. *Rev Nutr.* 2010;23(5):779-89.
- Oliveira TT, Silva RR, Dornas WC, Nagem TJ. Flavonoides e aterosclerose. *RBAC.* 2010;42(1):49-54.
- Giehl MR, Dal Bosco SM, Laflor CM, Weber B. Eficácia das flavonoides de uva, vinho tinto e suco de uva tinto na prevenção e no tratamento secundário da aterosclerose. *Sci med.* 2007;17(3):145-55.
- Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Química Nova.* 2007;30(2):425-30.
- Dornas WC, Oliveira TT, Rodrigues-das-Dores RG, Santos AF, Nagem TJ. Flavonoides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2007;28(3):241-9.

Recebido em 20/05/2012

Aceito para publicação em 23/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Batista LLV, Mella EAC, Assis MLB, Barbosa APF, Grillo LAM, Dornelas CB. Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para Correspondência:

Camila Braga Dornelas

E-mail: dornelascb@yahoo.com.br

Análise da diversidade da microbiota intestinal de ratos submetidos à ressecção da valva ileocecal e criação de esfíncter artificial

Analysis of the diversity of the intestinal microbiota of rats subjected to resection of the ileocecal valve and creation of artificial sphincter

ÂNGELA APARECIDA BARRA, TCBC-MG¹; ALCINO LÁZARO DA SILVA, ECBC-MG²; CÍCERO DE LIMA RENA, ECBC-MG³; MARIA CRISTINA VASCONCELOS FURTADO⁴; ALESSANDRA BARBOSA FERREIRA⁵; MARCELO NAGEN⁶; FERNANDA DE SOUZA FREITAS⁷

R E S U M O

Objetivo: analisar através de biologia molecular a diversidade da microbiota da junção ileocecal antes e após a ressecção da válvula ileocecal e reconstrução do trânsito com e sem a criação de “neoesfíncter”. **Métodos:** Os animais foram distribuídos em dois grupos: Grupo A (n=7) com ressecção da válvula ileocecal e anastomose ileocólica término-terminal em plano único, e Grupo B (n=7) com ressecção da válvula ileocecal e anastomose ileocólica término-terminal em plano único e confecção do esfíncter artificial. Reoperados com 20 dias coletou-se novamente conteúdo intraluminal do íleo e do cólon. Das amostras coletadas, extraiu-se DNA para reação de PCR-DGGE. Os padrões de bandas eletroforéticas, gerados na reação, foram submetidos ao programa Bionumerics para análise da similaridade e da diversidade da microbiota. **Resultados:** a diversidade da microbiota foi maior e em mais amostras do íleo do que as do cólon. O grupo com a válvula apresentou os maiores valores e variações no cólon de 2,11 a 2,93. Em três animais de cada grupo estabeleceu-se comparação da similaridade e não se assemelharam ao controle. **Conclusão:** a ressecção da válvula ileocecal levou à mudanças da microbiota ileal e, com a criação de novo esfíncter, as variações foram maiores.

Descritores: Intestinos. Canal anal. Valva ileocecal. Reação em cadeia da polimerase. Biologia molecular.

INTRODUÇÃO

A junção ileocecal é uma estrutura muscular com função de esfíncter¹. Regula o fluxo ileal para o ceco, contribuindo para o processo absorptivo. Dificulta o refluxo cecoileal reduzindo a colonização do íleo por bactérias do cólon^{2,3}.

A perda anatômica e/ou funcional da região ileocecal cursa com quadro de disbiose. Trata-se do supercrescimento bacteriano de espécies fora dos seus respectivos sítios habituais. A manifestação clínica da disbiose corresponde à síndrome disabsortiva^{4,5}.

O sistema digestório é colonizado por mais de 30.000 espécies de bactérias, sendo mais de 60% não cultiváveis fora do ambiente intestinal por técnicas convencionais. Com o emprego de novas técnicas de biologia molecular, como extração de DNA e reação em cadeia de polimerase (RCP), tem-se demonstrado sucesso na identi-

cação de microrganismos, principalmente, os não cultiváveis ou que não sobrevivem às técnicas de transporte e estocagem para o cultivo⁶⁻⁸.

A criação de válvulas ou esfíncteres artificiais no intestino busca reduzir a velocidade do trânsito e impedir o refluxo do conteúdo colônico para o intestino delgado. Várias técnicas foram descritas, tais como, constrição externa, por meio de anel ou sutura, intussuscepção segmentar do intestino, tunelização submucosa, miectomias, seromiectomias ou por seromiotomias. Essas técnicas são empregadas para reduzir as manifestações clínicas de situações como a síndrome do intestino curto^{3,9-15}. A partir da modificação da técnica de Lázaro da Silva^{16,17}, Rena *et al.* criaram válvula artificial em 20 pacientes, com bons resultados. Usaram duas seromiotomias circunferenciais, com anel seromuscular intermediário sepultado constituindo um piloro com inervação intrínseca preservada¹⁸.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Realizado com a contribuição do Centro de Biologia e Reprodução do Biotério da Universidade Federal de Juiz de Fora e do Departamento de Microbiologia Industrial BIOAGRO da Universidade Federal de Viçosa.

1. Professora Adjunta do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa.- MG-BR; 2. Professor Emérito da Universidade Federal de Minas Gerais-MG-BR; 3. Professor Associado da Universidade Federal de Juiz de Fora; 4. Professora Adjunta da Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.; 5. Doutora em Microbiologia Agrícola pela Universidade Federal de Viçosa; 6. Mestre em Microbiologia Agrícola pela Universidade Federal de Viçosa; 7. Graduada em Bioquímica pela Universidade Federal de Viçosa.

A proposta desse trabalho experimental foi analisar através de biologia molecular a diversidade da microbiota da junção ileocecal antes e após a ressecção da válvula ileocecal e reconstrução do trânsito com e sem a criação de "neoesfíncter".

MÉTODOS

Foram utilizados 14 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus* machos com seis meses de vida, da colônia do biotério do Centro de Biologia da Reprodução (CBR), da Universidade Federal de Juiz de Fora - MG. Este centro é cadastrado no Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética na Experimentação Animal da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil sob o nº 02/2010.

Os animais foram distribuídos em dois grupos: Grupo A (n=7) com ressecção da válvula ileocecal e anastomose ileocólica término-terminal em plano único, e Grupo B (n=7) com ressecção da válvula ileocecal e anastomose ileocólica término-terminal em plano único e confecção do esfíncter artificial pela técnica de Rena *et al.*¹⁸.

Os animais ficavam alojados em gaiolas de polipropileno, com maravalhas selecionadas, mamadeira para água e cocho para ração. As gaiolas estavam em armários climatizados, com controle de temperatura, luminosidade, umidade e troca de ar programado. No pré-operatório os animais permaneceram em jejum para sólidos de seis horas, porém era oferecida água com açúcar (5g/100ml) *ad libitum*. Após pesados, os animais eram anestesiados. A técnica anestésica, idêntica entre os grupos, constituiu-se de injeção intraperitoneal de 10mg/kg de xilazina, associadas à 90mg/kg de ketamina. Durante o período pós-operatório, os animais eram mantidos em gaiolas e ambiente apropriados e recebiam apenas água no primeiro dia de pós-operatório. Nos dois dias seguintes, recebiam ração triturada e umedecida em água. No quar-

to dia a alimentação pastosa era substituída por ração peletizada¹⁹.

Na primeira intervenção cirúrgica, certificado o plano anestésico, realizava-se antisepsia da área do abdome com álcool a 70%GL. Sob rigorosa técnica asséptica, executava-se uma incisão longitudinal mediana, de 3cm, na linha média do abdome abrangendo pele e tela subcutânea. Os músculos eram separados no plano mediano e a cavidade peritoneal era alcançada; o segmento ileocólico identificado era exteriorizado da cavidade peritoneal. O pedículo vascular ileocecocólico era ligado com fio inabsorvível (Nylon 4.0), junto à face mesentérica. A seguir, era seccionado o íleo terminal, a 2cm da junção ileocecal, para coleta do conteúdo entérico em tubo esterilizado. A quantidade coletada dependia do conteúdo que ali se encontrava. Ressecava-se o segmento do íleo demarcado pela isquemia, o ceco e 2cm do colo ascendente. Da extremidade do colo, também, era coletado conteúdo intraluminal em volume aproximado com o do íleo, reservado em outro tubo estéril (Figura 1 A). Os tubos eram identificados com o número do animal e o segmento de origem do material e armazenado em refrigeração a -4°C.

No grupo A realizou-se a anastomose ileocólica término-terminal e fechamento da cavidade (Figura 1 B).

No grupo B, após a anastomose término-terminal, confeccionou-se o esfíncter artificial conforme a técnica de Rena *et al.*¹⁸, 5cm a montante da anastomose, sendo que, entre as sermiotomias distal e proximal, o anel seromuscular possuía 2mm de extensão (Figura 2 A, B, C e D).

Os animais foram acompanhados por um período de 20 dias e submetidos à segunda intervenção cirúrgica. Sob a mesma técnica e dose anestésica foram posicionados para a abertura da cavidade peritoneal e liberação de aderências a região que envolvia a anastomose ileocólica ficou exposta para enterotomia e coleta de amostras de conteúdo intraluminal do segmento do cólon e segmento ileal pré-anastomose nos grupos A e B. Também foi coletada amostra no segmento intermediário entre a anastomose e a válvula do grupo B, sob as mesmas condições de rigorosa técnica asséptica (Figura 3 A e B).

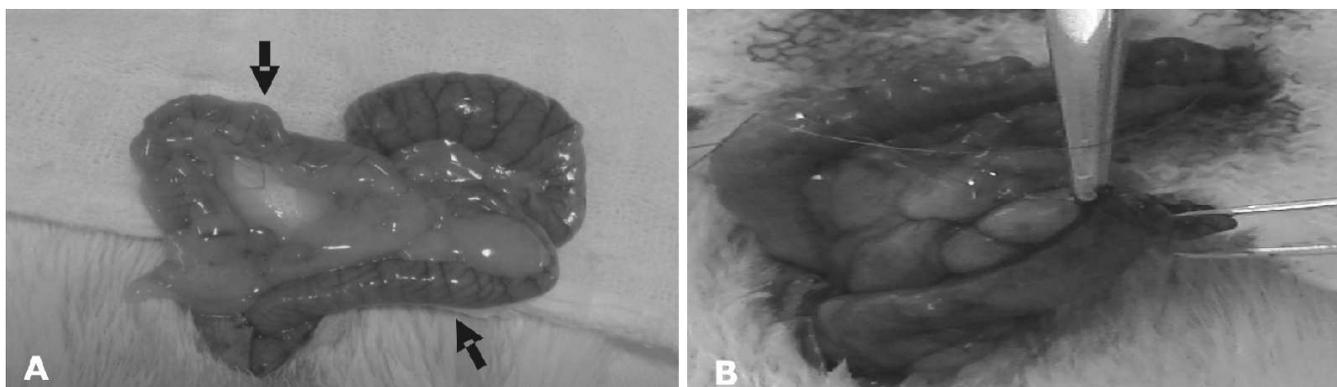


Figura 1 - A- Local no segmento ileocecocólico onde foi colhido o conteúdo intraluminal intestinal (setas); B- Início da anastomose ileocólica término-terminal.

As amostras de conteúdo intraluminal coletadas com espátula e tubo estéreis individuais foram identificadas por número do animal e segmento a que pertenciam e conservadas em refrigeração a -4°C. Posteriormente, foram transferidas para o Laboratório de Microbiologia Industrial do Departamento de Microbiologia no Instituto de

Biotechnology Aplicada à Agropecuária da Universidade Federal de Viçosa, para análise molecular da microbiota pelo método PCR-DGGE.

A amostra controle foi determinada a partir da retirada e transferência do volume de 0,02g do conteúdo dos segmentos do íleo e dos segmentos do cólon, dos sete

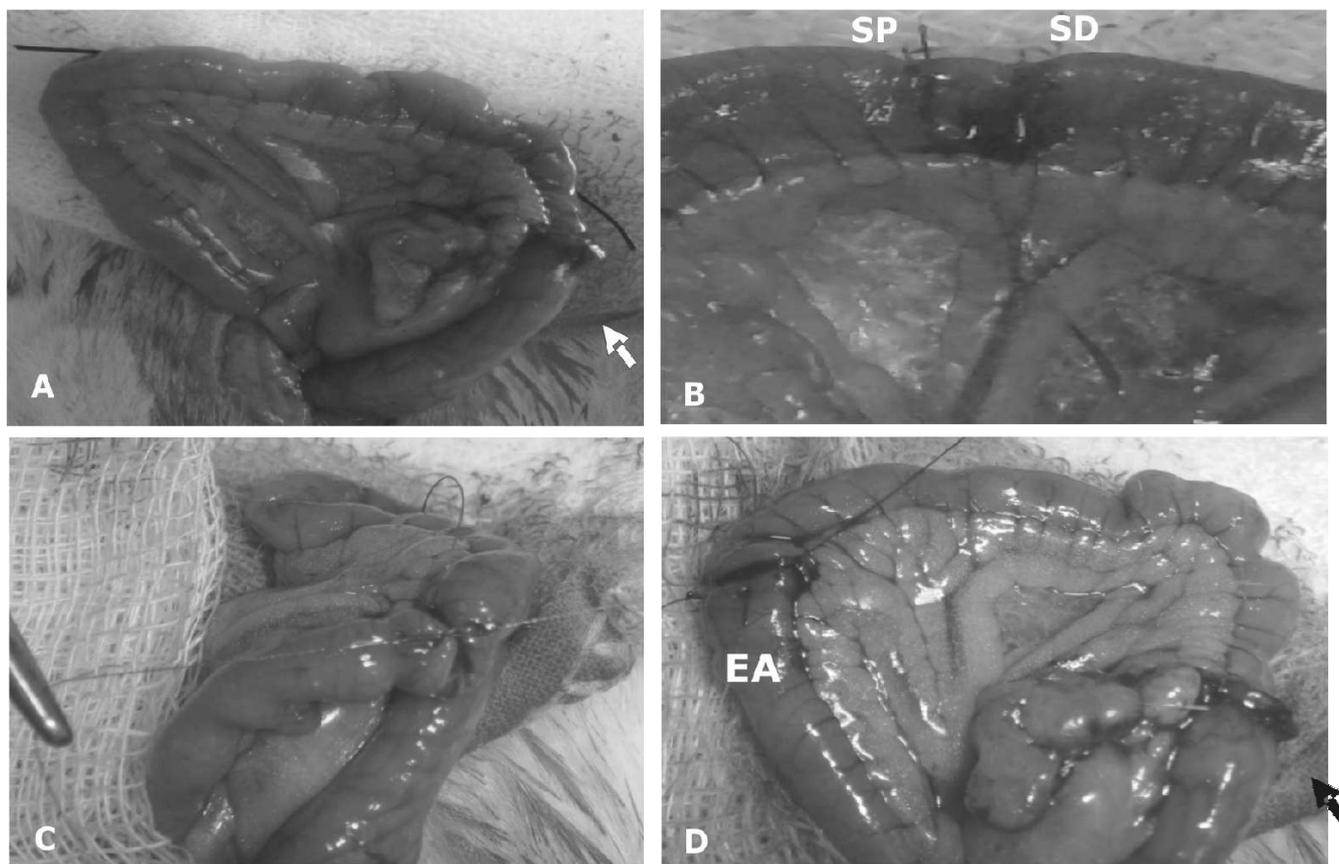


Figura 2 - A- Marcação do local das sermiotomias com fio de seda a 5cm da anastomose; B- anel seromuscular de 2mm entre as sermiotomias proximal SP e distal SD; C- sutura com pontos separados da borda distal da sermiotomia distal com a borda proximal da sermiotomia proximal; D- término da confecção do esfíncter (EA) anastomose (seta)

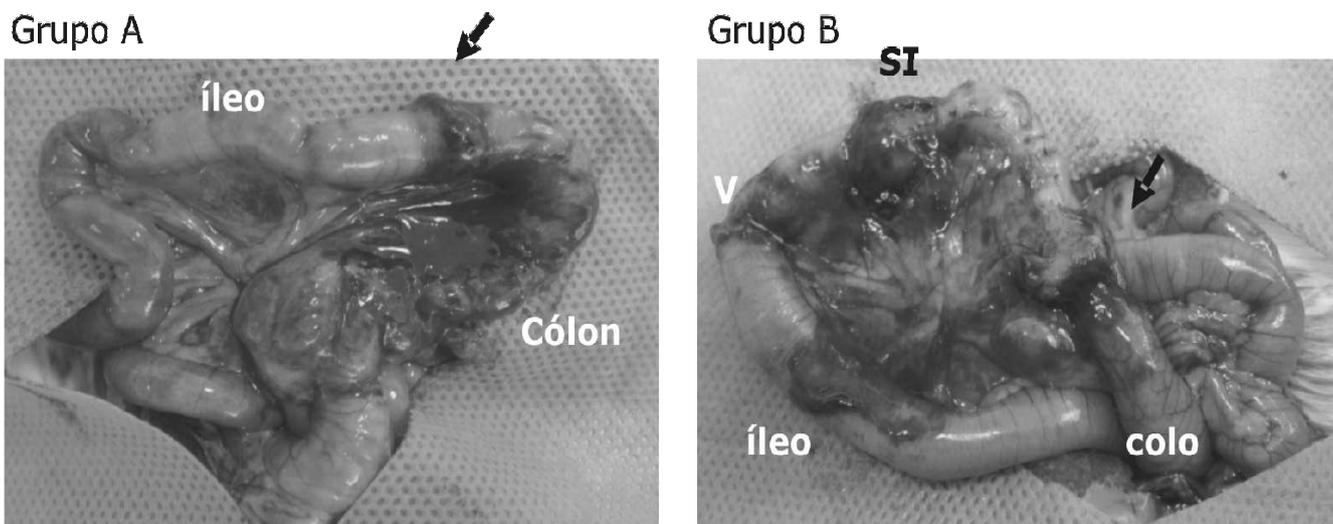


Figura 3 - Representação da região onde foi coletada a amostra de conteúdo intraluminal: anastomose (seta), válvula (V), segmento intermediário (SI).

animais de cada grupo, na primeira intervenção, adicionados em outro tubo, totalizando quatro amostras. Do conteúdo entérico de cada frasco da segunda intervenção, foi separada uma amostra de 0,150g correspondente a cada segmento, gerando 35 amostras. Dessa forma, foram obtidas 39 amostras para extração do DNA, distribuídas conforme os grupos, os animais e o segmento da coleta do conteúdo intraluminal.

O DNA bacteriano total foi extraído a partir das 39 amostras, utilizando o QIAamp DNA Stool Mini kit. As amostras de DNA extraídas foram analisadas em gel de agarose 0,8% em tampão TAE 1X [Tris-HCl 40mM, ácido acético 20mM e EDTA 1mM (pH 8,3)]. Após a eletroforese, o gel foi mantido sob agitação em solução de brometo de etídio (0,25µg mL⁻¹)²⁰. A quantificação realizada em Nanodrop 2000. O DNA extraído foi submetido à visualização em sistema de digitalização de imagem.

Do DNA extraído das amostras, fragmentos do gene codificador dos rRNAs16S de eubacterias foram amplificados pela reação em cadeia de polimerase utilizando os *primers* específicos 1392R e 27F e condições da reação²¹ (Tabela 1). Os amplicons resultantes da amplificação por RCP foram analisados em gel de agarose 1,2% tampão TAE (Trisacetato 40mM e EDTA 1mM). Após a eletroforese, o gel foi mantido sob agitação em solução de brometo de etídio (0,25µg mL⁻¹)²⁰. Marcador de tamanho 100pb DNA Ladder foi utilizado para estimativa dos tamanhos dos diferentes amplicons²¹.

Utilizando um termociclador e os *primers* Nested contendo o grampo GC (1378R e 984)²² (Tabela 2), a PCR-DGGE foi realizada em tubos de 200µL para um volume final de 25µL. A mistura de reação foi preparada com 5µL de tampão GoTaq[®] Reaction Buffer (Promega, Madison, USA), 1,5 mM de cloreto de magnésio (MgCl₂) (Promega, Madison, USA), 200µM de desoxirribonucleotídeo-trifosfatados, 0,2µM de cada oligonucleotídeo iniciador, 5µg

de albumina sérica bovina (ASB), 2% (v/v de formamida desionizada, 1,5U de Taq DNA polimerase, 20ng de DNA total e água desionizada esterilizada para completar o volume final. Para a separação dos diferentes amplicons sem DGGE foram aplicados 18µL dos produtos da PCR, em gel de poliacrilamida vertical em tampão TAE, sendo o gradiente de ureia/formamida de 40% a 60%. Para a separação dos amplicons obtidos na primeira reação da PCR foi utilizado gel de poliacrilamida a 6% (p/v – o que significa?), e para os amplicons da segunda reação, gel de poliacrilamida a 8% (p/v). A eletroforese foi conduzida em temperatura de 60°C e voltagem constante de 60V durante 16 horas, e o gel corado com SYBR[®] Gold. As eletroforeses foram feitas em um equipamento “DCode[™] Universal Mutation Detection System” (Bio-Rad – Califórnia USA).

A comparação estatística dos perfis de bandas dos géis das 39 amostras obtidos após a DGGE foi realizada utilizando o programa Bionumerics. A variável “bactérias totais” foi estimada com base em uma matriz binária, na qual a presença da banda correspondente a cada unidade taxonômica operacional (UTO) foi codificada como “1” e ausência como “0”. A estrutura da comunidade microbiana foi avaliada com base no coeficiente “Dice” de similaridade e no método de UPGMA (*Unweighted Pair Group Method with Arithmetic*) para análise dos agrupamentos. Os dados obtidos com o auxílio do programa Bionumerics, foram utilizados para calcular a riqueza, o índice de diversidade Shannon-Weaver (H), e a equitabilidade (E). A riqueza representa o número de bandas no gel do PCR-DGGE, que se refere às unidades taxonômicas operacionais (*operational taxonomic units* – UTO). O índice de diversidade (H) é calculado como: $H = 2,3 / N(\log N - \sum ni \log ni)$ sendo N= soma da massa de todas as bandas de DNA; ni= massa de banda de DNA. A equitabilidade (E) é expressa como $E = H / \log R$, em que H é

Tabela 1 - Condições do processo de amplificação do DNA extraído das amostras.

Primers	Sequência	Condições da reação - 30 ciclos		
		Desnaturação	Anelamento	Extensão
1392R	5'-ACGGGCGGTGTGTAC3'	1 minuto a 94°	1 minuto a 54°	1 minuto e 30 segundos a 72°
27F	5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG3'			

Tabela 2 - Condições do processo de PCR-DGGE.

Primers	Sequência	Condições da reação – Temperatura inicial de 95°/3 minutos - 35 ciclos		
		Desnaturação	Anelamento	Extensão
F984GC	5'CGCCCCGGGGCGCGCCCCGGG CGGGGCGGGGCACGGGGG GAACGCGAAGAACCTTAC3	30 segundos a 94°	30 segundos a 57°	1 minuto e 30 segundos a 72° Extensão final /7 minutos
R1378	5'CGGTGTGTACAAGGCCCGGAACG3			

o índice de diversidade e R representa o número de bandas. A diversidade "Shannon-Weaver" é o índice de diversidade geral que aumenta com o número de espécies e é maior quando a massa de indivíduos é distribuída mais uniformemente entre as espécies. A equitabilidade indica se existem bandas dominantes.

RESULTADOS

Na análise multivariada da estrutura da comunidade bacteriana disposta no dendrograma de similaridade de "Dice", em apenas três animais da cada grupo houve agrupamento de bandas dos segmentos na eletroforese em comparação com as das amostras controle. No grupo A as amostras dos animais "3", "4" e "5" se agruparam, assim como, as amostras dos segmentos ileal e colônico do controle. A similaridade analisada pelo dendrograma de coeficiente de Dice, considerando as amostras de segmento ileal e colônico foi 65%, 75% e 80% nos animais "5", "3" e "4", respectivamente. Nas amostras do grupo controle a similaridade entre os segmentos foi 45% e ficaram externas aos agrupamentos dos três animais do grupo A (Figura 4).

No grupo B o agrupamento pelo perfil de bandas das amostras dos segmentos ileal, intermediário e colônico dos animais "5", "7" e "9" permitiu análise comparativa com as amostras-controle. A similaridade foi 80% entre os segmentos colônicos e intermediário e 62% no segmento ileo do animal "5". No animal "7" foi 70% para o segmento ileal e intermediário e 66% para o cólon. No animal "9" foi 56% entre os segmentos colônico e ileal e 54% para o intermediário. Em relação ao controle a similaridade dos segmentos foi 55% e este também ficou a parte dos outros animais (Figura 5).

A partir da eletroforese das amostras foram calculados valores para a diversidade, equitabilidade e riqueza. Entre amostras do mesmo animal para a variável diversidade, foram encontrados valores maiores em sete amostras ileais, em cinco amostras o segmento colônico apresentou valores maiores e em três as comparações foram muito próximas. No entanto, o maior valor encontrado da diversidade correspondeu ao segmento colônico do animal "6" do grupo A. O menor valor encontrado correspondeu ao segmento colônico do animal "9" do grupo B. Para o atributo equitabilidade valores maiores foram encontrados em oito amostras do cólon, valores próximos em seis amostras-controle e em duas do íleo os valores foram maiores. O valor mais elevado, da equitabilidade, 2,94, foi encontrado na amostra colônica do animal 4A e o menor, 2,23 na amostra ileal do animal 7B. A riqueza variou de 6UTOs à 18UTOs e os valores de extremidade foram de amostras do cólon de animais pertencentes ao grupo B. No grupo A, a amostra-controle do íleo apresentou maior diversidade em relação no segmento do cólon. A média da diversidade das amostras pós-intervenção foi

menor do que a do controle para o segmento ileal, e maior para o segmento do cólon. No grupo B, a média da diversidade foi maior no pós-operatório de ambos os segmentos (Tabelas 3 e 4).

DISCUSSÃO

A criação de mecanismos esfíncterianos no intestino delgado é relacionada com o controle da velocidade de trânsito intestinal, principalmente nas ressecções extensas do intestino. Estudos em ratos, cães e humanos mostraram que as válvulas artificiais tornam o trânsito intestinal mais lento e promovem ganho ponderal após ressecções intestinais^{18,23-26}. Aliado a esses resultados, algumas técnicas descritas, mostram a redução da colonização dos segmentos proximais do intestino delgado, identificando o crescimento bacteriano por meio de cultura de fezes ou coleções intraluminares. O método possui a limitação de não abranger o universo da microbiota intestinal, pois as espécies cultiváveis representam 20% a 40% das existentes no intestino^{3,10,11,15,16}.

O emprego de método de biologia molecular com maior especificidade e sensibilidade têm revelado mais informações sobre esse ecossistema²¹. No experimento

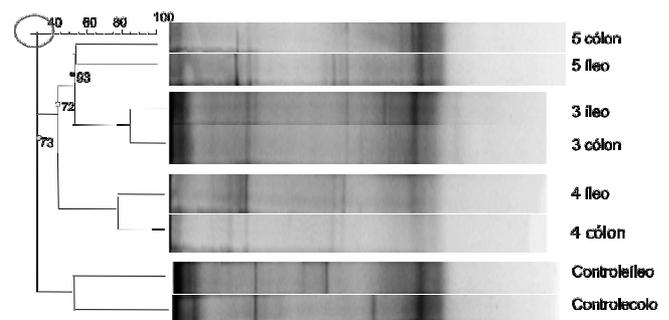


Figura 4 - Perfis eletroforéticos em DGGE de fragmentos de rDNAs 16S de bactérias totais nas amostras dos segmentos ileais e colônicos dos animais 5, 3 e 4 e controle do grupo A.

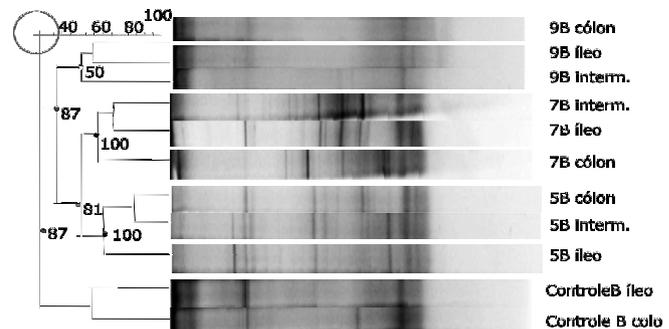


Figura 5 - Perfis eletroforéticos em DGGE de fragmentos de rDNAs 16S de bactérias totais nas amostras dos segmentos ileais, intermediário e colônicos dos animais 9, 7 e 5 e controle do grupo B.

Tabela 3 - Valores das variáveis nas amostras do grupo A para todos os segmentos.

Amostras- controle A	H' Índice "Shannon Weaver"		Equitabilidade		Riqueza	
	Íleo 2,65	Cólon 2,36	Íleo 2,45	Cólon 2,47	Íleo 12	Cólon 9
1 ^a	2,57	2,67	2,31	2,33	13	14
3 ^a	2,50	2,34	2,40	2,46	11	9
4 ^a	2,71	2,49	2,51	2,94	12	7
5 ^a	2,68	2,66	2,40	2,39	13	13
6 ^a	2,77	2,93	2,30	2,44	16	16
7 ^a	2,19	2,59	2,59	2,87	7	8
8 ^a	2,70	2,71	2,43	2,37	13	14
Média	2,59	2,63	2,42	2,54	12,14	11,57

Destaque para os maiores valores circulados.

Tabela 4 - Valores das variáveis nas amostras do grupo B para todos os segmentos.

Amostras- controle B	H' Índice "Shannon Weaver"		Equitabilidade		Riqueza	
	Íleo 2,38	Cólon 2,39	Íleo 2,50	Cólon 2,50	Íleo 9	Cólon 9
3B	2,64	2,54	2,37	2,44	13	11
4B	2,63	2,61	2,44	2,50	12	11
5B	2,89	2,69	2,35	2,49	17	12
6B	2,69	2,92	2,42	2,37	13	17
7B	2,62	2,82	2,23	2,25	15	18
8B	2,40	2,30	2,84	2,55	7	8
9B	2,37	2,11	2,49	2,72	9	6
Média	2,61	2,57	2,45	2,47	12,28	11,85

Destaque para os menores valores.

desenvolvido após a confirmação da extração do DNA, a ampliação dos fragmentos genéticos foi realizada a reação PCR-DGGE para estabelecer a diversidade da microbiota nas diversas amostras. O método de PCR-DGGE é técnica utilizada nos estudos de ecologia microbiana com resultados representativos na identificação da riqueza e abundância de diferentes filótipos das amostras e possibilita estimativas reais da diversidade microbiana^{27,28}.

A disposição comparativa da similaridade das amostras com a amostra-controle, em três dos sete animais, revela que a intervenção, tanto no grupo onde foi retirada a válvula ileocecal quanto no que, além de ressecção, foi criado um "esfíncter artificial", a diferença foi 45%, indicando que a intervenção pode colaborar para a modificação da diversidade de bactérias totais. A diversidade elevada na maioria das amostras ileais nos vários animais, independente do grupo, nos remete a pensar que os métodos até o momento utilizados para essa análise subestimaram esse dado ou, mesmo o cólon tendo uma maior concentração de micro-organismos, a diversidade de gêneros e espécies identificadas pode ser menor. A diferença significativa da diversidade encontrada

para a amostra do segmento ileal do grupo B quando comparada com a do pré-operatório necessita de ampliação da pesquisa para definição se essa ocorrência foi em função da ascensão de bactérias do cólon para o íleo. Outra questão a ser pesquisada está relacionada à diminuição da velocidade do trânsito intestinal com a criação do "novo esfíncter" contribuindo para modificar o perfil da microbiota.

Permanece ainda o desafio de abordagem da junção ileocecal para investigação da microbiota. Não só a perda anatômica, mas disfunções da junção ileocecal também podem cursar com alterações da distribuição da microbiota. Machado *et al.*, em estudo retrospectivo de enema opaco, identificaram prevalência de 25% de refluxo do cólon para o íleo, independente de idade e sexo²⁹. Quais são as consequências dessas alterações? Elaborar estratégias e alternativas para investigar a microbiota intestinal é de extrema importância, dado que, hoje, ela é considerada um órgão funcionalmente ativo, com capacidade de promover a saúde^{28,30}. Pesquisas com a utilização de pré e pró-bióticos e têm apresentado resultados satisfatórios para situações como doença inflamatória in-

testinal, obesidade e câncer de cólon⁴. No entanto, é necessário reconhecer que a microbiota intestinal apresenta comportamento peculiar, que se descreve como forma de biometria, e que, mesmo as intervenções clínicas, nutricionais e cirúrgicas devem ser investigadas profundamente para oferecer maior subsídio para pesquisas futuras⁷. Nesta linha de pensamento esse trabalho pretende

elucidar os achados da diversidade por meio de sequenciamento para identificação de possíveis gêneros e espécies bacterianas do DNA extraído além de sua quantificação.

Em conclusão, a diversidade da microbiota ileal encontrada foi maior do que a do cólon. A criação do esfíncter artificial potencializou essa diversidade.

A B S T R A C T

Objective: To analyze, through molecular biology, the diversity of the intestinal microbiota before and after resection of the ileocecal junction and reconstruction of intestinal transit with and without the creation of a neosphincter. **Methods:** Fourteen Wistar rats were divided into two groups: Group A (n = 7), submitted to resection of the ileocecal valve and end-to-end, single-layer ileocolic anastomosis; and Group B (n = 7) with resection of the ileocecal valve and end-to-end, single-layer ileocolic anastomosis followed by construction of an artificial sphincter. Intraluminal contents were collected from both groups. The animals were reoperated 20 days after the first procedure, with new collection of intraluminal contents of the ileum and colon. From the samples collected, DNA was extracted for PCR-DGGE. The electrophoretic banding patterns generated in the reaction were analyzed for similarities and diversities of the microbiota. **Results:** The diversity of microorganisms was larger and in more samples when collected from the ileum than from the colon. The group with the neosphincter showed the highest variation in the colon, from 2.11 to 2.93. In three animals from each group was established comparing the similarity and not resembled the control. **Conclusion:** ileocecal resection led to changes in ileal microbiota and, with the creation of new sphincter, the changes were even greater.

Key words: Intestines. Anal canal. Ileocecal valve. Polymerase chain reaction. Molecular biology.

REFERÊNCIAS

- Di Dio LJA. Lançamento oficial da Terminologia Anatomica em São Paulo: um marco histórico para a medicina brasileira. *Rev Assoc Med Bras.* 2000;46(3):191-3.
- Glassman JA. An artificial ileocecal valve. *Surg Gyn Obst.* 1942;74:92-8.
- Richardson JD, Griffen Jr WO. Ileocecal valve substitutes as bacteriologic barriers. *Am J Surg.* 1972;123(2):149-53.
- Almeida LB, Marinho CB, Souza CS, Cheib VBP. Disbiose intestinal. *Rev Bras Nutr Clin.* 2009;24(1):58-65.
- Frank DN, Zhu W, Sartor RB, Li E. Investigating the biological and clinical significance of human dysbioses. *Trends Microbiol.* 2011;19(9):427-34.
- Montalto M, D'Onofrio F, Gallo A, Cazzato A, Gasbarrini G. Intestinal microbiota and its functions. *Dig Liver Dis.* 2009;3(2):30-4.
- Sekirov I, Russel SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859-904.
- Kinross JM, Darzi AW, Nicholson JK. Gut microbiome-host interactions in health and disease. *Genome Med.* 2011;3(3):14.
- Schiller WR, DiDio LJ, Anderson MC. Production of artificial sphincters. Ablation of the longitudinal layer of the intestine. *Arch Surg.* 1967;95(3):436-42.
- Ricotta J, Zuidema GD, Gadacz TR, Sadri D. Construction of an ileocecal valve and its role in massive resection of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152(3):310-4.
- Myrvold H, Tindal MS, Isenberg HD, Stein TA, Scherer J, Wise L. The nipple valve as a sphincter substitute for the ileocecal valve: prevention of bacterial overgrowth in the small bowel. *Surgery.* 1984;96(1):42-7.
- Kholoussy AM, Yang Y, Bonacquisti K, Witkowska T, Takenaka K, Matsumoto T. The competence and bacteriologic effect of the telescoped intestinal valve after small bowel resection. *Am Surg.* 1986;52(10):555-9.
- Sencan A, Akçora B, Mir E, Sencan A, Günsar C, Arslan O, et al. Does ileal reverse segment in rats with short bowel syndrome change intestinal morphology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;31(2):165-8.
- Zurita M, Raurich JM, Ramírez A, Gil J, Darder J. A new neovalve type in short bowel syndrome surgery. *Rev esp enferm dig.* 2004;96(2):110-8.
- Maegawa FAB, Souza JA, Araújo EJ, Koh IHJ, Acampora AJ, Farias DC, et al. Reconstituição da válvula ileocecal em cães. *Acta Cir Bras.* 2005;20(1):55-63.
- Lázaro da Silva A. Tentativa de tratamento do "dumping" através de um "esfíncter" ileal. *Rev Assoc Med Minas Gerais.* 1974;25(1):32-3.
- Silva AL. Amputação abdômino-perineal com colostomia perineal. *Rev bras colo-proct.* 1991;11(3):105-8.
- Rena CL, Lázaro da Silva A, Barra AA, Melo GE, Paula WT. Seromiotomia dupla no intestino delgado: tentativa de criação de um piloro artificial. *Rev Col Bras Cir.* 1996;23(3):143-7.
- Damy SB, Camargo RS, Chammas R, Figueiredo LFP. Aspectos fundamentais da experimentação animal – aplicações em cirurgia experimental. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):1-10.
- Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning: a laboratory manual.* 2th ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
- Muyzer G, de Wall EC, Uitterlinden AG. Profiling of complex microbial populations by denaturing gradient gel electrophoresis analysis of polymerase chain reaction-amplified genes coding for 16S rRNA. *Appl Environ Microbiol.* 1993;59(3):695-700.
- Heuer H, Krsek M, Baker P, Smalla K, Wellington EM. Analysis of actinomycete communities by specific amplification of genes encoding 16S rRNA and gel-electrophoretic separation in denaturing gradients. *Appl Environ Microbiol.* 1997;63(8):3233-41.
- Stacchini A, Didio LJ, Christoforidis AJ, Boreli V. Intestinal transit time is delayed by artificial sphincters after massive enterectomy in dogs. *Am J Surg.* 1986;151(4):480-3.
- Rena CL, Silva AL, Barra AA, Furtado MCV, Rena RL, Rena RL. Alterações morfológicas da musculatura dos músculos longitudinal e circular de ratos submetidos à criação de piloros no intestino delgado. *Rev Col Bras Cir.* 2007;34(1):41-7.
- Barra AA, Silva AL, Rena CL, Furtado MCV, Pinto RM. Estudo morfológico do intestino de ratos após a criação cirúrgica de esfíncteres artificiais. *Rev Col Bras Cir.* 2008;35(2):109-13.

26. Furtado MCV, Silva AL, Rena CL, Barra AP, Felga AMG, Rossman MC. Influência de válvulas artificiais sobre a morfometria intestinal de ratos. *Rev Col Bras Cir.* 2008;35(5):315-22.
27. Cotter PD. Small intestine and microbiota. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27(2):99-105.
28. Huys G, Vanhoutte T, Vandamme P. Application of sequence-dependent electrophoresis fingerprinting in exploring biodiversity and population dynamics of human intestinal microbiota: what can be revealed? *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008;2008:597603.
29. Machado WM, Miranda JR, Morceli J, Padovani CR. The small bowel flora in individuals with cecoileal reflux. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(3):212-8.
30. Zilberstein B, Quintanilha AG, Santos MA, Pajecki D, Moura EG, Alves PR, et al. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics (Sao Paulo).* 2007;62(1):47-54.

Recebido em 23/04/2012

Aceito para publicação em 20/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Barra AA, Silva AL, Rena CL, Furtado MCV, Ferreira AB, Nagen M, Freitas FS. Análise da diversidade da microbiota intestinal de ratos submetidos à ressecção da valva ileocecal e criação de esfíncter artificial. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Ângela Aparecida Barra

E-mail: barra.angela@oi.com.br

Efeito protetor do per-condicionamento isquêmico remoto nas lesões da síndrome de isquemia e reperfusão renal em ratos

Protective effect of remote ischemic per-conditioning in the ischemia and reperfusion-induced renal injury in rats

VITOR NAGAI YAMAKI¹; THIAGO BARBOSA GONÇALVES¹; JOÃO VITOR BAIA COELHO¹; RUY VICTOR SIMÕES PONTES¹; FELIPE LOBATO DA SILVA COSTA¹; MARCUS VINICIUS HENRIQUES BRITO, TCBC-PA²

R E S U M O

Objetivo: Avaliar o efeito protetor do per-condicionamento isquêmico remoto nas lesões de isquemia e reperfusão renal induzida. **Métodos:** Quinze ratos (*Rattus Novergicus*) foram randomizados em três grupos (n=5): Grupo Normalidade (GN), Grupo Controle - Isquemia e Reperfusão (GIR) e Grupo Per-condicionamento isquêmico remoto (GPER). Com exceção do grupo GN, todos os demais foram submetidos à isquemia renal de 30 minutos. No grupo GPER, foi realizado o per-condicionamento isquêmico remoto, constituído de três ciclos de isquemia e reperfusão de cinco minutos cada aplicado, durante o período de isquemia, no membro posterior esquerdo dos ratos, por meio de torniquete. Para quantificar as lesões, foram dosados os níveis séricos de ureia e creatinina, bem como, analisada a histopatologia renal. **Resultados:** O grupo GPER apresentou-se com melhores níveis de ureia ($83,74 \pm 14,58\%$) e creatinina ($0,72 \pm 26,14\%$) quando comparado ao grupo GIR, se aproximando do grupo GN. Na histopatologia, os menores níveis de degeneração hidrópica e congestão medular foram encontrados no grupo GPER. **Conclusão:** O per-condicionamento isquêmico remoto apresentou importante efeito protetor na lesão de isquemia e reperfusão renal.

Descritores: Traumatismo por reperfusão. Isquemia quente. Reperfusão. Rim. Ratos.

INTRODUÇÃO

As lesões de isquemia e reperfusão culminam em diversos efeitos deletérios para os mais diferentes tipos de órgãos. Contraditoriamente, é a reperfusão a grande responsável pelas principais lesões nas células do órgão isquemiado. Inúmeras situações da prática clínica urológica convergem para a problemática da isquemia e reperfusão renal, notadamente, o transplante renal é a ocorrência mais comum deste tipo de lesão no cotidiano da Urologia. A insuficiência renal aguda possui a lesão de isquemia e reperfusão como o principal fator etiológico, caracteriza-se por elevação abrupta dos níveis séricos de ureia e creatinina¹.

Como alternativa para diminuir os efeitos deletérios da síndrome de isquemia e reperfusão renal, diversas substâncias foram experimentadas, tais como a clorpromazina, verapamil, alopurinol, octreotida, óleo de copaíba, vitaminas C, D e E e ciclosporina A. No entanto, o efeito da maioria delas foi desapontador^{1,2}.

Além disso, outras técnicas já foram relatadas, como o pré-condicionamento (PreC) e pós-condicionamento

isquêmico (PosC)^{3,4}, que consistem em alguns ciclos de isquemia e reperfusão intercalados antes ou após o período de isquemia principal renal⁵. Esses procedimentos também já foram aplicados, com excelência, em outros órgãos, como o intestino, miocárdio e fígado⁶. Tais ciclos de isquemia/reperfusão (I/R) também podem ser aplicados em órgão ou tecido distante daquele que sofre a isquemia index, o que ficou conhecido como pré-condicionamento isquêmico remoto (rPreC) e pós-condicionamento isquêmico remoto (rPosC), que também obtiveram sucesso na minimização do traumatismo por reperfusão em diversos órgãos^{7,8}.

Schmidt *et al.* relataram a técnica de per-condicionamento isquêmico remoto (rPerC)⁹, que consiste na aplicação do condicionamento isquêmico remoto, através de torniquete aplicado no membro posterior de suínos, durante o tempo de isquemia principal, o que realmente foi eficaz na prevenção de lesão de reperfusão na isquemia miocárdica. Este efeito protetor foi corroborado por estudos posteriores envolvendo isquemia miocárdica, e o procedimento foi expandido para a isquemia cerebral^{10,11}.

Trabalho realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará.

1. Pesquisador do Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará; 2. Coordenador do Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará.

Os mecanismos envolvidos nos efeitos protetores do condicionamento isquêmico remoto contra a I/R são complexos e não são ainda totalmente conhecidos, parecem estar ligados com a ativação da via da RISK (*Reperfusion Injury Salvage Kinase*), por meio do fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)-Akt e da proteína quinase ativada por mitógenos p44/p42, além da ERK 1/2 (*Extracellular Signal-Regulated Kinase*). Foi demonstrado também o envolvimento dos canais de potássio ATP-dependentes, da adenosina e da via do SAFE (*Survivor Activating Factor Enhancement*)^{5,9,10,12}.

Apesar de estas técnicas de condicionamento isquêmico remoto possuírem mecanismos que se entrelaçam, o rPreC possui aplicabilidade clínica limitada, visto que normalmente é impossível prever quando um órgão sofrerá evento isquêmico. Neste sentido, os estudos acerca do rPerC se mostram mais interessantes e promissores⁹. Todavia, inexistem relatos do efeito do rPerC na síndrome de isquemia e reperfusão renal.

Desta forma, o presente estudo tem por objetivo avaliar o efeito do per-condicionamento isquêmico remoto nas lesões da síndrome de isquemia e reperfusão renal induzida em ratos.

MÉTODOS

Foram utilizados 15 ratos Wistar (*Rattus Norvegicus*), jovens, machos, pesando entre 250-300g. Os animais foram mantidos no biotério do Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará (LCE-UEPA) com temperatura, luminosidade, umidade e ruídos controlados, além de água e ração oferecidas *ad libitum*. A pesquisa seguiu rigidamente as normas do *Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) ethical code for animal experimentations*. Além disso, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade do Estado do Pará (CEUA-UEPA) (54/11).

Os animais foram distribuídos randomicamente nos seguintes grupos (n=5): Grupo Normalidade (GN), Grupo Controle - Isquemia e Reperfusão (GIR) e Grupo Per-condicionamento isquêmico (GPER).

Em todos os grupos o protocolo de anestesia adotado utilizou a associação de cloridrato de cetamina e cloridrato de xilazina, administrados por via intraperitoneal, nas doses de 60mg/kg e 6mg/kg, respectivamente. Os ratos do grupo GN foram utilizados para determinar o padrão de normalidade das amostras. Os dos demais grupos foram submetidos à laparotomia mediana superior de 3cm; em seguida realizou-se nefrectomia direita. Posteriormente, fez-se a dissecação da artéria renal esquerda e isquemia deste rim, através da aplicação de um *clamp* microcirúrgico para a oclusão da artéria renal, durante 30 minutos.

Para os animais do grupo GIR, nenhum procedimento adicional foi adotado. Já no grupo GPER, durante o

tempo da isquemia renal index, foram realizados três ciclos de isquemia intercalados por três ciclos de reperfusão, de cinco minutos cada, através de um torniquete aplicado por meio de uma tira elástica que ocluía os vasos, na base do membro posterior esquerdo do animal, de modo que os ciclos de per-condicionamento isquêmico remoto terminassem concomitantemente ao tempo de isquemia (Figura 1). Concluídos estes procedimentos, houve reperfusão livre de 24 horas.

A parede abdominal dos animais foi suturada em dois planos. Após a recuperação anestésica completa, os ratos foram colocados confortavelmente em gaiolas individuais e receberam água e ração *ad libitum*. Decorridas 24 horas, foram submetidos novamente ao protocolo anestésico supracitado; em seguida, realizou-se a coleta de sangue, pela punção da veia cava inferior, bem como, a coleta do rim esquerdo para análise histopatológica. Posteriormente, os animais foram submetidos à eutanásia por meio de doses anestésicas letais.

As amostras de sangue foram imediatamente submetidas à dosagem dos níveis de ureia e creatinina. O rim esquerdo coletado foi fixado em formaldeído a 10%, submetido à impregnação por parafina e corado com hematoxilina e eosina. Múltiplos cortes foram analisados de acordo com a presença de necrose tubular, degeneração hidrópica, congestão medular, dilatação e atrofia tubular, seguindo o protocolo desenvolvido por Shih *et al.*¹³ que considera grau '0' para o rim normal; grau '0,5' para pequenas áreas focais; grau '1' para envolvimento de menos de 10% do córtex renal; grau '2' para envolvimento de 10-25% do córtex renal; grau '3' para envolvimento de 25-75% do córtex renal; e grau '4' para envolvimento de mais de 75% do córtex renal.

Os resultados obtidos foram avaliados, nos diferentes grupos, pelo teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov (KS) para testar a distribuição gaussiana dos dados. Após isso, realizou-se a análise de variância (ANOVA), seguida pela correção do teste de Tukey. Os valores foram considerados significativos para $p < 0,05$.

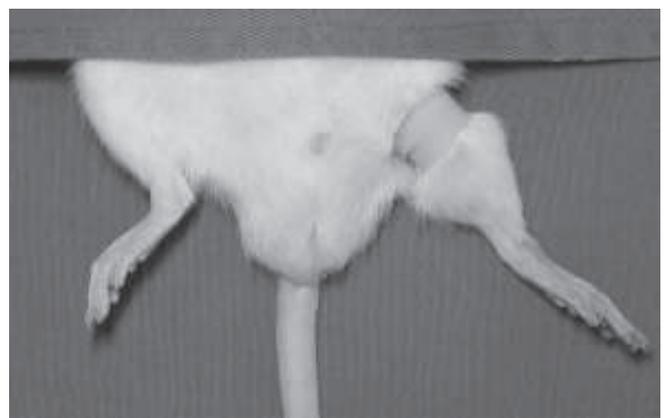


Figura 1 - Per-condicionamento isquêmico remoto aplicado, na base do membro posterior esquerdo, por meio de torniquete, utilizando-se uma tira elástica.

RESULTADOS

Apenas o GIR apresentou níveis séricos de ureia diferentes estatisticamente dos grupos GPER e GN ($p < 0,01$) (Figura 2). O grupo GPER ($83,74 \pm 14,58\%$) apresentou os níveis séricos de uréia mais reduzidos em comparação com o grupo GIR ($216,3 \pm 1,17\%$) ($p < 0,01$); no entanto, a comparação do grupo submetido ao per-condicionamento isquêmico remoto com o grupo GN ($72,16 \pm 9,9\%$) não apresentou resultados estatisticamente significantes ($p > 0,05$).

A partir dos níveis séricos de creatinina das amostras analisadas (Figura 3) pôde-se observar a diferença estatisticamente significativa entre os grupos GPER ($0,72 \pm 26,14\%$) e GN ($0,30 \pm 9,72\%$) que, diferente dos níveis de

ureia, na observação dos níveis séricos de creatinina, apresentaram diferença estatisticamente significativa. O grupo GIR ($2,06 \pm 12,69\%$) apresentou os níveis mais altos comparado com os outros grupos. Portanto, todos os grupos foram estatisticamente diferentes ($P < 0,01$).

Ao exame histopatológico renal (Tabela 1), todos os animais submetidos aos procedimentos de isquemia renal apresentaram congestão medular e degeneração hidrópica (Figura 4) em diferentes graus. No grupo GIR, cuja histopatologia apresentou-se mais alterada, foram observadas extensas áreas de degeneração hidrópica, bem como, de necrose tubular leve (Figura 5) e congestão medular considerável, apresentando, portanto, um grau de lesão superior estatisticamente em relação aos outros grupos ($p < 0,05$). O grupo normalidade, padrão de integridade do tecido renal, quando comparado ao grupo GPER, não apresentou diferença estatística.

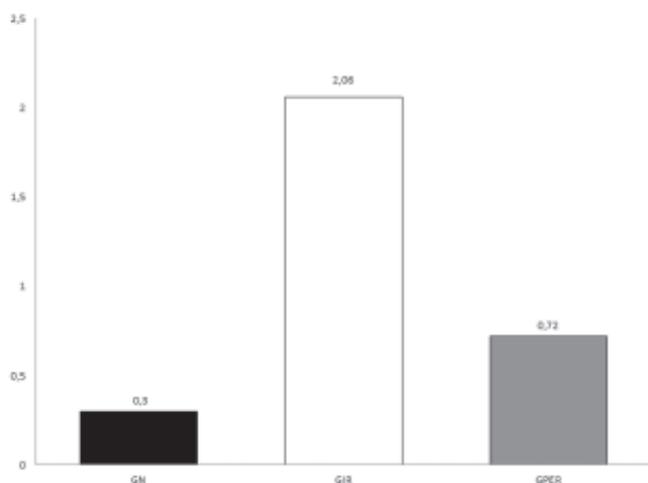


Figura 2 - Média dos níveis séricos de uréia, (mg/dl) segundo os grupos do experimento. $p < 0,01$. $*p > 0,05$ (ANOVA). GN, grupo normalidade. GIR, grupo isquemia/reperfusão. GPER, grupo per-condicionamento.

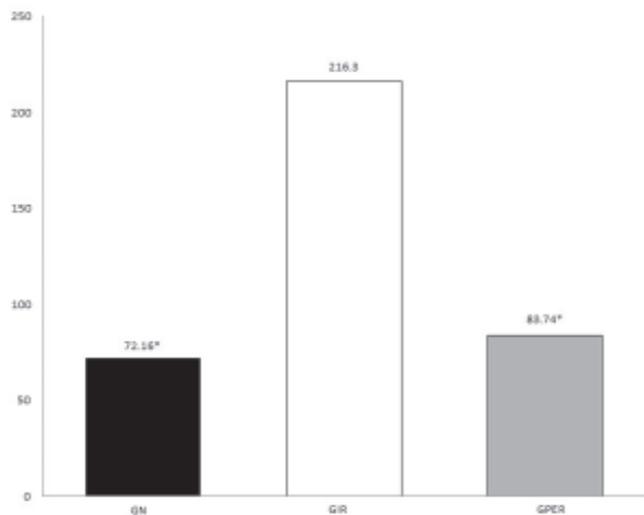


Figura 3 - Média dos níveis séricos de creatinina, (mg/dl) segundo os grupos do experimento. $p < 0,01$ (ANOVA). GN, grupo normalidade. GIR, grupo isquemia/reperfusão. GPER, grupo per-condicionamento.

DISCUSSÃO

O per-condicionamento isquêmico remoto é a mais recente técnica descrita como forma de atenuar a lesão de isquemia e reperfusão⁹. Na literatura, há descrições sobre o per-condicionamento em isquemia miocárdica e cerebral^{10,11}. No entanto, a presente pesquisa buscou avaliar seus possíveis efeitos protetores na isquemia renal. Esta, por sua vez, é a gênese da insuficiência renal aguda que se caracteriza por níveis elevados de ureia e creatinina².

Os resultados da análise dos níveis séricos de ureia e creatinina dos ratos do grupo GIR (Figuras 2 e 3), submetidos apenas à isquemia e reperfusão, obtiveram os valores significativamente mais altos, comprovando a eficácia do modelo de isquemia utilizado. Por outro lado, os níveis séricos para o grupo GN apresentaram os valores mais baixos, já que não foram submetidos a procedimento algum.

Os níveis séricos de ureia acompanharam expressivamente os níveis de creatinina nos diferentes grupos. Exceto para a comparação entre os grupos GN e GPER, nos quais os valores da ureia não foram estatisticamente diferentes, os níveis de creatina apresentaram diferença

Tabela 1 - Escores da análise histopatológica (Escala de Shih *et al.*)¹³ de cada animal, segundo os grupos do experimento.

	GN	GIR	GPER
Rato I	0	1,0	0,5
Rato II	0	2,0	0,5
Rato III	0	1,0	0
Rato IV	0	2,0	0
Rato V	0	1,0	0,5
Média	0	1,4	0,3

$p < 0,05$ (ANOVA). GN, grupo normalidade. GIR, grupo isquemia/reperfusão. GPER, grupo per-condicionamento.

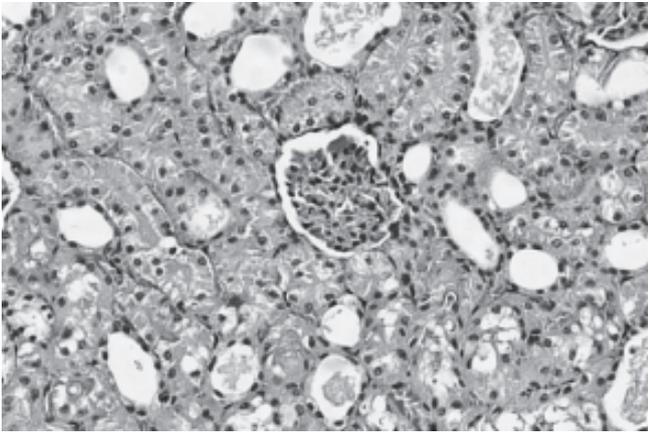


Figura 4 - Corte de rim do rato II do grupo per-condicionamento isquêmico remoto, onde é possível visualizar leve congestão tubular e degeneração hidrópica, obtendo grau 0,5 na escala de Shih et al.¹³

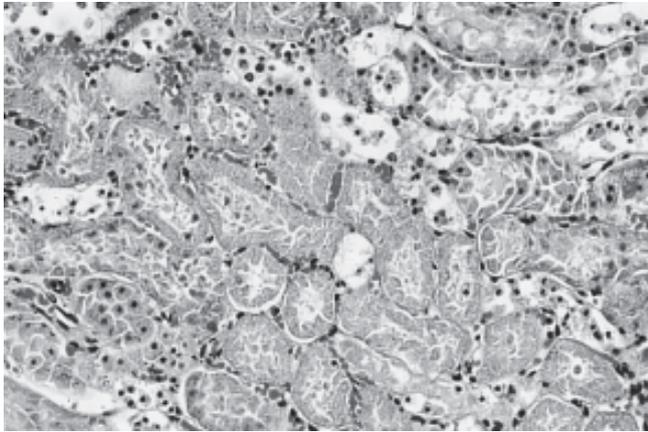


Figura 5 - Corte de rim do rato II do grupo Controle - Isquemia e Reperfusão, onde é possível visualizar degeneração hidrópica, congestão medular e necrose tubular. Grau 2 na escala de Shih et al.¹³

entre os referidos grupos. Sabe-se que a creatinina é produzida a partir da fosfocreatina muscular, dependendo, portanto, do metabolismo das células musculares, sendo pouco afetada pela dieta. Já a ureia tem seus níveis sanguíneos alterados de acordo com o tipo de alimentação.

Portanto, os níveis séricos de creatinina são mais confiáveis que os níveis séricos de ureia², caracterizando, dessa forma, a diferença entre o padrão de normalidade e o grupo GPER.

Os valores de ureia e creatinina dos ratos do grupo GPER indicaram efeito protetor desta técnica na lesão de isquemia e reperfusão renal induzida, tendo os seus níveis bem próximos ao do grupo GN. Portanto, assim como o pré e o pós-condicionamento isquêmico que inicialmente foram descritos em isquemia miocárdica e depois foram introduzidos no estudo de isquemia e reperfusão renal, o per-condicionamento segue o mesmo caminho⁹, tendo agora comprovado sua eficácia na proteção desse tipo de lesão nos rins.

A histopatologia renal também tem sido amplamente utilizada para quantificar as lesões causadas pela síndrome de isquemia e reperfusão renal¹³; entretanto, o presente estudo mostra-se inovador na literatura no que diz respeito à avaliação histopatológica dos efeitos do per-condicionamento isquêmico na isquemia e reperfusão renal.

Para esta análise, foi adotada a escala de Shih et al.¹³, a qual quantifica a extensão da lesão de isquemia e reperfusão no tecido renal. No estudo, o maior comprometimento do tecido encontrado foi uma lesão de grau 2 no grupo GIR (Tabela 3). Tal fato pode ser explicado possivelmente pelo reduzido tempo de 30 minutos de isquemia adotado, bem como, pelo tempo de reperfusão livre, 24 horas, visto que, a lesão inflamatória necessita de pelo menos 48 horas para sua instalação de observação¹⁴, ao passo que, quando o grupo GN foi comparado ao grupo GPER, não foi possível identificar diferenças significantes, o que demonstra o efeito protetor dessa técnica.

Em conclusão, o per-condicionamento isquêmico remoto apresentou importante efeito protetor, segundo análise sérica e histopatológica, quando comparado com o grupo controle de isquemia e reperfusão. Além disso, o per-condicionamento aproximou-se consideravelmente do padrão de normalidade.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the protective effect of remote ischemic per-conditioning in ischemia and reperfusion-induced renal injury. **Methods:** Fifteen rats (*Rattus norvegicus*) were randomized into three groups ($n = 5$): Group Normality (GN), Control – Ischemia and Reperfusion (GIR) and Group remote ischemic per-conditioning (GPER). With the exception of the GN group, all others underwent renal ischemia for 30 minutes. In group GPER we performed the ischemic remote per-conditioning, consisting of three cycles of ischemia and reperfusion applied every five minutes during the ischemic period, to the left hindlimb of the rats by means of a tourniquet. To quantify the lesions we measured serum levels of creatinine and urea, as well as analyzed renal histopathology. **Results:** The GPER group presented with better levels of urea ($83.74 \pm 14.58\%$) and creatinine ($0.72 \pm 26.14\%$) when compared to GIR group, approaching the GN group. Histopathologically, the lower levels of medullary congestion and hydropic degeneration were found in group GPER. **Conclusion:** The remote ischemic per-conditioning had a significant protective effect on renal ischemia and reperfusion.

Key words: Reperfusion injury. Warm ischemia. Reperfusion. Rim. Rats.

REFERÊNCIAS

1. Brito MVH, Moreira RJ, Tavares MLC, Carballo MCS, Carneiro TX, Santos AAS. Efeito do óleo de copaíba nos níveis séricos de ureia e creatinina em ratos submetidos à síndrome de isquemia e reperfusão renal. *Acta cir bras.* 2005;20(3):243-6.
2. Percário S. Prevenção do estresse oxidativo na síndrome de isquemia e reperfusão renal em ratos com suplementação nutricional com antioxidantes. *Rev Nutr.* 2010;23(2):259-67.
3. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1124-36.
4. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(2):H579-88.
5. Wever KE, Warlé MC, Wagener F, van der Hoorn JW, Masereeuw R, van de Vliet JA, et al. Remote ischaemic preconditioning by brief hind limb ischaemia protects against renal ischaemia-reperfusion injury: the role of adenosine. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(10):3108-17.
6. Zhang WX, Yin W, Zhang L, Wang LH, Bao L, Tuo HF, et al. Preconditioning and postconditioning reduce hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009;8(6):586-90.
7. Przyklenk K, Darling CE, Dickson EW, Whittaker P. Cardioprotection 'outside the box'—the evolving paradigm of remote preconditioning. *Basic Res Cardiol.* 2003;98(3):149-57.
8. Kerendi F, Kin H, Halkos ME, Jiang R, Zatta AJ, Zhao ZQ, et al. Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors. *Basic Res Cardiol.* 2005;100(5):404-12.
9. Schmidt MR, Smerup M, Konstantinov IE, Shimizu M, Li J, Cheung M, et al. Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(4):H1883-90.
10. Xin P, Zhu W, Li J, Ma S, Wang L, Liu M, et al. Combined local ischemic postconditioning and remote preconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(6):H1819-31.
11. Hahn CD, Manlihot C, Schmidt MR, Nielsen TT, Redington AN. Remote ischemic per-conditioning: a novel therapy for acute stroke? *Stroke.* 2011;42(10):2960-2.
12. Tamarelle S, Mateus V, Ghaboura N, Jeanneteau J, Croué A, Henrion D, et al. RISK and SAFE signaling pathway interactions in remote limb ischemic preconditioning in combination with local ischemic postconditioning. *Basic Res Cardiol.* 2011;106(6):1329-39.
13. Shih W, Hines WH, Neilson EG. Effects of cyclosporine A on the development of immune-mediated interstitial nephritis. *Kidney Int.* 1988;33(6):1113-8.
14. Brito MVH, Nigro AJT, Montero EFS, Nascimento JLM, Silva PRF, Siqueira RBP. Viabilidade celular da mucosa do intestino delgado de ratos, após correção de choque hipovolêmico com solução NaCl 7,5%. *Acta cir bras.* 2003;18(4):326-31

Recebido em 29/04/2012

Aceito para publicação em 13/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Yamaki VN, Gonçalves TB, Coelho JVB, Pontes RVS, Costa FLS, Brito MVH. Efeito protetor do per-condicionamento isquêmico remoto nas lesões da síndrome de isquemia e reperfusão renal em ratos. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Marcus Vinicius Henriques Brito
E-mail: mnbrito@amazon.com.br

Avanços na abordagem do carcinoma precoce de esôfago

Advances in the management of early esophageal carcinoma

VITOR ARANTES, MD, MSc, PhD¹; ELIAS ALFONSO FORERO PIÑEROS, MD²; KEN YOSHIMURA³; TAKASHI TOYONAGA, MD³

R E S U M O

Nos países ocidentais, o carcinoma de células escamosas de esôfago (CCE) geralmente é detectado em estágio avançado, quando as possibilidades de cura são remotas e o prognóstico reservado. Entretanto, nos anos recentes, ocorreu uma série de avanços na abordagem do CCE de esôfago, tais como a identificação dos grupos de risco para o surgimento desta neoplasia; o uso da endoscopia de alta resolução e cromoendoscopia com lugol favorecendo o diagnóstico do CCE em estágios iniciais; e o desenvolvimento de técnicas endoscópicas de ressecção tumoral endoluminal em monobloco denominada dissecação endoscópica de submucosa. Este progresso tem possibilitado a aplicação do tratamento endoscópico minimamente invasivo com potencial curativo em pacientes selecionados com CCE superficial de esôfago. O presente artigo de revisão, elaborado por um grupo multicêntrico internacional, tem como objetivo primário contribuir para o entendimento dos principais avanços recentes ocorridos no manejo do CCE precoce de esôfago. Como objetivo secundário, pretende propiciar uma revisão detalhada e minuciosa da estratégia técnica de DES desenvolvida pelos *experts* japoneses, de forma a colaborar para a difusão deste conceito e a incorporação destas tecnologias na Medicina Brasileira e Latino-americana.

Descritores: Carcinoma. Carcinoma de células escamosas. Esôfago. Prognóstico. Terapêutica.

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago constitui a terceira causa de morte por câncer digestivo¹. O prognóstico é reservado, com taxa de sobrevida em cinco anos de apenas 15%². No Brasil, estima-se que em 2012 ocorrerão 10.420 novos casos de câncer de esôfago, sendo 7770 em homens e 2650 em mulheres³. O carcinoma de células escamosas (CCE) de esôfago predomina em homens (3,6:1) entre o quinto e o sétimo decênios de vida⁴, e a taxa de mortalidade no sul do Brasil é de 14,3 homens e de 4,2 mulheres para cada 100.000 habitantes⁵. Quando o diagnóstico do CCE de esôfago é feito em estágio inicial, o prognóstico é sensivelmente melhor, com taxas de sobrevida de 95% em cinco anos⁶.

A presente revisão teve o objetivo de descrever os principais avanços recentes ocorridos no manejo da neoplasia esofagiana precoce, com ênfase no papel atual da endoscopia de alta resolução e cromoscopia para o diagnóstico das formas iniciais da doença e na importância das novas técnicas de ressecção endoluminal minimamente invasiva por via endoscópica, denominada dissecação endoscópica de submucosa (DES).

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica no banco de dados MEDLINE (PUBMED) e *Google Science* das principais publicações veiculadas em língua inglesa, a partir de 1990, com os descritores "esophageal squamous cell carcinoma", "endoscopic submucosal dissection", "management" e "lugol chromoscopy". Foram incluídos na seleção dos artigos, os artigos originais e as publicações de autores brasileiros. Em relação à descrição técnica do procedimento de DES, foram priorizados os artigos publicados por um dos autores (TT), que possui uma das maiores casuísticas mundiais de DES (4000 casos realizados até 2012), e uma linha de pesquisa dedicada ao desenvolvimento de equipamentos e da técnica de DES.

Diagnóstico

O grande desafio no Brasil e nos demais países ocidentais é estabelecer o diagnóstico do câncer de esôfago em estágio precoce, quando os pacientes são assintomáticos e as alterações endoscópicas são sutis e de difícil reconhecimento, manifestando-se, por vezes, apenas como alteração da coloração do epitélio (mais avermelhada ou mais

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia, Setor de Cirurgia Endoscópica, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – Brasil; Departamento de Gastroenterologia, Hospital Central de la Policía, Bogotá – Colômbia; Departamento de Endoscopia, Kobe University Hospital, Kobe – Japão.

1. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG – MG-BR; 2. Diretor do Serviço de Endoscopia e Gastroenterologia do Hospital de la Policía; 3. Professor Associado, Departamento de Gastroenterologia, Kobe University Hospital.

pálida), rugosidade, irregularidade do padrão microvascular, discreta elevação ou depressão da superfície. O melhor método para rastreamento da neoplasia esofagiana é a endoscopia digestiva alta, especialmente quando associada à técnicas de cromoscopia^{7,8}. A aplicação da endoscopia na população geral para rastreamento do CCE de esôfago não é justificável devido aos custos do procedimento, porém, em uma população de alto risco, um programa de rastreamento pode ser custo-eficaz. Existe associação do CCE do esôfago com os seguintes fatores: história familiar de câncer, sexo masculino, exposição à nitrosaminas, injúria térmica por bebidas quentes como o mate, deficiência de micronutrientes (riboflavina, retinol, ácido ascórbico, alfatocopherol, selênio, magnésio, zinco), dieta pobre em frutas e vegetais frescos, radiação, abuso de álcool e tabaco, história de CCE de vias aerodigestivas superiores (VADS), lesões cáusticas do esôfago, acalásia, tilose e síndrome de Plummer-Vinson, infecção pelo papilloma vírus humano^{7,8}. Dentre todos estes fatores, a história de CCE de VADS é o que guarda relação mais consistente com neoplasia sincrônica ou metacrônica de esôfago, sendo, por isso, recomendada a realização de endoscopia digestiva alta para rastreamento nessa população^{7,8}.

A cromoscopia empregando a solução de lugol é considerada método de eleição para o diagnóstico do CCE de esôfago⁴. O lugol é um corante de reação, em que o iodo cora fortemente as células escamosas do esôfago ricas em glicogênio, e não cora as células neoplásicas e displásicas, que são pobres em glicogênio. Um aspecto importante da cromoscopia com lugol recentemente descrito, e frequentemente não valorizado pelos endoscopistas, é o chamado "sinal da cor rosa"^{9,10}. Este sinal consiste na mudança de coloração da lesão neoplásica de amarela (lugol negativa) para rósea cerca de dois a cinco minutos após a aplicação do lugol (Figuras 1 e 2). Esta transformação se deve aos baixos níveis de glicogênio existente nas células neoplásicas do esôfago, e a sua ocorrência indicam a existência de displasia de alto grau ou carcinoma de células escamosas com elevada especificidade^{9,10}. A partir de 2009, foi conduzido pelo autor principal (VA) um programa de rastreamento de neoplasia de esôfago em pacientes portadores de CCE de VADS através da endoscopia transnasal sem sedação associada à cromoscopia digital e com lugol. Dentre 106 pacientes examinados, foram identificados 13 casos de CCE de esôfago (12,3%), sendo que em 77% dos pacientes a neoplasia se encontrava em estágio inicial, possibilitando o tratamento por via endoscópica em oito casos¹¹. Esta elevada incidência ilustra a importância de rastrear estes pacientes de alto risco também no Brasil.

Classificação e Estadiamento da Neoplasia Superficial de Esôfago

De acordo com classificação endoscópica publicada no Consenso de Paris¹¹, neoplasia superficial compreende a lesão cujo aspecto morfológico sugere

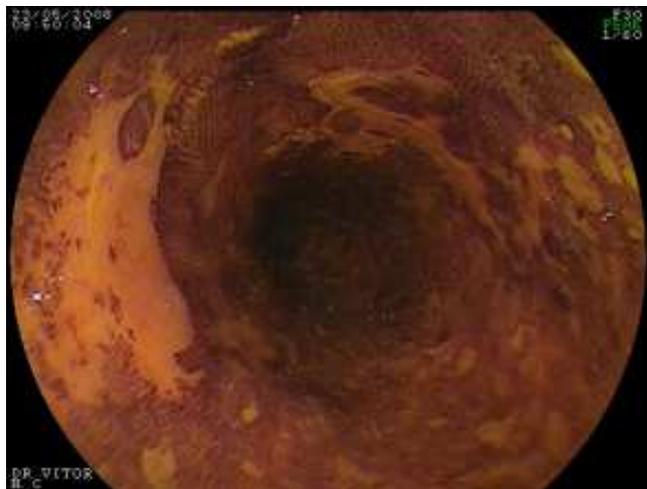


Figura 1 – Imagem endoscópica do esôfago após cromoscopia com lugol. A mucosa normal apresenta-se marrom e destaca-se uma lesão plana que não se cora com o lugol e apresenta coloração amarelada.



Figura 2 – Imagem da mesma lesão 2 minutos após mostra coloração rósea, caracterizando o sinal da cor rósea, que possui elevado valor preditivo para neoplasia.

acometimento das camadas mucosa e submucosa, sem infiltração da muscular própria. No Japão convencionou-se denominar as lesões superficiais de tipo 0, em referência à classificação de Borrmann para tumores gástricos avançados¹¹. Existem três subtipos de lesões superficiais: protuso (tipo 0-I), plano (tipo 0-II) e escavado (tipo 0-III). As lesões protusas são subclassificadas em pediculada (0-Ip), subpediculada (0-Isp) e sésil (0-Is). No esôfago são mais frequentes as neoplasias superficiais planas, que são subdivididas em superficialmente elevadas em relação à mucosa adjacente (IIA), planas (IIB) e deprimidas (IIC), sendo raras as formas protusa e escavada¹¹. As neoplasias superficiais são ainda subdivididas de acordo com o grau de penetração transmural. M1 corresponde ao epitélio e camada basal, M2 à lâmina própria ou córion e M3 à muscular da mucosa. O comprometimento da submucosa também é subdividido

em SM1 (terço superior), SM2 (terço médio) e SM3 (terço inferior).

Em relação à denominação histopatológica das neoplasias superficiais, a recomendação atual é que seja adotada a normatização de terminologia proposta na Classificação de Vienna¹², sendo a neoplasia classificada de acordo com a classificação p-TNM ("p" de patologia). Na ausência de invasão da lâmina própria, a lesão é denominada neoplasia intraepitelial de baixo ou de alto grau, sendo empregado também o termo carcinoma *in situ* (pTis). Ocorrendo a invasão da lâmina própria a neoplasia esofagiana é denominada carcinoma intramucoso ou microinvasivo (pT1m). Quando ocorre infiltração da camada submucosa, a neoplasia é considerada invasora (pT1sm).

A importância destas subdivisões advém do fato de que o risco de metástase linfonodal em neoplasias superficiais tem íntima relação com a profundidade de invasão da lesão na parede do órgão. Este critério é fundamental para seleção dos pacientes candidatos ao tratamento endoscópico com fins curativos. Quando o acometimento é limitado ao epitélio (M1) e à lâmina própria do esôfago (M2), o risco de disseminação linfonodal é próximo de zero e a excisão local completa é suficiente para cura^{11,13}.

Quando o câncer invade a muscularis mucosa (M3) e a porção superior da submucosa até a profundidade de 200µ (SM1), conceitualmente este risco pode atingir de 9% a 19%, respectivamente. Nestes casos que se situam na fronteira do tratamento endoscópico curativo, é fundamental aprofundar a avaliação e observar atentamente os seguintes parâmetros: tamanho da neoplasia, presença de invasão linfática ou vascular e extensão horizontal (largura) da invasão da muscularis mucosa.

No estudo de análise multivariada de Choi *et al.*¹⁴, avaliando 190 peças de esofagectomia, os autores observaram que, nos tumores que atingem focalmente as camadas M3/SM1, quando o tamanho da lesão neoplásica é menor que 3cm, inexistente invasão linfovascular e o acometimento da lâmina muscularis mucosa tem largura inferior a 3mm, o risco de metástase linfonodal é muito baixo (um em 63 casos – 1,5%). Na presença de infiltração acentuada da submucosa (SM2 e SM3) metástases linfonodais ocorrem em cerca de 40% dos casos.

Para o estadiamento da neoplasia precoce de esôfago, ademais da avaliação detalhada do aspecto morfológico à endoscopia, pode ser empregada a ultrassonografia endoscópica. O ecoendoscópio radial ou setorial opera em frequências baixas (5 a 12MHz), o que permite dividir a parede do trato gastrointestinal em cinco camadas. Por possuir maior penetração, o ecoendoscópio capacita avaliar o mediastino e tronco celíaco à procura de linfonodomegalias suspeitas. Os miniprobos de alta resolução, operam com frequências altas entre 15 e 30MHz, o que permite dividir a parede do trato gastrointestinal em sete ou nove camadas, favorecendo avaliação precisa do grau de invasão vertical da neoplasia.

Buskens *et al.*¹⁵ analisaram a acurácia da ecoendoscopia no estadiamento de 77 pacientes com neoplasia precoce de esôfago submetidos à esofagectomia. A análise histológica da peça cirúrgica constituiu o padrão-ouro. Os autores observaram que a ecoendoscopia demonstrou corretamente a ausência de linfonodos em 93% dos casos. O valor preditivo negativo da ecoendoscopia para detectar a ausência de invasão submucosa foi 95%.

Para maximizar a acurácia da ecoendoscopia no CCE de esôfago, os autores recomendam combinar o uso de miniprobe de alta frequência para o estágio T e ecoendoscópios dedicados para rastreamento linfonodal. A presença de linfonodos metastáticos sugere que a lesão neoplásica não seja curável apenas com a ressecção local. O principal fator limitante da ecoendoscopia em pacientes com neoplasia esofagiana precoce consiste no superestadiamento provocado por reação desmoplásica ou inflamatória subjacente à neoplasia, fator que pode resultar no encaminhamento incorreto do paciente para outras formas de tratamento, que não o endoscópico.

A inexistência de sinais definitivos de invasão neoplásica da camada submucosa e de linfonodomegalias malignas fundamenta a indicação da ressecção endoscópica. A conduta final será ditada pela análise de histologia sistematizada do espécime ressecado. Caso esta avaliação identifique invasão de M3 ou SM, invasão linfovascular ou comprometimento da margem profunda de ressecção pelo tumor, o tratamento deve ser redirecionado (quimioterapia e radioterapia ou cirurgia).

Considerando que a avaliação histológica será o fator decisivo para definição da conduta final, todo esforço deve ser feito para se produzir um espécime de qualidade e evitar que a neoplasia esofagiana seja fragmentada, como ocorre na mucosectomia *piece-meal*, pois este método prejudica análise adequada das margens e caracterização de ressecção endoscópica como R0 (remoção completa da neoplasia).

Indicações para Tratamento Endoscópico de Neoplasia Esofagiana Superficial

Os critérios classicamente aceitos para se indicar a ressecção endoscópica para tratamento da neoplasia esofagiana superficial¹³ incluem acometimento em profundidade restrito às camadas M1 e M2 (epitélio e lâmina própria); extensão longitudinal máxima de 3cm e extensão lateral inferior a 3/4 da circunferência; limite de quatro lesões.

Com o aperfeiçoamento das técnicas de ressecção endoscópica, em particular após o surgimento da DES, estes critérios tendem a se ampliar, aceitando-se o tratamento endoscópico de lesões maiores que 3cm, que ocupem toda a circunferência esofagiana e sem limite quanto ao número de lesões, desde que sejam intramucosas.

As modalidades de tratamento endoscópico da neoplasia esofagiana incluem as técnicas de ressecção (mucosectomia ou DES) e as técnicas de ablação. Os mé-

todos de ablação incluem a terapia fotodinâmica, coagulação com plasma de argônio, YAG-laser, eletrocoagulação multipolar e, mais recentemente, ablação por radiofrequência. As modalidades ablativas impossibilitam a análise histopatológica da lesão neoplásica erradicada, informação crucial para definir se a intervenção endoscópica foi curativa. Portanto, os métodos ablativos não devem ser indicados para o tratamento endoscópico do CCE de esôfago. Nesta revisão abordaremos, em detalhes, o papel da mucosectomia e da DES no manejo da neoplasia esofagiana superficial.

Princípios Técnicos da Mucosectomia Endoscópica

A parede do trato gastrointestinal é composta de dois componentes principais: mucosa e muscular própria. Estes elementos estão unidos por uma camada de tecido conectivo frouxo (submucosa). A parede do esôfago possui espessura entre 3,5 e 4mm. Portanto, ao se ressecar uma lesão neoplásica superficial existe o risco de apreensão inadvertida da muscular própria e consequente perfuração visceral.

Para prevenir a perfuração é necessário injetar fluidos na camada submucosa para elevação da lesão-alvo e afastamento da muscular própria. A solução mais frequentemente utilizada é a solução salina a 0,9%. Entretanto a solução salina dissipa-se rapidamente, o que dificulta a remoção de lesões maiores que 1cm. Para estes casos tem sido desenvolvidas soluções viscosas que promovem o efeito da "bolha" por período prolongado¹⁶. As soluções viscosas mais empregadas são o hialuronato de sódio, o glicerol e a hidroxipropilmetilcelulose¹⁶. A elevação completa da lesão neoplásica após infiltração da submucosa praticamente assegura que não existe invasão de planos profundos pela neoplasia. Após injeção de volume suficiente de solução na submucosa a lesão-alvo elevada pode ser apreendida pela alça diatérmica e ressecada com margem de segurança, sendo este procedimento denominado mucosectomia.

Existem variações técnicas descritas na mucosectomia: injeção e laçamento; injeção, apreensão e levantamento da lesão com pinça e laçamento (*strip biopsy*); mucosectomia com auxílio de cap e sucção; mucosectomia após aplicação de bandas elásticas. A mucosectomia com o auxílio do cap é o método mais recomendado para aplicação no esôfago^{13,17}.

Resultados da Mucosectomia no Esôfago

Os resultados mais consistentes acerca do emprego da mucosectomia em neoplasias do esôfago são provenientes da experiência japonesa. Inoue¹⁷ publicou uma série de 142 pacientes com câncer esofagiano precoce, submetidos à mucosectomia, com acompanhamento tardio de nove anos. Quando todos os critérios de seleção foram respeitados não ocorreu nenhum caso de recidiva local ou metástases. A taxa de sobrevida em

cinco anos foi 95% e não ocorreu óbito relacionado ao câncer.

Endo *et al.*¹⁸ reportaram os resultados da mucosectomia no câncer intramucoso de esôfago menor que 2cm e ocupando menos que um terço da circunferência. A taxa de sobrevida em cinco anos foi 100%, recidiva ocorreu em 7% e foi conduzida com retratamento local. Yoshida *et al.*¹⁹ não observaram diferença na taxa de sobrevida, em cinco anos, em pacientes com neoplasia de esôfago com acometimento de M1 e M2 tratados por mucosectomia (86%) ou por esofagectomia (83,2%).

A eficácia da mucosectomia endoscópica quando todos os critérios são respeitados para tratamento curativo já está bem demonstrada, não havendo benefício para a esofagectomia neste subgrupo¹⁹. Contudo, mesmo quando alguns critérios são violados, alguns autores têm proposto tratamentos alternativos à ressecção cirúrgica. Shimizu *et al.*²⁰ relataram uma série de 16 pacientes submetidos à mucosectomia endoscópica em lesões que apresentavam invasão da muscularis mucosa e submucosa e que se recusaram a submeter-se à esofagectomia. Estes pacientes receberam radioterapia e quimioterapia adjuvante após a mucosectomia. O autor comparou a evolução destes pacientes com outros 39 indivíduos com CCE precoce submetidos à esofagectomia. Nenhum paciente do grupo mucosectomia e quimioradioterapia apresentou metástases ou recorrência tumoral. A sobrevida em cinco anos do grupo tratado endoscopicamente foi 100% e dos pacientes operados, 87,5%. Embora não tenha sido um estudo randomizado e controlado, estes achados sugerem que, mesmo quando os critérios curativos de ressecção endoscópica estão incompletos, a complementação terapêutica com quimioterapia e radioterapia parece ser uma alternativa de igual eficácia à esofagectomia. Atualmente existe um estudo multicêntrico japonês em andamento com o objetivo de avaliar a eficácia terapêutica da ESD associada à quimioradioterapia adjuvante em pacientes com neoplasia M3 ou SM1.

Dissecção Endoscópica de Submucosa

A técnica de DES foi desenvolvida no Japão há cerca de dez anos, com o objetivo de permitir a ressecção em monobloco de lesões neoplásicas de tamanho superior a 2cm²¹⁻²³. As vantagens principais da DES são a produção de espécime adequado para avaliação histológica, e, do ponto de vista clínico, a obtenção de uma ressecção local de maior potencial curativo e menor taxa de recorrência²⁴. Esta técnica foi inicialmente projetada para aplicação no estômago. O seu emprego no esôfago se deu de forma mais lenta, por tratar-se de procedimento de maior complexidade e de execução técnica mais difícil se comparado ao estômago. O refinamento e padronização da técnica de DES, assim como, o desenvolvimento de novos acessórios, tem possibilitado difundir a aplicação desta modalidade no manejo do CCE de esôfago. O incremento da detecção da neoplasia em estágio precoce pela endoscopia,

associada à morbimortalidade da esofagectomia, constituem-se fatores estimulantes para o aprimoramento das intervenções terapêuticas endoluminais que permitam preservar o órgão e a qualidade de vida dos pacientes. Atualmente a DES constitui o método de eleição para o tratamento da neoplasia esofagiana precoce no Japão, e este procedimento vem sendo incorporado no Brasil e em outros países ocidentais.

Equipamentos e Acessórios

Para realização de DES recomendam-se os seguintes equipamentos: Endoscópio de alta resolução e magnificação para delimitação das margens de ressecção e com canal específico de irrigação de água (função *waterjet*). Canal de trabalho terapêutico é desejável. Endoscópio de duplo canal não é recomendado; Bomba de infusão de água com regulagem de pressão; Insuflador de CO₂, sobretudo para DES de esôfago e de cólon; Unidade eletrocirúrgica especializada para uso em endoscopia. Atualmente os únicos modelos validados para uso em DES são os cauterios ERBE (ICC 200, VIO 200 e VIO 300), que possuem modo de corte pulsado *endocut*, além dos softwares *dry-cut*, *soft coagulation*, *forced coagulation*, *spray coagulation* e *swift coagulation*. Todo operador disposto a realizar DES deve conhecer profundamente as propriedades eletrocirúrgicas e os parâmetros indicados para cada etapa do procedimento.

Dentre os acessórios utilizados para DES, existe uma série de produtos desenvolvidos por especialistas japoneses, destacando-se: Estiletes: *Flush-Knife (straight e ball-tipped)*, *IT-Knife*, *Hook-Knife*, *Flex-Knife*, *Dual-Knife*, *Híbrido-Knife*, *Safe-Knife* e *Swan-Blade*; Cateteres para injeção submucosa de 25 Gauge; Hemostasia: Pinças de biópsia a quente (*hot biopsy*) ou fórceps de coagulação; Endoclipes descartáveis para manejo de perfurações; Dispositivos plásticos de fixação na ponta dos endoscópios (*caps*); Pinças de corpo estranho e alças com rede para recuperação do espécime; Overtube com válvula de controle de escape de ar; Soluções para injeção submucosa: hialuronato de sódio a 0,4%), hidroxipropilmetilcelulose a 0,4%, manitol a 20%, solução salina a 0,9%.

Técnicas de Dissecção Endoscópica de Submucosa

Todo paciente deve ser submetido à avaliação pré-operatória e de risco cirúrgico, recordando que a maioria dos pacientes com CCE de esôfago são consumidores de álcool e tabaco. O tratamento deve ser feito em regime de internação hospitalar. No Japão, os procedimentos são realizados rotineiramente sob sedação. Porém, para os iniciantes na técnica, ou quando o tempo estimado de execução for superior a duas horas, recomenda-se o concurso de anesthesiologista e emprego de anestesia geral com entubação orotraqueal²⁵. Monitoração cardiopulmonar e oximetria de pulso são mandatórios em todos os casos, assim como, uso de sonda vesical de demora em procedi-

mentos prolongados. Apesar de não existirem evidências científicas que fundamentem o uso de antibioprofilaxia para DES de esôfago, esta prática é amplamente difundida em centros japoneses. Na Universidade de Kobe recomenda-se o emprego de cefalosporinas de segunda geração por via endovenosa durante três dias.

Existem diversas estratégias técnicas para DES. Nesta revisão descreveremos resumidamente a técnica proposta por um dos autores (TT), desenvolvido na Universidade de Kobe e previamente descrita²⁶⁻²⁹ (Figuras 3 a 8).



Figura 3 – Lesão plana de esôfago lugol-negativa tipo 0IIB.

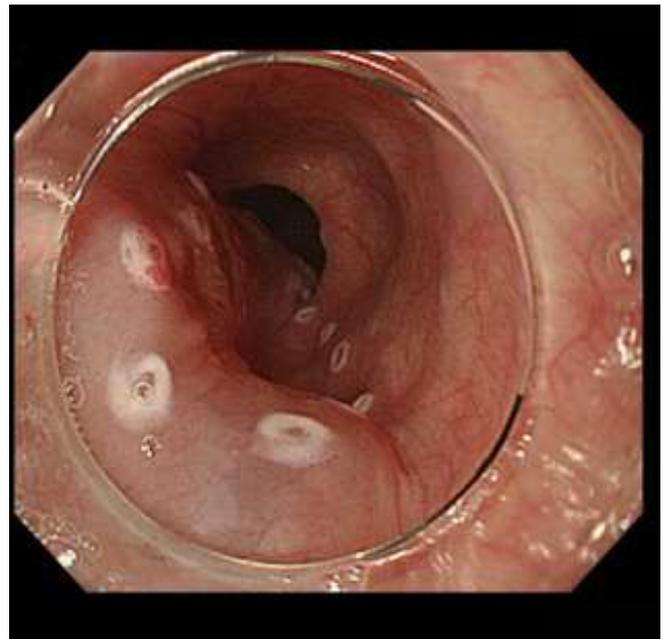


Figura 4 – Injeção submucosa mostra elevação completa da lesão. Observe as marcas para delimitar o sítio de ressecção.

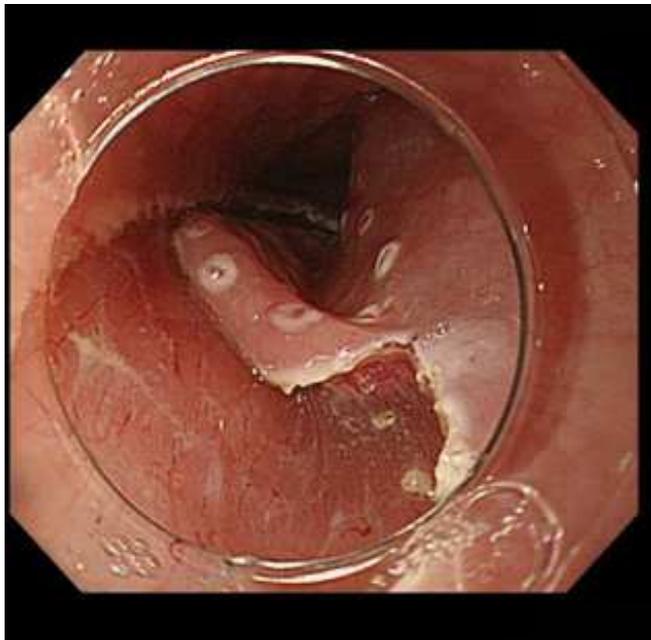


Figura 5 – Incisão semicircular da mucosa com formato em “C”, com abertura das margens proximale distal e margem lateral esquerda.

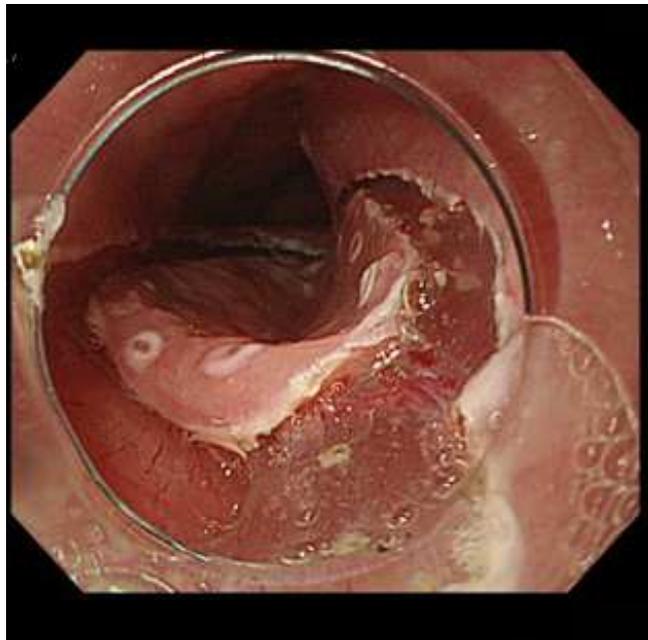


Figura 7 – Incisão mucosa da margem lateral direita.

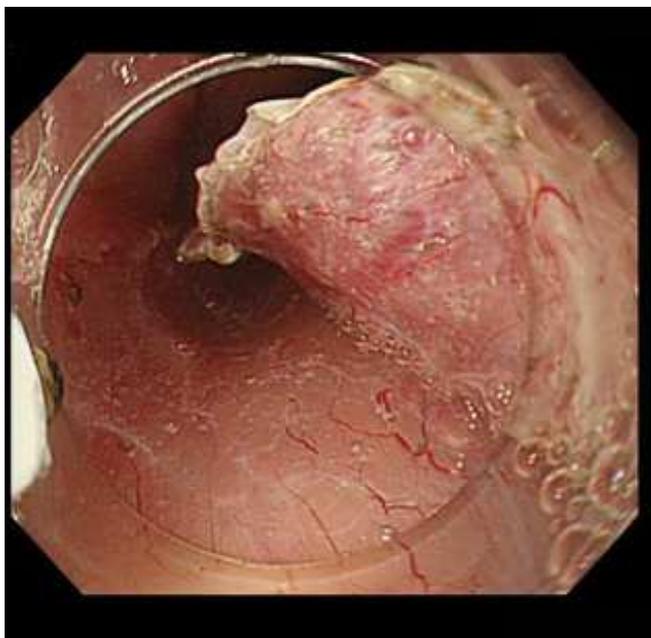


Figura 6 – Dissecção da camadasubmucosa no sentido oral-anal da incisão para o centro da lesão criando um retalho.



Figura 8 – Produto de ressecção endoscópica fixado em placa de borracha para estudo histológico. Observe que toda a lesão não-corada bem como as marcas estão incluídas no espécime. Histologia confirmou carcinoma de células escamosas bem diferenciado restrito à lâmina própria (M2), com margens livres de neoplasia e sem invasão vascular ou linfática.

Inicialmente deve ser inspecionada minuciosamente a extensão da lesão utilizando endoscópios com magnificação óptica e cromoscopia digital, contendo em sua extremidade distal um dispositivo plástico acoplado e fixado (*cap*) com 4mm de comprimento.

Em seguida deve se proceder à cromoscopia com lugol a 0,8%, para delimitação preciso dos limites da lesão. No esôfago o procedimento é realizado com estilete curto de 1,5mm de comprimento com ponta arredondada, idealizado por um dos autores (TT), e que permite realizar

todos os passos da DES: marcação, incisão, dissecção submucosa, injeção simultânea de solução salina e hemostasia dos vasos sanguíneos (Flush-knife Ball-tipped 1.5)²⁷. Recomenda-se empregar a unidade eletrocirúrgica VIO 200D ou 300D (ERBE).

A tabela 1 demonstra os parâmetros cirúrgicos de eletrocautério utilizados para DES de esôfago na Universidade de Kobe. Após a cromoscopia, procede-se à marcação dos limites de ressecção com Flush-Knife (FK), respeitando-se margens mínimas de 2mm a 5mm (parâmetros: Coagulação *Soft*, Efeito 5, 100 Watts). As margens proximal e distal no esôfago devem ser amplas (5mm), enquanto as margens laterais podem ser mais conservadoras (2mm), para minimizar o risco de estenose esofagiana secundário à ressecções circunferenciais. Procede-se a injeção submucosa com cateteres injetores de 25 Gauge.

Realiza-se uma primeira bolha submucosa com solução salina a 0.9% e em seguida injeta-se solução viscosa de hialuronato de sódio que mantém uma elevação submucosa mais prolongada. A injeção submucosa deve ser iniciada na margem proximal (oral) da lesão, prosseguindo-se em injeções sucessivas de 1ml a 3ml ao longo de uma das margens laterais (esquerda ou direita) e, finalmente, na margem distal (anal), devendo ser observada uma elevação satisfatória da lesão (*lifting-sign*).

Devem ser evitadas injeções transfixando o centro da lesão neoplásica para minimizar o risco de implante tumoral na muscular própria. Procede-se à incisão da mucosa com FK (Endocut I, Efeito 4, duração de corte 2, intervalo de corte 3). A incisão segue a seguinte sequência: margem anal – incisão transversal; margem lateral – incisão longitudinal; margem oral – incisão transversal, formando uma configuração em “C”. Procede-se à dissecação da camada submucosa com FK no sentido oral-anal (Coagulação *Forced* Efeito 2, 40 Watts), criando-se um retalho a partir da incisão lateral em direção ao centro da lesão, sempre precedendo à aplicação de corrente elétrica, novas injeções de solução salina na submucosa pelo FK.

A dissecação deve ser realizada na camada submucosa profunda, entre a muscular própria e a trama vascular submucosa do esôfago, para que seja mais eficiente e aperfeiçoe o controle vascular. A perfeita hemostasia dos vasos submucosos é fundamental para um procedimento seguro e com campo de visão exangue, conforme previamente descrito^{28,29}. Os vasos perfurantes do esôfago devem ser identificados e isolados, e hemostasia realizada com FK com aplicação de coagulação *Soft* Efeito 5, 100 Watts por três a cinco segundos, de cada lado do vaso, seguido da secção do vaso com coagulação forçada. Caso a manobra hemostática com FK não seja eficaz, deve-se

proceder à hemostasia com pinça fórceps (*coag grasper*, Olympus Co. Japão). Após a dissecação de 70% a 80% da lesão, desde sua margem oral até a margem anal, deve-se proceder à injeção submucosa de hialuronato de sódio na margem lateral ainda não abordada. Procede-se então à incisão longitudinal da mucosa na margem lateral no sentido oral-anal. A dissecação submucosa é finalizada a partir do retalho criado previamente, utilizando-se o *cap* para exposição do espaço submucoso. O movimento do FK deve ser sempre paralelo ao eixo da parede esofagiana, jamais perpendicular à muscular própria.

Finalizada a ressecção, o espécime deve ser recuperado com pinça de corpo estranho, tomando-se o cuidado de apreender o espécime pela sua face submucosa, a fim de não danificar a mucosa. O sítio de ressecção deve ser cuidadosamente examinado, vasos protuberantes coagulados com pinça forceps e lacerações da camada muscular própria devem ser aproximadas por cliques. Caso o sítio final de ressecção apresente extensão superior a 75% da circunferência, recomenda-se a injeção de 4ml de acetato de triancinolona 10mg/ml, através de cateter injetor, efetuando-se cerca de 20 punções com alquotas de 0,2ml por punção, dirigidas tanto para a borda como para o centro do sítio de ressecção e aplicadas delicadamente de modo a atingir a superfície da camada muscular própria. Esta medida tem o objetivo de minimizar o risco de estenose esofagiana.

Em estudo comparativo publicado recentemente com 41 pacientes com ressecções esofagianas circunferenciais, distribuídos em dois grupos (com e sem injeção de triancinolona), o grupo tratado apresentou 19% de estenose esofagiana contra 75% observado no grupo controle³⁰. Em Kobe, as injeções de triancinolona são repetidas com sete e 14 dias. Recentemente tem sido proposto a administração de corticoides por via oral para prevenção da estenose esofagiana com dose inicial de 30mg de prednisolona, iniciada no terceiro dia pós-operatório, sendo o tratamento mantido por oito semanas, com resultados preliminares promissores³¹.

Recuperação e Preparo do Espécime

Esta é uma etapa fundamental frequentemente negligenciada pelos endoscopistas ocidentais e realizada de forma sistemática pelos japoneses. O espécime recuperado deve ser estendido e fixado com agulhas em placa de isopor ou de borracha e acondicionado em solução de

Tabela 1 - Parâmetros recomendados pela Universidade de Kobe para dissecação endoscópica de submucosa no esôfago utilizando Flush Knife Ball-Tipped em unidade eletrocirúrgica VIO (ERBE).

Marcação	Soft Coag	Eff. 5, 100 W
Incisão da Mucosa	Endocut I	Eff. 4, Dur 2 Int 3
Dissecação da Submucosa	Forced CoagSwift Coag*	Eff. 2, 40 WEff. 1, 100 W
Hemostasia	Soft Coag	Eff. 5, 100 W

*Utilizar swift coag em caso de fibrose.

formalina. O patologista deve cortar o espécime em fragmentos paralelos de 2mm de largura, e avaliá-lo conforme a Classificação de Viena¹², informando o grau de diferenciação do tumor, profundidade de invasão e se a ressecção foi completa. Devem ser estudadas as margens proximal, distal, lateral e vertical. Em peças cirúrgicas que contenham a mucosa, submucosa, muscular própria e adventícia, a análise semiquantitativa da profundidade de invasão submucosa é confiável, pois se consegue dividir a submucosa em três segmentos de igual espessura (Sm1, Sm2 e Sm3).

Em peças de ressecção endoscópica, nem sempre a submucosa está completa e esta distinção é menos confiável. Nestes casos adota-se a medida micrométrica quantitativa em micron (µ) da invasão submucosa a partir da última camada de muscularis mucosa, estabelecendo-se um ponto de corte a partir do qual se considera maior risco de metástase linfonodal (SM2), que no esôfago situa-se abaixo de 200µ¹¹.

Resultados da DES na Neoplasia de Esôfago

Existem poucas séries publicadas na literatura sobre o emprego da DES em neoplasias de esôfago e o resumo dos resultados das principais publicações encontra-se descrito na tabela 2. Somente cinco anos após o surgimento da DES no estômago, surgiram as primeiras experiências com o uso da ESD no esôfago e no cólon. Toyonaga *et al.* estão entre os primeiros a reportar a aplicação da DES em tumores de esôfago em 2005²⁶. Os autores relataram 20 pacientes portadores de CCE de esôfago, que foram submetidos a ESD com FK, obtendo-se ressecção em bloco e com margens livres em 100% dos casos, com diâmetro médio do espécime de 47mm, em tempo médio de 65 minutos. Nesta série ocorreu apenas uma complicação que foi enfisema mediastinal, conduzido clinicamente. Fujishiro *et al.*²⁴ apresentaram resultados semelhantes em 43 pacientes, obtendo-se 100% de ressecção em bloco, porém, em 22% dos casos, a ressecção endoscópica

não foi curativa devido a comprometimento das margens. Ocorreram quatro casos de perfuração tratados conservadoramente. Ishihara *et al.*³⁴ publicaram uma análise comparativa dos resultados da DES em relação à mucosectomia em pacientes com neoplasia esofágica menor de 20mm. As taxas de ressecção em bloco e de ressecção curativa da DES (100% e 97%) foram superiores às técnicas de mucosectomia com cap (87% e 71%) e por *strip biopsy* (71% e 46%). Não houve diferenças quanto à ocorrência de complicações entre as três técnicas, sinalizando que, quando o endoscopista é suficientemente treinado, a taxa de complicações da DES é semelhante à da mucosectomia.

Apenas recentemente surgiram as primeiras experiências com DES para neoplasia de esôfago em países europeus³³ e no Brasil³⁴ (Tabela 2). Em nossa Instituição em Belo Horizonte os procedimentos de DES no esôfago começaram a ser realizados em 2009, a partir de treinamento obtido pelos membros do serviço em centros de referência na Ásia. Até o presente momento foram realizadas 25 DES para neoplasias de esôfago no Instituto Alfa de Gastroenterologia, alcançando-se taxas de ressecção em bloco de 92% e taxa de ressecção curativa de 80%, compatíveis com os resultados da literatura mundial^{24,33,35,36}. Ocorreram duas complicações nesta série, um paciente com enfisema subcutâneo e mediastinal tratado de forma conservadora e uma perfuração esofágica tratado por aplicação de cliques e manejo clínico. Houve dois casos de recidiva local (8%) no período de acompanhamento que variou de três meses a três anos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DES é uma realidade na Ásia e considerada a terapêutica de eleição do CCE precoce de esôfago. A experiência ainda é insuficiente para concluirmos se será factível a aplicação da DES para tratamento da neoplasia esofágica superficial em larga escala em centros ociden-

Tabela 2 - Resultados da dissecação endoscópica de submucosa na neoplasia superficial de esôfago.

Autor, ano (Ref.)	Número de casos	Dispositivo principal	Taxa de ressecção em bloco	Taxa de ressecção curativa	Complicações agudas
Toyonaga, 2005 (26)	20	Flush-Knife	100%	100%	EM: 5%
Fujishiro, 2006 (24)	43	Flex-Knife	100%	78%	Perf. – 6,9%
Ishihara, 2008 (32)	31	Hook-Knife	100%	97%	Perf. – 3,3%
Repici 2010 (35)	20	Hook-Knife	90%	90%	EM – 10%
Ishi 2010 (37)	35	Flex-Knife	100%	89%	0%
Lee, 2012 (38)	22	IT-Knife 2	97.8%	77.3%	EM – 4,5% Perf – 4,5% Hemor – 4,5%

Ref. – referência, EM – enfisema mediastinal, Perf. – perfuração, Hemor – hemorragia

tais, tal como ocorre de forma rotineira nos dias atuais no Japão e na Coreia do Sul. No Brasil e na América Latina, o maior desafio continua sendo promover o diagnóstico precoce da neoplasia esofágica através da capacitação dos endoscopistas e da instituição de programas de rastreamento em pacientes de alto risco. Adicionalmente é fundamental

formar centros de referência com recursos humanos especializados e treinados, apoiados por infraestrutura completa, para que possa ocorrer expansão da DES nestes países, com benefícios evidentes na qualidade de vida e redução da morbimortalidade dos pacientes com CCE de esôfago.

A B S T R A C T

Esophageal squamous cell cancer (ESCC) has a dismal prognosis mainly because its recognition in Western countries usually occurs in late stages, when the possibilities of cure are minimal. However, in recent years, several advances have been observed in the management of ESCC, such as the identification of high-risk patients, the use of high-resolution endoscopy and lugol chromoscopy favoring the diagnosis of early stage ESCC, and the development of endoluminal techniques of en-block tumor resection, namely endoscopic submucosal dissection (ESD). These factors have enabled the application of endoscopic minimally invasive curative interventions in selected patients with superficial ESCC. This review article, designed by a multicenter international group, has the primary objective to provide a comprehensive overview of the most important recent advances in the management of ESCC. Secondly it intends to provide a detailed and practical description of the technical approach to ESD in order to facilitate the dissemination of this concept and the incorporation of this new technologies in Brazil and in Latin-America.

Key words: Carcinoma. Carcinoma, squamous cell. Esophagus. Prognosis. Therapeutics.

REFERÊNCIAS

1. Blot WJ. Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol.* 1994;21(4):403-10.
2. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2003;51(1 Pt 1):3-30.
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ. 2011. [acessado em 2012 Fev 12]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?id=5>
4. Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, Maruyama K, Okuyama K, Takahashi H, et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer.* 1995;76(6):928-34.
5. Fagundes RB, de Barros SG, Pütten AC, Mello ES, Wagner M, Bassi LA, et al. Occult dysplasia is disclosed by Lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy.* 1999;31(4):281-5.
6. Moreira EF, Carvalho SD, Coelho JCCGP. Cromoscopia com lugol na detecção do câncer de esôfago. Projeto Diretrizes (SOBED) [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2008. Disponível em: http://www.sobed.org.br/web/arquivos_antigos/pdf/diretrizes/Cromoscopia.pdf
7. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(4):570-80
8. Dubuc J, Legoux J, Winnock M, Seyrig J, Barbier J, Barrioz T, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy.* 2006;38(7):690-5.
9. Shimizu Y, Omori T, Yokoyama A, Yoshida T, Hirota J, Ono Y, et al. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: high-grade intra-epithelial neoplasia turns pink within a few minutes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(4):546-50.
10. Ishihara R, Yamada T, Iishi H, Kato M, Yamamoto S, Yamamoto S, et al. Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(2):213-8.
11. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6 Suppl):S3-43.
12. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borcharf F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* 2000;47(2):251-5.
13. Inoue H, Fukami N, Yoshida T, Kudo SE. Endoscopic mucosal resection for esophageal and gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(4):382-8.
14. Choi JY, Park YS, Jung HY, Ahn JY, Kim MY, Lee JH, et al. Feasibility of endoscopic resection in superficial esophageal squamous carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(5):881-9, 889.e1-2.
15. Buskens CJ, Westterterp M, Lagarde SM, Bergman JJ, ten Kate FJ, van Lanschot JJ. Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(5):703-10.
16. Arantes V, Albuquerque W, Benfca E, Duarte DL, Lima D, Vilela S, et al. Submucosal injection of 0.4% hydroxypropyl methylcellulose facilitates endoscopic mucosal resection of early gastrointestinal tumors. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(9):615-9.
17. Inoue H. Endoscopic mucosal resection for esophageal and gastric mucosal cancers. *Can J Gastroenterol.* 1998;12(5):355-9.
18. Endo M, Takeshita K, Inoue H. Endoscopic mucosal resection of esophageal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1995;22(2):192-5.
19. Yoshida M, Hanashi T, Momma K, Yamada Y, Sakaki N, Koike M, et al. Endoscopic mucosal resection for radical treatment of esophageal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995;22(7):847-54.
20. Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J, Nakagawa S, Tsukagoshi H, Fujita M, et al. EMR combined with chemoradiotherapy: a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(2):199-204.
21. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut.* 2001;48:225-9.
22. Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtu A, Tajiri H, Yoshida S. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy.* 2001;33(3):221-6.
23. Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, Satoh K, Kaneko Y, Ido K, et al. Success rate of curative endoscopic mucosal resection with

- circumferential mucosal incision assisted by submucosal injection of sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(4):507-12.
24. Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, et al. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(6):688-94.
25. Fujishiro M, Kodashima S, Goto O, Ono S, Niimi K, Yamamichi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell neoplasms. *Dig Endosc.* 2009;21(2):109-15.
26. Toyonaga T, Nishino E, Hirooka T, Dozaiku R, Sugiyama T, Iwata Y, et al. Use of short needle knife for esophageal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 2005;17(3):246-52.
27. Toyonaga T, Man-I M, Fujita T, Nishino E, Ono W, Morita Y, et al. The performance of a novel ball-tipped Flush knife for endoscopic submucosal dissection: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(7):908-15.
28. Toyonaga T, Nishino E, Hirooka T, Ueda C, Noda K. Intraoperative bleeding in endoscopic submucosal dissection in the stomach and strategy for prevention and treatment. *Dig Endosc.* 2006;18(Suppl s1):S123-7.
29. Toyonaga T, Nishino E, Dozaiku T, Ueda C, Hirooka T. Management to prevent bleeding during endoscopic submucosal dissection using the flush knife for gastric tumors. *Dig Endosc.* 2007;19(Suppl s1):S14-8.
30. Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(6):1389-93.
31. Isomoto H, Yamaguchi N, Nakayama T, Hayashi T, Nishiyama H, Ohnita K, et al. Management of esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:46.
32. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(6):1066-72.
33. Repici A, Hassan C, Carlino A, Pagano N, Zullo A, Rando G, et al. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(4):715-21.
34. Chaves DM, Maluf Filho F, de Moura EG, Santos ME, Arrais LR, Kawaguti F, et al. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of early esophageal and gastric cancer—initial experience of a western center. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(4):377-82.
35. Ishii N, Horiki N, Itoh T, Uemura M, Maryama M, Suzuki S, et al. Endoscopic submucosal dissection with a combination of small-caliber-tip transparent hood and flex knife is a safe and effective treatment for superficial esophageal neoplasias. *Surg Endosc.* 2010;24(2):335-42.
36. Lee CT, Chang CY, Tai CM, Wang WL, Tseng CH, Hwang JC, et al. Endoscopic submucosal dissection for early esophageal neoplasia: a single center experience in South Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(3):132-9.

Recebido em 06/04/2012

Aceito para publicação em 20/06/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Arantes V, Piñeros EAF, Yoshimura K, Toyonaga T. Avanços na abordagem do carcinoma precoce de esôfago. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Vitor Arantes

E-mail: arantesvitor@hotmail.com

Ressecção de metastases hepáticas em dois estágios e reconstrução da veia cava suprarrenal

Two-stage hepatectomy for hepatic metastasis and supra renal vena cava reconstruction

João EDUARDO NICOLUZZI, TCBC-PR¹

R E S U M O

A hepatectomia em duas etapas utiliza a capacidade de regeneração do fígado, após uma primeira hepatectomia não curativa, para permitir uma segunda ressecção. Neste artigo relatamos os aspectos técnicos do manejo de uma doente de 37 anos de idade, com metastases colorretais sincrônicas, onde uma única hepatectomia não era suficiente para remover todas as lesões, mesmo em combinação com quimioterapia, embolização portal ou radiofrequência. Porém as metastases poderiam ser removidas por duas ressecções sequenciais.

Descritores: Fígado. Neoplasia hepática. Metástase neoplásica. Hepatectomia. Veias cavas.

INTRODUÇÃO

A ressecção hepática é o único tratamento potencialmente curativo para metastases hepáticas. Tumores hepáticos não tratados são fatais, com sobrevida normalmente de poucos meses¹. Mesmo com os melhores esquemas, a resposta tumoral à quimioterapia é limitada, raramente completa, sendo relatada sobrevida curta para os tumores hepáticos mais comuns. Diferentes esforços têm sido feitos, portanto, para atingir a ressecabilidade dos tumores de fígado. Entre estes esforços incluem-se a quimioterapia neoadjuvante para redução de massa tumoral², hepatectomia em duas etapas³, re-hepatectomia⁴, embolização portal para hipertrofia do fígado remanescente⁵ e terapias ablativas locais.

A ressecção hepática em duas etapas para metastases hepáticas bilaterais, ainda é um método pouco difundido no ambiente cirúrgico. Da mesma forma tumores invadindo a veia cava, ou em íntimo contato com a mesma, até pouco tempo eram contraindicações à hepatectomia. Graças a adventos como a exclusão vascular do fígado, assim como, materiais protéticos para substituição do vaso, ampliaram-se as possibilidades operatórias.

A escassez de relatos, na literatura nacional, sobre a hepatectomia em dois tempos nos estimulou a elaboração destes comentários técnicos sobre o tratamento cirúrgico desta doença.

QUADRO CLÍNICO

Paciente IMQ, 37 anos de idade, feminina, descobriu há seis meses, 23 metastases bilaterais (Figura 1) sincrônicas a tumor da transição colorretal. Manejada em outro Serviço com quimioterapia sistêmica exclusiva, esquema mFOLFOX6, considerada inoperável e paliativa. Reavaliada, então, em nosso Serviço, observou-se diminuição dos tumores hepáticos à quimioterapia nos exames de acompanhamento. Quanto à intenção de associação de droga biológica ao esquema quimioterápico, paciente K-ras mutado, decidiu-se, então, mantê-la em esquema de FOLFOX isolado, sem outras associações. Em exame de estadiamento por PET-CT ausência de outras lesões fora do fígado. Na volumetria hepática por tomografia abdominal, segmentos II e III de pequeno volume correspondendo junto com o IV a somente 11% do total do fígado, e, ainda assim, contendo doença tumoral.

TRATAMENTO: ASPECTOS TÉCNICOS

Decidiu-se primeiro por remover as lesões dos segmentos II-III e IV que fossem possíveis por enucleação, associado à ressecção curativa do tumor colorretal, para, em segundo tempo, aumentar artificialmente o tamanho destes segmentos com embolização contralateral do ramo portal direito. Feita, então, no primeiro tempo, a ressecção

Trabalho realizado no Serviço de Transplante Hepático e Cirurgia Oncológica Abdominal da Santa Casa de Curitiba - Paraná. PUC-PR-BR.
1. Professor Adjunto de Cirurgia PUC-PR.

do cancer colorretal com 18 linfonodos dissecados, classificado como Astler-Coller C2 e todas as lesões hepáticas do fígado esquerdo removidas por enucleação. Após alta no sétimo dia de pós-operatório (PO), foi feita a embolização portal direita percutânea (Figura 2) e mantida em quimioterapia esquema FOLFOX até atingir hipertrofia necessária.

Quatro meses para fígado esquerdo atingir o tamanho necessário, 40% do total, foi feito novo exame de PET-CT sem evolução fora do fígado. Feita hepatectomia direita com exclusão total do fígado e ressecção de parte da cava retro-hepática por mais ou menos 6cm, pela mesma estar intimamente aderida à face posterior do segmento V-VI. Pós-operatório de oito dias com drenagem percutânea de abscesso intra-abdominal no 28º PO.

A paciente ficou livre de quimioterapia por dois anos, em esquema atual quimioterápico com FOLFIRI e Bevacizumab por apresentar nova recidiva óssea limitada, assim como, em gânglio interaórtico-caval.

No nosso país ainda são pouco difundidas opções terapêuticas, como a hepatectomia em duas etapas, sendo que a maior parte destes pacientes ainda são tratados como irressuscáveis e paliativos. Seguramente com os novos recursos terapêuticos, tais como as novas drogas quimioterápicas em esquemas de quimioterapia perioperatória, embolização portal e mesmo técnicas de transplante aplicadas à cirurgia oncológica hepatobiliar, fica claro que um paciente só deve ser considerado como irressuscável, após avaliação repetida por um grupo multidisciplinar composto, pelo menos, por oncologista clínico e cirurgião hepatobiliar.

Seguramente estes recursos modificaram as indicações de hepatectomia, não se restringindo mais ao número de metástases, nem ao tamanho destas. O benefício ficou claro após a publicação do grupo do Hospital Paul Brousse(Paris)³, demonstrando série de doentes, inicialmente irressuscáveis, submetidos à hepatectomia em dois tempos, tiveram sobrevida em cinco anos comparável a pacientes que, já de início, foram considerados ressecáveis.

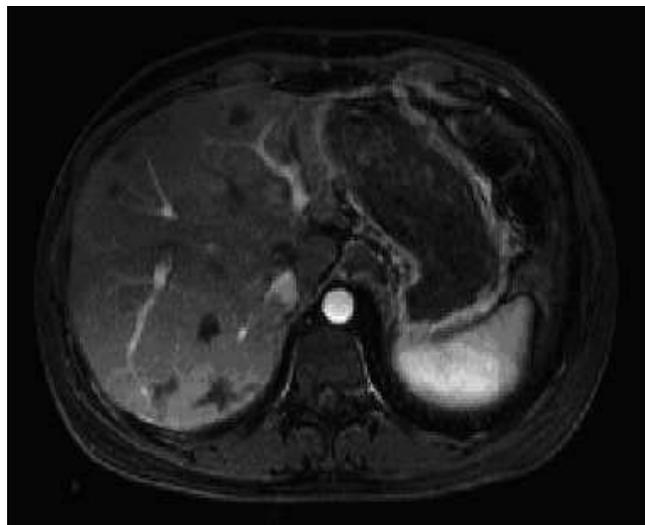


Figura 1 - Corte tomográfico do abdome superior mostrando metástase hepáticas bilaterais.

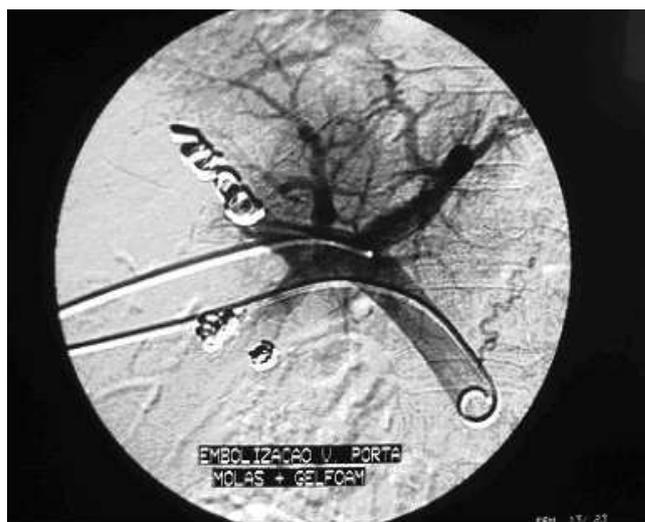


Figura 2 - Embolização percutânea do ramo direito com intuito de hipertrofia hepática contralateral.

A B S T R A C T

Two-stage hepatectomy uses compensatory liver regeneration after a first noncurative hepatectomy to enable a second curative resection. Herein we report the technical aspects of the management of a thirty-seven years-old woman with colorectal metastasis to the liver eligible because single resection could not achieve complete treatment, even in combination with chemotherapy, portal embolization, or radiofrequency, but tumors could be totally removed by two sequential resections.

Key words: Liver. Liver neoplasm. Neoplasm metastasis. Hepatectomy. Venae cavae.

REFERÊNCIAS

1. Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastases. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(4):231-55.
2. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2938-2947.
3. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg.* 2008;248(6):994-1005.

4. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;238(6):871-83; discussion 883-4.
5. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg.* 2000;231(4):480-6.

Recebido em 08/10/2011

Aceito para publicação em 08/12/2011

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Nicoluzzi JE. Ressecção de metástases hepáticas em dois estágios e reconstrução da veia cava suprarrenal. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

João Eduardo Nicoluzzi

E-mail: jenicoluzz@yahoo.com

Avaliação da preceptoria na residência médica em cirurgia geral, no centro cirúrgico, comparação entre um hospital universitário e um hospital não universitário

Assessment of preceptorship in general surgery residency in the operating room, comparison between a teaching hospital and a non teaching hospital

ELIZABETH GOMES SANTOS, TCBC-RJ¹; RAFAEL RODRIGUEZ FERREIRA, TCBC-RJ²; VERA LÚCIA MANNARINO³;
ELIZABETH MENEZES TEIXEIRA LEHER⁴; ROSANE S. GOLDWASSER⁵; GUILHERME PINTO BRAVO NETO, TCBC-RJ

R E S U M O

Objetivo: Avaliar e comparar a preceptoria no programa de residência médica em Cirurgia Geral, no centro cirúrgico, em um hospital universitário e em um hospital não universitário, a partir da ótica dos residentes que ingressaram em 2010 e 2011. **Métodos:** Questionário aplicado aos residentes, modificado de Sarker SK, Vincent C, e Darzi AW e usando-se a escala de Likert para qualificar o item pesquisado sobre as atitudes dos preceptores. A comparação da distribuição das respostas entre os dois hospitais foi analisada pelo teste de χ^2 para tendências. **Resultados:** No hospital universitário foram avaliados 12 preceptores por sete residentes. No hospital não universitário foram 11 preceptores avaliados por 13 residentes. O hospital não universitário apresentou a tendência de resposta discordante e indiferente (DC, D e I) maior que o hospital universitário. Só o resultado de uma pergunta apresentou significância estatística. Não houve diferença significativa na comparação das respostas nas demais perguntas entre os dois hospitais. **Conclusão:** Os hospitais apresentaram preceptoria semelhante.

Descritores: Avaliação. Educação profissionalizante. Internato e Residência. Tutoria. Cirurgia Geral.

INTRODUÇÃO

Na história da educação médica é frequentemente citada a figura de um profissional mais experiente que auxilia na formação dos aprendizes e que é chamado "preceptor"^{1,2}.

A aprendizagem não se faz sozinha. Na opinião de Vygotsky "a aprendizagem é concebida do exterior do sujeito para o interior e é fruto de suas interações com o mundo"^{3,4}. Assim sendo, o preceptor tem a função de propiciar situações para que o aprendiz possa construir seu conhecimento. Sua principal função é agir como facilitador da aquisição do conhecimento, estimulando o aprendiz a fazer suas próprias descobertas⁵. É papel do preceptor fazer de seu aluno um médico curioso que pensa, questiona e chega às suas próprias conclusões, não sendo apenas um receptor de informações. Sua experiência deve ser levada em consideração. Ele deve ser reconhecido como aquele que tem mais experiência, mas não deve ser visto como dono absoluto do conhecimento.

Botti² diz que na literatura médica encontram-se citadas diferentes atribuições para o preceptor, sendo as essenciais: orientar, dar suporte, ensinar e compartilhar

experiências que ajudem o aprendiz a adaptar-se ao exercício de uma profissão que vive em constante mudança. Ampliando-se um pouco os conceitos de Perrenoud⁶ sobre o papel da escola, extendendo-os para os preceptores, podemos dizer que também é papel dos preceptores oferecer aos aprendizes as ferramentas necessárias para dominar a vida e compreender o mundo.

A Residência Médica (RM) é caracterizada por treinamento em serviço. É o cenário onde os processos de ensino-aprendizagem e o de assistência precisam estar em equilíbrio, portanto tão importante quanto o desenvolvimento de habilidades técnicas é o desenvolvimento da prática do comportamento responsável, moldado pela ética e pelo espírito de cooperação que devem nortear a prática médica. Um bom programa de residência, e neste caso em Cirurgia Geral (CG), visa proporcionar uma formação ampla para que, ao término, o futuro cirurgião esteja qualificado ao exercício de sua especialidade como um profissional capaz de oferecer à sociedade um atendimento com o máximo de qualidade e de forma humanizada, desenvolvendo habilidades no domínio afetivo, como aprimoramento de juízos e preceitos morais, requisitos necessários para sua inserção no mercado de trabalho, com total auto-

Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ) e no Hospital Municipal Salgado Filho (HMSF).

1. Mestre em Cirurgia Geral - UFRJ; 2. Cirurgião do Hospital Municipal Salgado Filho - SMS-RJ; 3. Mestre em Medicina - UFRJ; 4. Doutora em Educação, Pesquisadora do NUTES/UFRJ; 5. Aluna do Curso de Doutorado, UFRJ; 6. Professor Adjunto FM-UFRJ.

nomia. No momento atual, no qual a globalização promove uma grande circulação de informações e, em paralelo, há um grande desenvolvimento tecnológico, é preciso que o programa privilegie o desenvolvimento de diversas competências, a fim de que haja integração, na prática, de todos os saberes⁷.

A primeira turma de RM do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ) teve início em meados de 1978, logo após a inauguração do hospital. Até 2011, os residentes têm sido avaliados ao final da residência, como preconiza o Conselho Nacional de Residência Médica (CNRM), principalmente no que diz respeito ao domínio cognitivo⁸. Não houve, até agora, uma avaliação da preceptoría em CG. Isto equivale a afirmar que em nenhum momento se conheceu o ponto de vista dos residentes em relação aos seus preceptores no principal cenário de prática da RMCG, o centro cirúrgico (CC).

Até a Década de 60, os programas de residência se concentravam nos hospitais públicos assistenciais e nos universitários. Com a criação, pelo Ministério da Saúde (MS), do Fator de Incentivo ao Desenvolvimento do Ensino e Pesquisa Universitários, que estabelece um adicional de pagamento às instituições que oferecem programas de ensino, a RM entre eles, houve uma grande difusão do credenciamento de programas de residência em hospitais não universitários, municipais e estaduais, não ligados à escolas médicas⁹. Não temos conhecimento de avaliação da preceptoría feita pelos residentes, nestes hospitais.

MÉTODOS

O Serviço de Cirurgia Geral do HUCFF/UFRJ conta com dois programas de residência médica em Cirurgia Geral credenciados: Cirurgia Geral e Cirurgia Geral – Programa Avançado. O HNU é credenciado somente para CG. A área de interesse do estudo foi os preceptores do Serviço de CG dos dois serviços. No HU há servidores técnico-administrativos (médicos) e docentes da UFRJ, todos com a mesma função: preceptores. No Hospital Não Universitário (HNU) não há nenhum preceptor que seja também docente formal em faculdade de medicina.

Foi aplicado um questionário de resposta fechada, aos residentes dos dois Serviços. Dentre os residentes do primeiro ano (R1) de CG do HU, apenas três participaram da pesquisa. Os outros três encontravam-se em rodízios por especialidades cirúrgicas e, até o momento da pesquisa, não haviam tido contato com os preceptores da CG. Os outros dois são R1 da CG – Programa Avançado. No HNU todos os residentes (R1, e R2 de CG) participaram da pesquisa. O questionário foi modificado de Sarker SK, Vincent C e Darzi AW¹⁰ e usou-se a escala de Likert¹¹ para qualificar o ítem pesquisado sobre as atitudes dos preceptores. O critério de inclusão dos preceptores foi: supervisão direta no CC por mais de seis meses. Um residente

de cada hospital foi responsável pela codificação dos preceptores e esse código só foi conhecido pelos próprios residentes. Foi garantido o anonimato das respostas. Os seguintes itens foram avaliados: 1) Não deixa o residente continuar a operação ao cometer um pequeno erro; 2) Explica o procedimento pelo menos uma vez; 3) Orienta o residente assumindo a posição de cirurgião e não a de auxiliar; 4) Fica concentrado na operação; 5) Demonstra estar sempre com pressa; 6) Exerce pressão sobre o residente para terminar logo a operação; 7) Orienta a operação no campo; 8) Permanece na sala enquanto dura a operação; 9) Supervisiona de maneira agressiva; 10) Discute a evolução do residente e oferece sugestões.

As respostas foram distribuídas da seguinte maneira: a) discordo completamente, b) discordo, c) indiferente, d) concordo, e) concordo completamente.

Para o uso do questionário, partiu-se da premissa que os residentes são os melhores avaliadores das qualidades dos preceptores. Tais questionários são instrumentos efetivos de avaliação, embora passíveis de crítica pelo componente subjetivo e pelo pequeno número de avaliadores.

RESULTADOS

No hospital universitário 12 preceptores foram avaliados por sete residentes. Um dos residentes não respondeu o questionário. No hospital não universitário 11 preceptores foram avaliados por 13 residentes.

Foram excluídas, em ambos os hospitais, as avaliações respondidas com “indiferente” em todos os quesitos, por significar que, o residente que assim respondeu, não havia tido contato com aquele preceptor (pactuação prévia).

Foram obtidas 227 respostas válidas. A análise descritiva foi apresentada sob forma de tabela (Tabela 1) com os dados observados, expressos em percentual (%).

A comparação da distribuição das respostas entre os dois hospitais foi analisada pelo teste de χ^2 para tendências. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

Foi observada uma tendência de descontentamento em relação à preceptoría no HNU por apresentar uma tendência de respostas discordante e indiferente (DC, D e I) maior do que no HU.

Só o resultado de um pergunta, a número quatro, apresentou significância estatística. Não existe diferença significativa, ao nível de 5%, na distribuição das respostas nas demais perguntas entre os dois hospitais.

DISCUSSÃO

A distância que separa um bom preceptor daquele sem a necessária competência para ensinar é muito

Tabela 1 - Distribuição relativa (%) das respostas ao questionário segundo o hospital.

Pergunta	Hospital	Respostas					p valor ^a
		DC	D	I	C	CC	
P1 Não deixa o residente continuar a operação se cometer um pequeno erro	HUCFF	35,4	47,7	7,7	9,2	0,0	0,59
	SF	39,7	39,0	9,2	6,4	5,7	
P2 Explica o procedimento pelo menos uma vez	HUCFF	3,1	10,8	12,3	63,1	10,8	0,22
	SF	3,6	11,4	9,2	46,8	29,1	
P3 Orienta o residente assumindo a posição de cirurgião e não de auxiliar	HUCFF	15,4	46,2	6,2	32,3	0,0	0,87
	SF	26,2	34,8	9,9	18,4	10,6	
P4 Fica concentrado na operação	HUCFF	0,0	1,5	3,1	58,5	36,9	0,010
	SF	4,3	7,8	14,2	38,3	35,5	
P5 Demonstra estar sempre com pressa	HUCFF	30,8	40,0	9,2	15,4	4,6	0,16
	SF	25,5	35,5	12,8	16,3	9,9	
P6 Exerce pressão sobre o residente para terminar logo a operação	HUCFF	30,8	41,5	6,2	18,5	3,1	0,11
	SF	23,4	38,3	12,1	16,3	9,9	
P7 Orienta a operação no campo	HUCFF	1,5	4,6	4,6	60,0	29,2	0,60
	SF	5,7	6,4	6,4	42,6	39,0	
P8 Permanece na sala enquanto dura a operação	HUCFF	3,1	15,4	12,3	44,6	24,6	0,57
	SF	9,9	14,2	9,9	36,2	29,8	
P9 Supervisiona de maneira agressiva	HUCFF	43,1	43,1	9,2	3,1	1,5	0,18
	SF	44,7	31,9	8,5	9,9	5,0	
P10 Discute a evolução do residente e oferece sugestões	HUCFF	4,6	16,9	23,1	38,5	16,9	0,30
	SF	5,0	11,4	23,4	36,2	24,1	

^a teste de χ^2 para tendências.

Questionário modificado de Sudip K. Sarker, Charles Vincent e Ara W. Darzi.

Análise estatística realizada pela Professora Rosângela Noé (Bioestatística da Divisão de Pesquisa do HUCFF/UFRJ)

pequena¹². Ser um excelente cirurgião não quer dizer ser, automaticamente, um bom preceptor. Ensinar e desenvolver habilidades técnicas é um desafio¹³. Esse aprendizado ocorre muitas vezes em meio a um ambiente de tensão, algumas vezes com pouca preparação, e, para que não haja prejuízo para o paciente, é preciso que ele se faça sempre de forma supervisionada por preceptores adequadamente treinados. Um bom preceptor faz com que o futuro profissional de Medicina consolide o aprendizado por meio da prática em serviço.

A residência médica é o mais importante cenário de aprendizado após a graduação. O conteúdo programático da RMCG, embora com pouca consistência, foi definido pela CNRM⁸. Não está estabelecido o que é necessário para o ensino e desenvolvimento das habilidades técnicas indispensáveis para a vida prática de todo cirurgião.

Há hoje uma grande preocupação em relação à preceptoria. Percebe-se, em todos os lugares, uma necessidade de capacitação dos profissionais que exercerão essa atividade¹⁴. Em várias universidades em todo o Brasil existe um movimento em favor da capacitação de preceptores.

Para o exercício é necessário que o profissional tenha conhecimentos dos quatro pilares (saberes) da educação: o saber – conhecer, o saber – fazer, o saber – ser e o saber – conviver, já que o preceptor atua como exemplo de conduta técnica e ética. É preciso que ele admita não ser o “dono” de todos os saberes e que esteja disposto a partilhar o processo de aprendizado com os aprendizes¹⁵.

Cirurgiões experientes e educadores afirmam ser de grande importância o ensino no CC, já que é lá onde os residentes passam grande parte de sua carga horária¹⁵, porém, mesmo nesse ambiente tão familiar a eles, aqueles que exercem a preceptoria não têm muito conhecimento sobre o seu papel e quais os objetivos a serem alcançados¹⁴, e praticam, na maioria das vezes, uma preceptoria intuitiva.

Com base em periódicos e na legislação brasileira, Mills¹² define preceptor como aquele profissional que não pertence necessariamente à universidade, mas, tem importante papel na inserção e socialização do recém-graduado no ambiente de trabalho. O preceptor existe, qualquer que seja a classificação do cuidado que o hospital em que trabalha oferece, porque a RM existe em hospitais

universitários e em hospitais não universitários. A qualidade da preceptoría pode modificar o ganho de habilidades técnicas do futuro cirurgião, assim como o desenvolvimento de outras competências. É dever do preceptor identificar as habilidades dos residentes, treiná-los, sugerir mudanças e corrigir seus erros². Para que essa transmissão de conhecimentos se faça, ele deve desenvolver uma atitude reflexiva e, através de auto-avaliações e das avaliações dos seus residentes, melhorar seu processo educativo.

A carreira docente formal não é exigida para o exercício da preceptoría na RM; não há uma definição dos requisitos necessários nem avaliação desses atributos. Para isso é somente necessário que o preceptor tenha o certificado de conclusão da RM, o que lhe confere o Título de Especialista, pelo MEC. Muito é exigido do preceptor: conhecimento, sensibilidade, bom-senso, criatividade, capacidade de improvisação e compreensão da dinâmica ensino-aprendizagem^{16,17}, mas não existe, por parte da CNRM, nenhum programa para qualificação, capacitação, formação pedagógica e didática, nem remuneração para estes profissionais, como se para ser preceptor bastasse ser apenas um "bom médico"¹⁸.

O desenvolvimento de habilidades técnicas é o marco fundamental da RM em CG e, para isso, é preciso um preceptor capacitado, com conhecimento técnico amplo, profundo, capacidade de transmissão de conhecimentos e de provocar no aprendiz o ganho de outras competências, como ética e humanismo. Ninguém nasce preceptor. Paulo Freire diz que "ninguém começa a ser educador numa certa terça-feira às quatro horas da tarde... A gente se faz educador na prática e na reflexão sobre a prática"¹⁹. Embora alguns já tragam em si esta tendência, a preceptoría se desenvolve e se aperfeiçoa por meio da reflexão sobre o exercício do trabalho e sobre o papel na formação do futuro profissional médico, implica em rever, repensar, reeducar sua própria prática. Segundo Blue²⁰ uma preceptoría de qualidade é capaz de influenciar positivamente a performance do aprendiz.

Até agora, na formação em saúde, o domínio cognitivo tem sido privilegiado. É necessário um comportamento ativo do preceptor no sentido de que sejam desenvolvidos os saberes igualmente em suas dimensões profundas para que seja possível oferecer ao paciente uma atenção integral humanizada.

A RM é considerada o melhor método de treinamento após a graduação. É baseada no treinamento em serviço⁹. Desde que William Halsted²¹ a implantou em 1889, nos Estados Unidos da América, cirurgiões têm sido treinados no mesmo processo de formação. Sempre houve um "entendimento tácito" de que os cirurgiões são capazes de exercer essa função. Nunca se verificou se os responsáveis pelo treinamento, no mais importante dos cenários da prática da residência em CG, o Centro Cirúrgico, podem, de fato e de direito, se apossar do título "preceptor".

A figura central do cuidado é o paciente, motivo pelo qual o treinamento em cirurgia deve partir do princí-

pio mais importante: sua segurança. Por isso a preceptoría no CC em todo o treinamento, durante todos os momentos da operação é mandatória. O preceptor deve assumir vários papéis nesse processo. Algumas vezes, mostra o caminho, serve como guia, outras vezes estimula o raciocínio e a postura ativa do residente, estimulando também sua capacidade de liderança da equipe. Aconselha, usando sua experiência, cuidando do crescimento profissional e pessoal do seu residente, na perfeita interação que o conceito de preceptor tem com o de orientador, supervisor, tutor e mentor².

Pesquisa recente mostra⁵ que estudantes e jovens médicos identificam entusiasmo, compaixão, abertura, integridade e bom relacionamento com os pacientes, como atributos positivos a serem copiados de seus modelos. Características como entusiasmo, organização, envolvimento, além do conhecimento, estão entre as características necessárias aos preceptores²⁰. Os aprendizes são atraídos por figuras importantes que incorporam responsabilidade e posição social. Alguns cirurgiões mais experientes mostram atitudes pouco desejáveis e um comportamento antiético, causando confusão, angústia e decepção em jovens médicos e estudantes sob sua supervisão²². O comportamento profissional e a ética devem ser explicitamente ensinados, estimulados, através de discussão franca entre preceptores e aprendizes⁵.

Existe um entendimento não escrito que os docentes são "preceptores naturais", como se o simples fato de ser aprovado em concurso para a docência os capacitasse para tal. Ao mesmo tempo, existe um certo (pre)conceito de que nos HNU não há profissionais habilitados para o exercício da preceptoría. Para que as dificuldades desse exercício, em qualquer tipo de hospital, sejam minimizadas é preciso que preceptores desenvolvam reflexão sobre sua prática, e que ensinem seus aprendizes a ocupar-se do ser humano, singular, inserido em um contexto social em constante transformação. Numa época em que se percebe o individualismo como comportamento habitual, a vida muitas vezes é relegada ao descuido. É também função do preceptor favorecer a união da realidade social e a experiência individual para o desenvolvimento de uma boa relação médico-paciente.

O produto da educação de profissionais de saúde deve ser um profissional que, além de excelente técnico, também seja dotado de traços humanísticos²³. A capacitação de novas gerações de cirurgiões é tarefa complexa e de alta prioridade. Esse treinamento, na RM deve objetivar a aprendizagem real e integrada de todos os saberes, para que se formem profissionais moralmente confiáveis e disciplinados, além de excelentes técnicos. Os estudos de Blue²⁰ concluíram que os aprendizes expostos ao convívio com preceptores ruins tiveram piores resultados em testes de avaliação cognitiva.

Há, no momento, dúvidas quanto às formas para esse treinamento²². Faz parte do bom profissional, cultivar

a educação permanente, onde se aprende a lidar com os problemas do cotidiano do trabalho, considerando as experiências e as vivências de cada um, e, a partir dessa reflexão, promover transformações em sua prática profissional. Esse aprimoramento deve ser constante ao longo da carreira profissional do médico, independentemente do tipo de hospital onde atua.

Para os jovens cirurgiões em formação, de fundamental importância são as observações, correções e incentivos (feedback). O preceptor deve usar sua própria

bagagem intelectual e experiência e, por meio da observação direta, de uma atitude madura e reflexiva, detectar erros, mostrar como corrigi-los e estimular o aprendiz a busca ativa do conhecimento e da perfeição técnica.

Concluindo, os dois programas apresentaram preceptoría em níveis semelhantes, embora haja divergências no quesito "fica concentrado na operação". No entanto, para que esta conclusão seja amplamente aceita, é preciso uma comparação com um número maior programas de residência médica.

A B S T R A C T

Background: Medical residency is well known as the best training method after graduation. It is a moment when, in addition to receiving technical guidance, residents should also develop attitudes, ethics, and professionalism. In order for that to occur, preceptors should be prepared for their task. **Objective:** To evaluate and compare the preceptorship in the Medical Residency in General Surgery program, in the operating room of a Teaching Hospital (TH) and a Non-teaching Hospital (NTH), from the viewpoint of the residents who entered in 2010 and 2011. **Methods:** A questionnaire was applied to the residents, adapted from Sarker, Vincent and Darzi, and the Likert scale was used to qualify the survey items on the preceptors' attitudes. **Results:** At the TH, 12 preceptors were evaluated by 7 residents. One of the residents did not answer the questionnaire. At the NTH, 11 preceptors were evaluated by 13 residents. The comparison of the distribution of responses between hospitals was analyzed using the chi-squared test for trend. Significance level was set at 5%. The statistical analysis was processed by the statistical software SAS® System version 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina). The NTH showed a greater trend for discordant and indifferent responses than the TH. Only one question resulted in statistical significance between the hospitals. No significant difference was found between hospitals in the comparison of the responses to the remaining **Conclusion:** Only question 4 ("Keeps focused on the operation") showed a significant difference ($p=0.010$) in the distribution of responses. The two hospitals exhibited similar preceptorship quality.

Key words: Evaluation. Education, professional. Internship and residency. Preceptorship. General surgery.

REFERÊNCIAS

1. Botti SHO, Rego STA. Docente-clínico: o complexo papel do preceptor na residência médica. *Physis* (RJ). 2011;21(1):65-85.
2. Botti SHO. O papel do preceptor na formação de médicos residentes: um estudo de residências em especialidades clínicas de um hospital de ensino [tese]. Rio de Janeiro: Fiocruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2009.
3. Martins JC. Vygotsky e o papel das interações sociais na sala de aula: reconhecer e desvendar o mundo. *Série Ideias* [online]. 1997 [Acessado em set. 2011]; 28:111-22. Disponível em: http://www.crmariocovas.sp.gov.br/dea_a.php?t=002
4. Leite LB. As dimensões interacionista e construtivista em Vygotsky e Piaget. *Cadernos Cedes*. Campinas: Papirus; 1991.
5. Paice E, Heard S, Moss F. How important are role models in making good doctors? *BMJ*. 2002;325(7366):707-10.
6. Perrenoud P. Construindo competências. In: Nova Escola (Brasil) [online]. 2000 [Acessado em jul. 2011].1:19-31. Disponível em: http://www.unige.ch/fapse/SSE/teachers/perrenoud/php_main/php_2000/2000_31.html.
7. Silva Filho HP. O empresariado e a educação. In: Ferretti JC, organizador. *Novas tecnologias, trabalho e educação: um debate multidisciplinar*. 3ª ed. Petrópolis: Vozes; 1996. p. 87-92.
8. Ribeiro MAA. Apontamentos sobre a Residência Médica no Brasil [online]. Câmara do Deputados, Brasil: Biblioteca Digital da Câmara dos Deputados; 2011 [Acessado em nov. 2011]. Disponível em http://bd.camara.gov.br/bd/bitstream/handle/bdcamara/6065/apontamentos_residencas_ribeiro.pdf?sequence=1.
9. Brasil. Ministério da Educação e Cultura. Residências em Saúde. Residência Médica. Decreto nº 80.281, de 05 de setembro de 1977. Regulamenta a Residência Médica e cria a Comissão Nacional de Residência Médica. Acessado em jul. 2011. Disponível em: http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=12263&Itemid=507
10. Sarker SK, Vincent C, Darzi AW. Assessing the teaching of technical skills. *Am J Surg*. 2005;189(4):416-8.
11. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Arch Psychol*. 1932;22(140):1-55.
12. Mills JE, Francis KL, Bonner A. Mentoring, clinical supervision and precepting: clarifying the conceptual definitions for Australian rural nurses. A review of the literature. *Rural Remote Health*. 2005;5(3):410.
13. Hauge LS, Wanzek JA, Godellas C. The reliability of an instrument for identifying and quantifying surgeons' teaching in the operating room. *Am J Surg*. 2001;181(4):333-7.
14. Al-Rubaish AM, Abdel Rahim SI, Hassan A, Ali AA, Mokabel F, Hegazy M, et al. Developing questionnaires for students' evaluation of individual faculty's teaching skills: A Saudi Arabian pilot study. *J Family Community Med*. 2010;17(2):91-5.
15. Velmahos GC, Toutouzas KG, Sillan LF, Chan L, Clark RE, Theodorou D, et al. Cognitive task analysis for teaching technical skills in an inanimate surgical skills laboratory. *Am J Surg*. 2004;187(1):114-9.
16. Ribeiro VMB. Formação pedagógica de preceptores do ensino em saúde. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2011.
17. Wuillaume SM. O processo ensino-aprendizagem na residência médica em pediatria: uma análise [tese]. Rio de Janeiro: Fiocruz, Instituto Fernandes Figueira; 2000.
18. Nunes MPT, Michel JLM, Haddad AE, Brenelli SL, Oliveira RSB. A Residência Médica, a preceptoría, a supervisão e a coordenação. *Cadernos da ABEM*. 2004;1:35-40.
19. Paulo Freire apud Carabetta Júnior V. Rever, pensar e (re)significar: a importância da reflexão sobre a prática na profissão docente. *Rev bras educ med*. 2010;34(4):580-6.

20. Blue AV, Griffith CH 3rd, Wilson J, Sloan DA, Schwartz RW. Surgical teaching quality makes a difference. *Am J Surg.* 1999;177(1):86-9.
21. William Halsted. *Encyclopedia of World Biography.* 2004. Acessado em ago. 2011 em *Encyclopedia.com.* Disponível em: <http://www.encyclopedia.com/doc/1G2-3404708031.html>
22. Jesus LE. Ensinar cirurgia: como e para quem? *Rev Col Bras Cir.* 2008;35(2):136-40.
23. Cox M, Irby DM. Teaching surgical skills – changes in the wind. *N Eng J Med.* 2006;355(21):2664-9.

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

Como citar este artigo:

Santos EG, Ferreira RR, Mannarino VL, Leher EMT, Goldwasser RS, Bravo Neto GP. Cirurgia Geral, no centro cirúrgico, comparação entre um hospital universitário e um hospital não universitário. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Elizabeth Gomes dos Santos
E-mail: eligsant54@gmail.com

Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes com lesão cerebral traumática

Venous thromboembolism prophylaxis in patients with traumatic brain injury

TANYA L. ZAKRISON FRCSC, FACS¹; BRUNO MONTEIRO PEREIRA FCCM²; ANTÔNIO C. MARTTOS JR.³;
GUSTAVO PEREIRA FRAGA TCBC-SP, FACS⁴; BARTOLOMEU NASCIMENTO JR.⁵; SANDRO RIZOLI FRCSC, FACS⁶

R E S U M O

Traumatismo crânio-encefálico (TCE), com hemorragia intracraniana associada (HIC) ocorre com frequência em trauma. Pacientes vítimas de trauma também estão em alto risco de desenvolver complicações venosas tromboembólicas (TEV). Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) é utilizada em pacientes de trauma, como profilaxia para reduzir o risco de eventos de TEV. Ainda não está claro, no entanto, se a HBPM é segura para uso em pacientes com trauma com HIC por receio da progressão do hematoma. O Clube de Revista "Telemedicina Baseada em Evidências: Cirurgia do Trauma e Emergência (TBE-CiTE)" realizou uma apreciação crítica de três estudos recentes e mais relevantes no tocante ao momento de início da profilaxia, à segurança e ao uso de HBPM em pacientes com trauma e HIC. Especificamente, três estudos foram revisados: i) uma revisão crítica da literatura sobre o tema, ii) um estudo multicêntrico, estudo de coorte retrospectivo avaliando a segurança de HBPM em pacientes com trauma, e com HIC e iii) um estudo piloto randomizado, avaliando a viabilidade e as taxas de eventos de progressão de HIC, servindo como base para futuros ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre o tema. Alguns resultados são conflitantes, com o maior nível de evidência sendo o ECR piloto demonstrando a segurança para o uso precoce de HBPM no TCE associado com HIC. Grande parte desta pesquisa, porém, foi gerada por um único centro e, conseqüentemente, carece de validade externa. Além disso, as recomendações clínicas não podem ser geradas com base em estudos-piloto. Diretrizes baseadas em evidências e recomendações não podem ser feitas, neste momento, até a realização de outros estudos sobre este assunto desafiador.

Descritores: Ferimentos e lesões. Traumatismos craniocerebrais. Hemorragias intracranianas. Tromboembolia venosa. Heparina de baixo peso molecular.

INTRODUÇÃO

O risco de doença tromboembólica venosa (TEV) é elevado em pacientes com trauma. Há muitas controvérsias que cercam o momento para iniciar a profilaxia contra eventos de TEV em pacientes com traumatismo crânio-encefálico (TCE). Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) é eficaz para a profilaxia em pacientes com traumatismos. Muitos pacientes, no entanto, apresentam-se com hemorragia intracraniana (HIC), como parte de sua lesão cerebral traumática. Nesses pacientes, o uso de HBPM é controverso, por receio de progressão da HIC^{1,2}. Uma meta-análise recentemente

publicada por Hamilton *et al.*³ calculou que para cada 1000 pacientes submetidos à craniotomia eletiva que recebem profilaxia farmacológica para TEV, 91 eventos de TEV serão impedidos, enquanto 7 episódios de hemorragia iatrogênica expansiva irão ocorrer. Embora estes dados sejam úteis, devem ser interpretados com a consideração de suas limitações para a aplicabilidade ao trauma. A Reunião de Revista TBE-CiTE realizou uma avaliação crítica dos artigos mais importantes publicados recentemente sobre o tema e fornece recomendações baseadas em evidências sobre a segurança, eficácia, seleção de pacientes e tempo de início para a profilaxia da TEV em pacientes com TCE.

Reunião de Revista TBE-CiTE em 30 de outubro de 2012 com a participação dos serviços: Divisão de Trauma e Terapia Intensiva Cirúrgica, Departamento de Cirurgia, Escola de Medicina Miller da Universidade de Miami, Miami, EUA; Divisão de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil; Programa de Trauma do Departamento de Cirurgia da Sunnybrook Health Sciences Center, da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá.

1. Professor Assistente de Cirurgia, da Divisão de Trauma e Terapia Intensiva Cirúrgica, Departamento de Cirurgia, Escola de Medicina Miller da Universidade de Miami, Miami, EUA; 2. Professor Assistente de Cirurgia, da Divisão de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil; 3. Professor Assistente de Cirurgia, Diretor de Telemedicina/Trauma, William Lehman Injury Research Center, Ryder Trauma Center, Hospital Jackson Memorial, da Divisão de Trauma e Terapia Intensiva Cirúrgica, Departamento de Cirurgia, Escola de Medicina Miller da Universidade de Miami, Miami, EUA; 4. Professor da Disciplina de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil; 5. Professor Assistente do Departamento de Cirurgia, Sunnybrook Health Sciences Centre, da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá; 6. Professor do Departamento de Cirurgia e Medicina Intensiva da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá.

ESTUDO 1

Profilaxia farmacológica do tromboembolismo venoso após a lesão cerebral traumática: Uma revisão crítica da literatura⁴

Justificativa

Apesar da frequência e morbidade do desenvolvimento do tromboembolismo venoso (TEV) após lesão cerebral traumática, não existe padrão de atendimento para orientar a equipe médica quanto ao uso de anticoagulação profilática após trauma crânio-encefálico (TCE). O desenvolvimento de TEV após o TCE traz consigo o potencial de complicações significativas, porém, o momento da profilaxia no TCE é controverso, dado o risco de progressão da hemorragia intracerebral associada.

Esta revisão visa avaliar criticamente a literatura sobre esta questão, analisando os dados existentes sobre segurança e eficácia da profilaxia farmacológica do TEV no ambiente de craniotomia eletiva e após o TCE. Para este fim, o autor propõe o seu próprio protocolo teórico, que estratifica os pacientes em risco baixo, moderado e elevado para a probabilidade de progressão natural do padrão de hemorragia, permitindo que se possa adaptar um regime único de profilaxia de TEV para cada braço individual.

Pergunta

Qual é a evidência que demonstra segurança e eficácia para a prevenção de TEV, utilizando estratégias de HBPM em pacientes com TCE?

Principais achados desse estudo

1) Não existe um padrão de profilaxia definida para TEV na presença de TCE de forma que melhor oriente a equipe médica à melhor prática para o uso de anticoagulação profilática. Pesquisas tem sido geralmente limitadas a observação ou estudos retrospectivos.

2) TEV é bem conhecido por ser um fenômeno tempo dependente.

3) É consenso de que o início precoce da profilaxia é arriscado para a renovação do sangramento no TCE, no entanto "períodos iniciais / finais de tempo" para início da profilaxia estão ainda para serem melhor definidos.

4) A atual dicotomização dos pacientes (ausência ou presença de hemorragia intracraniana) é criticada e o Protocolo de Parkland (que estratifica os pacientes em baixo risco, moderado risco e alto risco) é apresentado.

Pontos fortes

- Revisão crítica da literatura e de evidências disponíveis.

- Debates / críticas às atuais medidas de profilaxia farmacológica de TEV.

- Sugere direções futuras para profilaxia farmacológica de TEV.

- Propõe um protocolo *Bern-Norwood* modificado que estratifica os pacientes em baixo risco, moderado risco e alto risco.

Limitações

- Devido ao baixo número de evidências disponíveis na literatura esta pesquisa analisa principalmente estudos observacionais e estudos retrospectivos.

- O "Protocolo Parkland" não está provado ser eficaz e portanto não pode ser validado para aplicação em outros centros.

- Sinais clínicos não são considerados na proposta deste protocolo.

ESTUDO 2

É a heparina de baixo peso molecular segura para profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes com lesão cerebral traumática? Um estudo multicêntrico da *Western Trauma Association*⁵.

Justificativa

O risco de doença tromboembólica venosa (TEV) é elevado em pacientes com trauma. Heparina de baixo peso molecular (HBPM) é eficaz para a profilaxia em pacientes com traumatismos. Muitos pacientes, no entanto, apresentam-se com hemorragia intracraniana traumática (HIC) como parte de sua lesão cerebral traumática. Isso faz com que o uso de HBPM nesses pacientes seja controverso, por receio de progressão da HIC. Neste artigo, os autores investigam a segurança da profilaxia de TEV com HBPM em pacientes com HIC traumática. É um estudo multicêntrico, retrospectivo, realizado em sete centros de trauma Nível I. Dois grupos de pacientes adultos vítimas de trauma contuso foram comparados, todos com pelo menos 3 pontos ou mais na Escala Abreviada de Lesões (AIS) e uma tomografia computadorizada da crânio de controle. Os grupos foram divididos de acordo com recebimento ou não HBPM, com o resultado primário de progressão de HIC na TC. Análise de subgrupo foi realizada para avaliar as diferenças de progressão com base no tempo de administração da HBPM.

Pergunta

É a profilaxia para TEV com HBPM segura em pacientes com HIC traumática?

Principais achados desse estudo

1) Cerca de 20% da amostra total do estudo receberam HBPM com HIC concomitante.

2) Pacientes com HIC traumática que receberam HBPM foram diferentes de grupo controle. Especificamente, os pacientes tendem a ser mais gravemente feridos.

dos, com menor Escala de Coma de Glasgow (GCS) na admissão. Também foi necessário maior número de intervenções neurocirúrgicas urgentes em 24 horas, quando comparados aos controles.

3) Pacientes vítimas de trauma em que foram administrados HBPM tiveram um aumento da taxa de progressão da HIC.

4) O tempo de administração da HBPM não teve nenhum efeito sobre a progressão da HIC. Em outras palavras, dando HBPM tardiamente (após 48 horas ou 7 dias de admissão), foi o mesmo que dar HBPM precocemente (dentro de 48 horas após a admissão).

5) Mais eventos de TEV ocorreram paradoxalmente no grupo HBPM, em comparação aos controles.

Pontos fortes

- Este estudo examinou um grande número de pacientes de diversos centros de trauma Nível I. Eventos foram observados em ambos os grupos de intervenção e controle e, apesar de ser um estudo descritivo, com pouca força, um erro do tipo II é improvável.

- Este estudo aborda uma questão muito importante em trauma em relação à segurança de HBPM em pacientes com HIC. É um estudo importante para gerar hipóteses testáveis sobre o uso de profilaxia para TEV em trauma, especialmente com HBPM. Outros estudos, randomizados provavelmente agora podem ser projetados para testar essas hipóteses.

Limitações

- As populações que foram comparadas no estudo eram diferentes. O grupo que recebeu HBPM teve HIC mais grave, exigiu mais intervenções neurocirúrgicas e tinham lesões mais graves no geral, com um tempo de internação mais longo. É difícil tirar conclusões com base nestes dados considerando esta diferença de grupos.

- O aumento da taxa de eventos de TEV no grupo HBPM demonstra mais uma vez que ambos os grupos foram significativamente diferentes e, portanto, não potencialmente comparáveis.

- Progressão de HIC usando tomografia por si só pode não ser uma medida adequada de mensuração de resultado. Embora a intervenção neurocirúrgica tenha sido incluída, este seria útil para orientar os médicos em alterações do estado neurológico.

- O fato de que não houve diferença significativa na taxa de progressão da HIC baseado no tempo de administração de HBPM carece de plausibilidade biológica (<48 horas tem a mesma progressão de uma semana mais tarde).

No geral, este estudo multicêntrico de coorte retrospectivo demonstra a necessidade urgente de estudos controlados, com as características dos pacientes distribuídos aleatoriamente entre os dois grupos controle e intervenção para tirar conclusões mais confiáveis.

ESTUDO 3

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e piloto de anticoagulação de lesão cerebral traumática de baixo risco: o estudo *Delayed Versus Early Enoxaparin Prophylaxis I (DEEP I)*⁶

Justificativa

O tempo de início da profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) no trauma cranioencefálico (TCE) é controverso, dado o risco de progressão da hemorragia intracerebral associada. Muitas instituições no entanto, utilizam diferentes algoritmos muitas vezes baseados em fraca evidência e consideram o TCE como um estado clínico binário - quer com a presença ou ausência de hemorragia intracerebral. Esta pode ser uma aproximação errônea já que o risco de progressão pode ser diferente com base no volume da hemorragia no primeiro episódio. Supõe-se que, seguindo um protocolo de base hospitalar que estratifica os pacientes em baixo risco, médio risco ou elevado risco para progressão da hemorragia, os médicos assistentes podem ser capazes de iniciar a profilaxia em períodos mais precoces e mais adequados, com progressão limitada do sangramento. É importante notar que este foi um estudo piloto randomizado, controlado, a fim de gerar estimativas pontuais da taxa de agravamento dos padrões de hemorragia intracraniana, após o início da enoxaparina ou placebo, no braço de baixo risco de um protocolo de base hospitalar, o "Protocolo Parkland". O objetivo foi o de ser capaz de poder de dar força de pesquisa para um ensaio randomizado controlado subsequente, o DEEP II, a fim de avaliar a segurança e eficácia do "Protocolo Parkland"

Pergunta

Será que o início precoce da profilaxia de TEV em Traumas Cranianos leves e estáveis levam ao agravamento radiográfico do TCE, complicações extra cranianas ou uma mudança no padrão do TEV?

Principais achados desse estudo

Não houve diferença significativa na progressão radiológica do sangramento com a administração de profilaxia precoce no grupo de baixo risco. Também não houve risco de progressão clínica do TCE. Não houve ocorrência de complicações hemorrágicas extra-cranianas. Houve uma TVP sintomática diagnosticada no braço do placebo. Tendo em vista que este é um estudo piloto, a randomização de pacientes com TCE com base em um algoritmo teórico de base hospitalar é possível, e fornece o estimativas da taxa de agravamento da hemorragia intracraniana.

Pontos fortes

- Estudo piloto, multicêntrico, randomizado, duplo cego, com análise de intenção-de-tratar

- Resultados binários clínicos e radiológicos de forma a auxiliar os médicos no manejo clínico de pacientes

- Neuro-radiologistas foram “cegos” para os braços de tratamento
- Julgamento foi realizado para interpretações conflitantes
- Análise de não inferioridade realizada com base na margem de não inferioridade - M (5%)
- O método de análise ‘estatística AC1 Gwet’ foi usado, não Kappa, para confiabilidade inter-observador
- Tempo de acompanhamento prolongado foi proposto para acompanhar o desenvolvimento dos desfechos secundários

Limitações

- Sendo este um estudo piloto randomizado, conclusões clínicas não podem ser determinadas, uma vez que é um estudo de fraca potência para esta finalidade
- Apenas dois centros estavam envolvidos com um protocolo de base hospitalar, que não pode ser validado para aplicação em outros centros.
- Escala de Coma de Glasgow não foi mensurada na admissão, o que pode ser preditivo de risco de progressão.
- A taxa de progressão da HIC em TCE de baixo risco mostrou-se pequena no grupo placebo.
- Esta afirmação parece ser maior na literatura - por exemplo Narayan *et al.*⁷ e Allard *et al.*⁸ encontraram uma progressão de 50% do volume de contusão em 24 horas, em comparação com o valor basal da Tomografia Computadorizada de Crânio.
- O significado de progressão radiológica na ausência de progressão clínica não fora especificado.
- Estariam os cirurgiões e clínicos confortáveis com um desenho de estudo onde as TC's são realizadas conforme a necessidade e ditadas pelas mudanças nos sinais clínicos?
- Não está claro por que os “outros” pacientes foram excluídos inicialmente, ou por que a taxa de intubação em campo foi muito maior no grupo placebo - foram esses pacientes diferente de alguma forma?
- Outras diferenças entre os grupos incluem uma taxa que era mais do que o dobro para as TC's de crânio que foram realizadas em pacientes no grupo da enoxaparina em comparação com placebo
- Triagem para TVP deveria ter sido incluída em ambos grupos de TVP: sintomáticos e assintomáticos. A

verdadeira taxa de TVP pode ter sido subestimado, testando apenas os pacientes sintomáticos.

No geral, o piloto demonstrou RCT estimativas pontuais de taxas de agravamento da hemorragia intracraniana em preparação para um futuro RCT definitivo. O cuidado deve ser exercido em tirar conclusões clínicas deste piloto RCT já que era fraco para resultados clinicamente relevantes quando comparados ao placebo em enoxaparina profilaxia precoce em pacientes de baixo risco de TCE.

CONCLUSÕES

Os estudos que foram revisados pelo Clube de Revista TBE-CiTE incluem: uma revisão crítica da literatura, um estudo multicêntrico de coorte retrospectivo e ECR piloto multicêntrico (DEEP I). Cada um avaliou tanto a eficácia, segurança e tempo para iniciar a profilaxia com HBPM, em pacientes com TCE e HIC. As publicações diferem metodologicamente e em suas conclusões. A revisão da literatura evidencia a necessidade urgente de diretrizes baseadas em evidências. O estudo multicêntrico da WTA pede cautela na administração HBPM devido à progressão da HIC, apesar da análise que está sendo feita em populações de pacientes que não eram iguais. Os resultados do ECR piloto DEEP I demonstrou uma taxa de eventos de progressão de HIC, que foi semelhante entre a intervenção (HBPM) e placebo. Dois dos três estudos foram realizados no mesmo hospital propondo o mesmo protocolo hospitalar.

Recomendações

Ambos TEV e progressão HIC em pacientes com trauma com TCE são eventos devastadores. Apesar de um estudo (ECR piloto) sugerindo que é seguro para iniciar HBPM precoce em pacientes com TCE e HIC que são considerados de baixo risco para a progressão de hemorragia, o grupo decidiu que nenhuma recomendação poderia ser feita neste momento sobre a segurança, eficácia e tempo para iniciar a profilaxia farmacológica nestes pacientes. A melhor evidência é urgentemente necessária sobre este tema.

A B S T R A C T

Traumatic brain injury (TBI) with associated intracranial hemorrhage (ICH) occurs frequently in trauma. Trauma patients are also at high risk of developing venous thromboembolic (VTE) complications. Low Molecular Weight Heparin (LMWH) is used in trauma patients as prophylaxis to reduce the risk of VTE events. It remains unclear, however, if LMWH is safe to use in trauma patients with ICH for fear of hematoma progression. The “Evidence-based telemedicine: trauma & acute care surgery (EBT-TACS)” Journal Club performed a critical appraisal of 3 recent and most relevant studies on timing to initiate, safety and use of LMWH in trauma patients with ICH. Specifically, we appraised a i) critical literature review on the topic, ii) a multicenter, retrospective cohort study assessing the safety of LMWH in trauma patients with ICH and iii) a randomized, pilot study assessing the feasibility and event rates of ICH progression, laying the groundwork for future randomized controlled trials (RCT) on the topic. Some results are conflicting, with the highest level of evidence being the pilot RCT demonstrating the safety for early use of LMWH in TBI with ICH. Much of this research, however, was generated by a single center and consequently lacks external validity. Furthermore, clinical recommendations cannot be generated based on pilot studies. Evidence-based guidelines and recommendations could not be made at this time, until the completion of further studies on this challenging topic.

Key words: Wounds and injuries. Craniocerebral trauma. Intracranial hemorrhages. Venous, thromboembolism. Heparin, low-molecular-weight.

REFERÊNCIAS

1. Cothren CC, Smith WR, Moore EE, Morgan SJ. Utility of once-daily dose of low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in multisystem trauma patients. *World J Surg.* 2007;31(1):98-104.
2. Depew AJ, Hu CK, Nguyen AC, Driessen N. Thromboembolic prophylaxis in blunt traumatic intracranial hemorrhage: a retrospective review. *Am Surg.* 2008;74(10):906-11.
3. Hamilton MG, Yee WH, Hull RD, Ghali WA. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery.* 2011;68(3):571-81.
4. Phelan HA. Pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis after traumatic brain injury: a critical literature review. *J Neurotrauma.* 2012;29(10):1821-8.
5. Kwiatt ME, Patel MS, Ross SE, Lachant MT, MacNew HG, Ochsner MG, et al. Is low-molecular-weight heparin safe for venous thromboembolism prophylaxis in patients with traumatic brain injury? A Western Trauma Association multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(3):625-8.
6. Phelan HA, Wolf SE, Norwood SH, Aldy K, Brakenridge SC, Eastman AL, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial of anticoagulation in low-risk traumatic brain injury: The Delayed Versus Early Enoxaparin Prophylaxis I (DEEP I) study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(6):1432-9.
7. Narayan RK, Maas AI, Servadei F, Skolnick BE, Tillinger MN, Marshall LF; Traumatic Intracerebral Hemorrhage Study Group. Progression of traumatic intracerebral hemorrhage: a prospective observational study. *J Neurotrauma.* 2008;25(6):629-39.
8. Allard CB, Scarpelini S, Rhind SG, Baker AJ, Shek PN, Tien H, et al. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma.* 2009;67(5):959-67.

DECLARAÇÃO

As opiniões e declarações contidas neste documento representam os pontos de vista pessoais dos participantes do Clube de Revista Telemedicina Baseada em Evidências – Cirurgia do Trauma e Emergência (TBE-CITE) e não devem ser interpretadas como refletindo os pontos de vista das instituições que representam.

Recebido em 15/11/2012

Aceito para publicação em 30/11/2012

Como citar este artigo:

Zakrison TL, Pereira BM, Marttos Jr AC, Fraga GP, Nascimento Jr B, Rizoli S. Profílixia de tromboembolismo venoso em pacientes com lesão cerebral traumática. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Correspondência:

Tanya L. Zakrison
Division of Trauma & Surgical Critical Care
Miller School of Medicine, University of Miami
1800 NW 10th Ave T247
Miami, FL 33136
E-mail: tzakrison@med.miami.edu

Pseudoaneurisma de artéria poplíteia secundário a osteocondroma femoral – relato de caso

Popliteal artery pseudoaneurysm caused by a femoral osteochondroma – case report

FABRICIO MASCARENHAS DE OLIVEIRA¹; NELSON FERNANDES JÚNIOR²; TASSO ROBERTI³; EDGAR BOLANHO³; REGINA DE FARIA BITTENCOURT DA COSTA, TCBC- SP⁴

INTRODUÇÃO

Osteocondroma é o tumor ósseo benigno mais comum, sendo encontrado em até 2% da população. Esses tumores têm uma cápsula protetora que sofre ossificação no período final do crescimento com o fechamento da epífise. Por este motivo, desenvolvem-se principalmente na adolescência. Pode ser único ou múltiplo e localiza-se nas metáfises ósseas, comumente no fêmur distal¹⁻³.

Normalmente assintomático, achado casual de radiografia, pode estar associado à inúmeras complicações, incluindo deformidades do esqueleto, alterações do crescimento, compressões nervosas, limitação da mobilidade articular, fraturas do tumor e degeneração maligna.

Os autores relatam um caso de pseudoaneurisma de artéria poplíteia como complicação vascular do osteocondroma de fêmur.

RELATO DO CASO

ASG, masculino, 30 anos de idade, com relato de três cirurgias prévias em fêmur esquerdo por tumor foi encaminhado ao Serviço de Cirurgia Vascular com claudicação limitante do membro inferior esquerdo para 100m, com piora progressiva há dois anos e tumor pulsátil e indolor na região do joelho esquerdo (Figura 1A) de crescimento lento e progressivo. Ao exame ausência de sopros, hipertermia ou sinais de insuficiência venosa crônica, associados à diminuição dos pulsos tibiais.

Radiografia de fêmur esquerdo – imagem sugestiva de osteocondroma de metáfise medial de fêmur (Figura 1B); ecodoppler arterial – pseudoaneurisma de artéria poplíteia sem fistula artério-venosa; tomografia de membro inferior esquerdo – imagem sugestiva de aneurisma ou pseudoaneurisma de artéria poplíteia em íntimo contato com tumor ósseo em metáfise de fêmur (Figura 1C); arteriografia – ectasia de artéria poplíteia sugestiva de aneurisma ou pseudoaneurisma deste segmento, sem oclusão de artérias de perna (Figura 1D).

Exploração cirúrgica com incisão ântero-medial, ao nível do canal dos adutores, evidenciou tumor pulsátil, de aproximadamente 10cm de comprimento e 4cm de diâmetro, com espícula óssea exuberante em metáfise medial do fêmur.

Optou-se pela abertura do pseudoaneurisma com rafia simples dos dois orifícios fistulosos e ressecção da exostose (Figura 2A).

Evolução pós-operatória sem claudicação limitante e/ou tumor, presença de pulsos tibiais, alta hospitalar assintomático. Exame anátomo-patológico confirmou a hipótese de osteocondroma de fêmur.

Arteriografia de controle após seis meses de cirurgia sem sinais de tumoração em artéria poplíteia esquerda e com perviedade de artérias tibiais (Figura 2B). Permanece assintomático após três anos, seguimento com radiografia simples e ecodoppler.

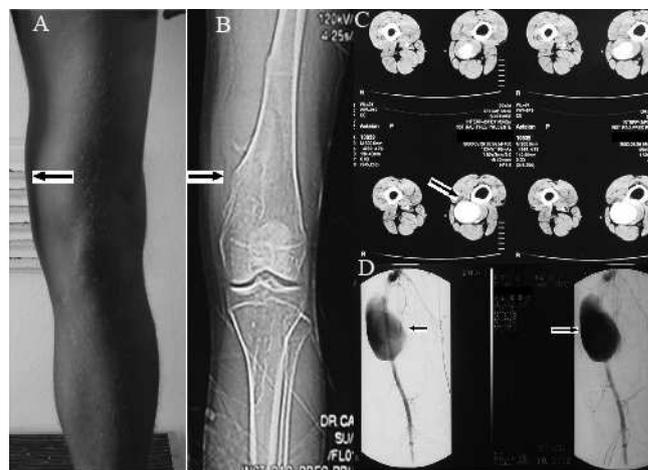


Figura 1 - A) tumoração localizada em face medial do joelho esquerdo (seta); B) radiografia com imagem sugestiva de osteocondroma de metáfise medial de fêmur (seta); C) imagem sugestiva de aneurisma ou pseudoaneurisma de artéria poplíteia em íntimo contato com tumoração óssea em metáfise de fêmur (seta); D) ectasia de artéria poplíteia sugestiva de aneurisma ou pseudoaneurisma deste segmento.

1. Ex-Médico Residente de Cirurgia Vascular - Hospital Heliópolis – SP; 2. Médico Assistente do Serviço de Cirurgia Vascular - Hospital Heliópolis –SP; 3. Médico Assistente de Cirurgia Vascular - Hospital Heliópolis – SP; 4. Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular - Hospital Heliópolis. – SP.

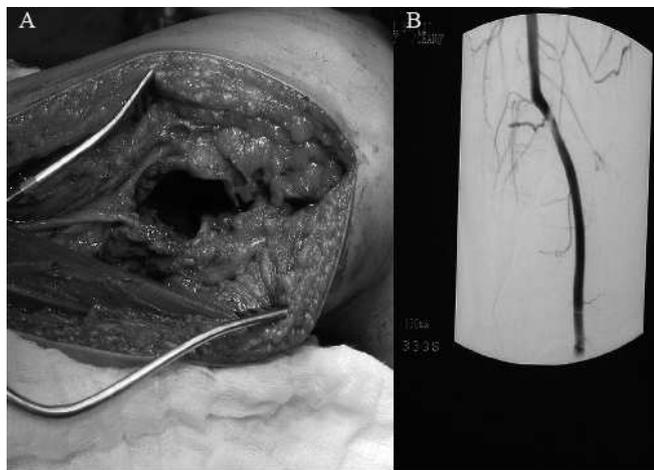


Figura 2 - A) exploração cirúrgica evidenciando pseudoaneurisma; B) arteriografia de controle sem evidência de pseudoaneurisma.

DISCUSSÃO

As lesões vasculares secundárias aos osteocondromas são raras e desenvolvem-se, na sua maioria, na segunda década de vida³. As complicações arteriais

são responsáveis por 91% dos casos, sendo o mais comum o pseudoaneurisma (63,9%).

A artéria poplítea é o local mais frequente de formação de pseudoaneurismas, provavelmente pela relativa fixação no canal adutor e na fossa poplítea. O outro motivo é a maior ocorrência de osteocondromas no fêmur distal e na tíbia proximal.

Acredita-se que o trauma físico pela fricção durante a extensão e flexão da perna, levando à fraqueza da parede arterial pelo tumor em crescimento, seja mecanismo associado à formação de pseudoaneurismas. Outro fator potencialmente relacionado é a punção direta da espícula óssea no vaso adjacente⁴.

Como a maioria dos osteocondromas é assintomática, o tratamento cirúrgico é controverso^{4,5}, sendo indicado quando há complicações (embolia arterial, trombose venosa, flebite) e/ou quando próximos a feixes vasculonervosos.

O tratamento do pseudoaneurisma associado a osteocondroma é cirúrgico: correção do pseudoaneurisma associado à ressecção da espícula óssea¹⁻⁴. Pode se reconstruir a lesão arterial com enxerto venoso ou protético, secção do pseudoaneurisma com anastomose término-terminal da artéria, ou simples sutura do orifício responsável pelo pseudoaneurisma, como no relato de caso descrito⁴.

A B S T R A C T

Osteochondromas are the most common benign tumor of the bone. They are sometimes responsible for vascular complications involving either veins or arteries, principally around the knee. Pseudoaneurysms are considered a rare condition. The authors describe the occurrence of a pseudoaneurysm of the popliteal artery in association with a femoral osteochondroma in a 30-years-old man.

Key words: Pseudoaneurysm. Popliteal artery. Osteochondroma surgery.

REFERÊNCIAS

1. Cardon A, Aillet S, Ledu J, Kerdiles Y. Pseudo-aneurysm of the popliteal artery by femoral exostosis in a young child. *J Cardiovasc Surg.* 2001;42(2):241-4.
2. Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y. Pseudoaneurysm of the popliteal artery caused by exostosis of the femur: case report and review of the literature. *J Vasc Surg.* 2000;32(1):201-4.
3. Vasseur MA, Fabre O. Vascular complications of osteochondromas. *J Vasc Surg.* 2000;31(3):532-8.
4. Perez-Burkhardt JL, Gómez Castilla JC. Posttraumatic popliteal pseudoaneurysm from femoral osteochondroma: case report and review of the literature. *J Vasc Surg.* 2003;37(3):669-71.
5. Wiater JM, Farley FA. Popliteal pseudoaneurysm caused by an adjacent osteochondroma: a case report and review of the literature. *Am J Orthop.* 1999;28(7):412-6.

Recebido em 10/04/2007

Aceito para publicação em 22/05/2007

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:

Oliveira FM, Fernandes Júnior N, Roberti T, Bolanho E, Costa RFB. Pseudoaneurisma de artéria poplítea secundário à osteocondroma femoral – relato de caso. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Regina de Faria Bittencourt da Costa

E-mail: costara@uol.com.br

Leiomioma uretral durante a gravidez: relato de caso

Urethral leiomyoma during pregnancy: a case report

ARLON BRENO FIGUEIREDO NUNES DA SILVEIRA¹; CÁSSIO LUIS ZANETTINI RICCETTO²; VIVIANE HERRMANN³;
PAULO CÉSAR RODRIGUES PALMA, TCBC-SP⁴; JULIANE DE FÁTIMA AGOSTINI TIECHER⁵

INTRODUÇÃO

O leiomioma uretral é um tumor raro, seu local de implantação mais comum nos órgãos femininos é o útero. É considerado um tumor de comportamento benigno com origem no músculo liso¹.

Alguns pesquisadores acreditam que o desenvolvimento dos miomas tem relação com hormônios ovarianos². Relatos têm mencionado a progressão do mioma durante a gravidez, regressão após o parto ou a coexistência do útero miomatoso, o que confirma a relação de dependência hormonal³.

O leiomioma uretral pode se apresentar como uma massa na parede vaginal anterior ou uma protrusão originária do meato uretral. Acomete mais mulheres que homens¹. Pode ocorrer em qualquer segmento uretral, o local mais frequentemente acometido é a porção proximal.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com prolapso de parede vaginal anterior, divertículo uretral, cisto do ducto de Gartner, cisto parauretral congênito, prolapso uterino e tumores sólidos como linfoma, carcinoma e sarcoma¹.

Tendo em vista a raridade da doença, os autores relatam um caso de leiomioma uretral durante a gravidez, enfatizando a conduta adotada antes e após o parto.

RELATO DO CASO

DAS, sexo feminino, 22 anos de idade, branca, gestação de 33 semanas, com nódulo vaginal há sete meses. Refere que há um ano detectou um pequeno nódulo na vagina, oligossintomático. Após o início da gravidez, o nódulo cresceu rapidamente passando a ser visível, desencadeando incomodo ao sentar e deambular. Queixava-se de jato urinário divergente e sangramento por escoriações.

Ao exame, o nódulo localizava-se no introito vaginal, protruso, recoberto de mucosa, com vascularização aumentada, sua base encontrava-se em contato com a borda superior do meato uretral externo, de consistência

fibroelástica. A massa não obstruía totalmente o meato uretral e, à palpação da uretra, não foi identificada extensão da massa além deste ponto. A avaliação obstétrica não apresentava alterações significativas (Figura 1).

Inicialmente optou-se por realizar biópsia. Foram retirados dois fragmentos localizados na base e no ápice da lesão. A análise histológica demonstrou segmento de tecido muscular liso, entrecruzado, sem atipias, associado a uretrite crônica inespecífica, correspondente a leiomioma.

A gestação foi interrompida com 38 semanas por parto cesárea, procedimento realizado sem intercorrências no intraoperatório. No período puerperal a lesão assumiu discreta regressão em suas dimensões e apresentou sangramentos menos frequentes.

Após 30 dias do parto, foi feita a retirada da massa uretral. O procedimento consistiu em exérese da lesão na borda superior do meato uretral com sutura em pontos separados de absorção tardia (Figura 2). A paciente teve evolução pós-operatória satisfatória. O histopatológico da massa retirada revelou neoplasia fusocelular compatível com leiomioma, associado a processo inflamatório com tecido de granulação.



Figura 1 - Nódulo localizado no introito vaginal com sua base em contato com a borda superior do meato uretral externo.

Trabalho realizado na Disciplina de Uroginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, SP. (UNICAMP).

1. Mestrando em Cirurgia da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP-VASP-BR; 2. Prof. Dr. Disciplina de Urologia da UNICAMP; 3. Prof. Dra. Disciplina de Ginecologia da UNICAMP; 4. Prof. Dr. Titular da Disciplina de Uroginecologia da UNICAMP; 5. Mestranda em Cirurgia da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.



Figura 2 - Aspecto final após a exérese do nódulo miomatoso.

DISCUSSÃO

O surgimento do leiomioma associado à gravidez assume características peculiares devido às alterações anatômicas do sistema urinário e ao estado hormonal gravídico. Os sintomas mais comumente apresentados incluem infecção do trato urinário (64,3%), presença de massa tumoral (50%), dispareunia (28,5%)⁴ e obstrução urinária, mais raramente. A obstrução e a infecção do trato urinário não ficaram comprovadas clínica e laboratorialmente, sendo os demais sintomas da

paciente compatíveis com os dados da literatura apresentados.

A sensibilidade dos leiomiomas ao estrógeno é bem conhecida e a presença dos receptores estrogênicos sugere essa responsividade ao hormônio⁵. Em nosso caso houve um aumento das dimensões do leiomioma após início da gravidez, sugerindo também dependência hormonal do tecido miomatoso.

A excisão local completa ou transuretral é o tratamento recomendado para o leiomioma uretral¹. Na revisão literária, percebe-se que todos os casos de leiomioma uretral tiveram como tratamento a excisão cirúrgica. Quando o leiomioma é contíguo com a uretra proximal ou com o colo vesical, a cirurgia pode causar complicações como estenose uretral, fístula uretrovaginal e incontinência urinária¹.

A terapia hormonal pode ser efetiva dependendo da situação. Considerando que leiomioma uretral tem características semelhantes ao mioma uterino, pode se esperar por uma regressão espontânea ao atingir o período pós-menopausa³. Em nosso caso, a paciente não estava próxima da menopausa e a massa estava causando sintomas importantes, optando-se então pela retirada da lesão.

Na revisão literária, não existem casos descritos de degeneração maligna. Sendo assim, não é necessário o acompanhamento da paciente por longo tempo, tendo em vista a ausência de relatos que confirmam potencial de malignidade à lesão.

A B S T R A C T

The authors report a case of urethral leiomyoma diagnosed during pregnancy, which was conservatively treated up to the 38th week, when the pregnancy was interrupted. Thirty days after delivery, exeresis of the lesion was performed from the upper border of the urethral meatus and sutured with interrupted delayed-absorbable suture. The patient evolved favorably and presented no lesion recurrence during three months of follow up.

Key words: Neoplasms. Urethral neoplasms. Leiomyoma. Urethra. Pregnancy.

REFERÊNCIAS

- Goto K, Orisaka S, Kurokawa T, Miyazaki M, Kotsuji F. Leiomyoma of the female urethra: urodynamic changes after surgical intervention. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005;16(2):162-4.
- Ichimura T, Kawamura N, Ito F, Shibata S, Minakuchi K, Tsujimura A, et al. Correlation between the growth of uterine leiomyomata and estrogen and progesterone receptor content in needle biopsy specimens. *Fertil Steril.* 1998;70(5):967-71.
- Kato T, Kobayashi T, Ikeda R, Nakamura T, Akakura K, Hikage T, et al. Urethral leiomyoma expressing estrogen receptors. *Int J Urol.* 2004;11(7):573-5.
- Mooppan MM, Kim H, Wax SH. Leiomyoma of the female urethra. *J Urol.* 1979;121(3):371-2.
- Tamaya T, Fujimoto J, Okada H. Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985;64(4):307-9.

Recebido em 20/04/2007

Aceito para publicação em 25/05/2007

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:

Silveira ABFN, Riccetto CLZ, Herrmann V, Palma PCR, Tiecher JFA. Leiomioma uretral durante a gravidez: relato de caso. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Paulo César Rodrigues Palma

E-mail: ppalma@uol.com.br

SUMÁRIO / CONTENTS

Rev Col Bras Cir 2012; 39(6)

EDITORIAL

- O momento do Cirurgião Geral
The timing of the Surgeon General
Armando de Oliveira e Silva 447
-

ARTIGOS ORIGINAIS

- Ingestão de glutamina e maltodextrina duas horas no pré-operatório imediato melhora a sensibilidade à insulina pós-operatória: estudo aleatório, duplo-cego e controlado
Ingestion of glutamine and maltodextrin two hours preoperatively improves insulin sensitivity after surgery: a randomized, double blind, controlled trial
Diana Borges Dock-Nascimento; Jose Eduardo de Aguiar-Nascimento; Dan Linetzky Waitzberg 449
- Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico
Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock
José Raimundo Araujo de Azevedo; Orlando Jorge Martins Torres; Nicolau Gregori Czeckzo; Felipe Francisco Tuon; Paulo Afonso Nunes Nassif; Gleim Dias de Souza 456
- Ablação curativa da fibrilação atrial: comparação entre sedação profunda e anestesia geral
Curative ablation of atrial fibrillation: comparison between deep sedation and general anesthesia
Elizabeth Bessadas Penna Firme; Ismar Lima Cavalcanti; Louis Barrucand; Alexandra RezendeAssad; Nubia Verçosa Figueiredo 462
- Lesões impalpáveis da mama marcadas com suspensão de carvão: avaliação de aspectos anatomopatológicos, viabilidade de interpretação e resposta inflamatória
Non-palpable breast lesions marked with coal suspension: evaluation of anatomopathological aspects, viability of interpretation and inflammatory response
Teresa Cristina Santos Cavalcanti; Osvaldo Malafaia; Paulo Afonso Nunes Nassif; Thelma Larocca Skare; Daniel Cury Ogata; Marcelo Tizzot Miguel; Larissa Krüger Gomes 469
- Fatores preditores para hipocalcemia pós-tireoidectomia
Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia
Alexandre de Andrade Sousa; José Maria Porcaro Salles; João Marcos Arantes Soares; Gustavo Meyer de Moraes; Jomar Rezende Carvalho; Paulo Roberto Savassi-Rocha 476
- Hepatectomia videolaparoscópica. Experiência pessoal com 107 casos
Laparoscopic liver resection. Personal experience with 107 cases
Marcel Autran Cesar Machado; Fábio Ferrari Makdissi; Rodrigo Cañada Trofo Surjan 483
- Correlação entre o doppler da veia hepática direita com a biópsia transcutânea guiada pela ultrassonografia em hepatopatias
Correlation between doppler of the right hepatic vein with ultrasound transcutaneous guided biopsy in liver diseases
Gleim Dias de Souza; Luciana Rodrigues Queiroz; Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas; Marcelo Mazza do Nascimento; Thelma Larocca Skare; Ronaldo Mafia Cuenca; Gustavo Henrique Soares Takano 489
- Fatores preditivos de morbidade nas ressecções pancreáticas esquerdas
Predictive factors of morbidity in distal pancreatic resections
Fábio Athayde Veloso Madureira; Philippe Grès; Rodrigo Rodrigues Vasques; Hugues Levard; Bruto Randone; Brice Gayet 496
- Influência da icterícia colestática na variação ponderal em modelo experimental
Influence of cholestatic jaundice on the weight variance in an experimental model
Leonardo de Souza Vasconcellos; Luiz Ronaldo Alberti; Juliana Ribeiro Romeiro; Andy Petroianu 502
- Análise das aderências resultantes da fixação de telas cirúrgicas com selantes de fibrina e sutura – modelo experimental intraperitoneal
Analysis of adhesions resulted from mesh fixation with fibrin sealant and suture – experimental intraperitoneal model
Juliano Hermes Maeso Montes; André Vicente Bigolin; Renata Baú; Roberto Nicola; João Vicente Machado Grossi; Cláudia Juliana Loureiro; Leandro Totti Cavazzola 509
-

Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos <i>Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced in rats</i> Lara Lívia Valença Batista; Eliane Aparecida Campesatto; Maria Lysete Bastos de Assis; Ana Paula Fernandes Barbosa; Luciano Aparecido Meireles Grillo; Camila Braga Dornelas	515
Análise da diversidade da microbiota intestinal de ratos submetidos à ressecção da valva ileocecal e criação de esfíncter artificial <i>Analysis of the diversity of the intestinal microbiota of rats subjected to resection of the ileocecal valve and creation of artificial sphincter</i> Ângela Aparecida Barra; Alcino Lázaro da Silva; Cícero de Lima Rêna; Maria Cristina Vasconcelos Furtado; Alessandra Barbosa Ferreira; Marcelo Nagen; Fernanda de Souza Freitas	521
Efeito protetor do per-condicionamento isquêmico remoto nas lesões da síndrome de isquemia e reperfusão renal em ratos <i>Protective effect of remote ischemic per-conditioning in the ischemia and reperfusion-induced renal injury in rats</i> Vitor Nagai Yamaki; Thiago Barbosa Gonçalves; João Vitor Baia Coelho; Ruy Victor Simões Pontes; Felipe Lobato da Silva Costa; Marcus Vinicius Henriques Brito	529

REVISÃO

Avanços na abordagem do carcinoma precoce de esôfago <i>Advances in the management of early esophageal carcinoma</i> Vitor Arantes; Elias Alfonso Forero Piñeros; Ken Yoshimura; Takashi Toyonaga	534
---	-----

NOTA TÉCNICA

Ressecção de metastases hepáticas em dois estágios e reconstrução da veia cava suprarrenal <i>Two-stage hepatectomy for hepatic metastasis and supra renal vena cava reconstruction</i> João Eduardo Nicoluzzi	544
--	-----

ENSINO

Avaliação da preceptoria na residência médica em cirurgia geral, no centro cirúrgico, comparação entre um hospital universitário e um hospital não universitário <i>Assessment of preceptorship in general surgery residency in the operating room, comparison between a teaching hospital and a non teaching hospital</i> Elizabeth Gomes Santos; Rafael Rodriguez Ferreira; Vera Lúcia Mannarino; Elizabeth Menezes Teixeira Leher; Rosane S. Goldwasser; Guilherme Pinto Bravo Neto	547
---	-----

TELEMEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA (TBE-CITE)

Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes com lesão cerebral traumática <i>Venous thromboembolism prophylaxis in patients with traumatic brain injury</i> Tanya L. Zakrison; Bruno Monteiro Pereira; Antônio C. Marttos Jr.; Gustavo Pereira Fraga; Bartolomeu Nascimento Jr.; Sandro Rizoli	553
---	-----

RELATO DE CASOS

Pseudoaneurisma de artéria poplítea secundário a osteocondroma femoral – relato de caso <i>Popliteal artery pseudoaneurysm caused by a femoral osteochondroma – case report</i> Fabrício Mascarenhas de Oliveira; Nelson Fernandes Júnior; Tasso Roberti; Edgar Bolanho; Regina de Faria Bittencourt da Costa	558
Leiomioma uretral durante a gravidez: relato de caso <i>Urethral leiomyoma during pregnancy: a case report</i> Arlon Breno Figueiredo Nunes da Silveira; Cássio Luis Zanettini Ricetto; Viviane Herrmann; Paulo César Rodrigues Palma; Juliane de Fátima Agostini Tiecher	560

Índice dos Assuntos	562
----------------------------------	-----

Índice por Autores	572
---------------------------------	-----

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

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

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

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

INFORMAÇÕES GERAIS

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

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

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

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

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

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

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

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

► **Cartas ao Editor:** Comentários científicos ou controvérsias com relação aos artigos publicados na Revista do CBC. Em geral tais cartas são enviadas ao autor principal do artigo em pauta para resposta e ambas as cartas são publicadas ao mesmo número da Revista, não sendo permitido réplica.

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

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

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

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

FORMA E ESTILO

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

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

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

TABELAS E FIGURAS (Máximo permitido 6 no total)

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

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

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

CONDIÇÕES OBRIGATÓRIAS (LEIA COM ATENÇÃO)

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

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

Endereço para contato:

Rua Visconde de Silva, 52 - 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

ÍNDICE DOS ASSUNTOS
VOLUME 39, 2012

Colaboração do TCBC Aldo da Cunha Medeiros

A	aterogênese acelerada secundária a dano vascular na esclerose sistêmica progressiva 10
ABDOME	
Avaliação epidemiológica das vítimas de trauma abdominal submetidas ao tratamento cirúrgico ...	302
Fatores preditivos de lesões abdominais em vítimas de trauma fechado	295
Hérnia abdominal: correção com tela envolta por tecido fibroso: estudo em ratos Wistar	195
ABLAÇÃO	
Ablação curativa da fibrilação atrial: comparação entre sedação profunda e anestesia geral	462
ADENOCARCINOMA	
Comparação da sobrevivência e dos fatores prognósticos em pacientes com adenocarcinoma gástrico T2 e T3	377
ADERÊNCIAS PERITONIAIS	
Aderências intraperitoneais associadas ao uso das telas de polipropileno e de malha leve de polipropileno revestida com ácido graxo ômega-3	201
AMPUTAÇÃO MEMBRO	
Amputação de membros por carcinoma escamocelular da pele: fatores envolvidos nesta evolução desfavorável	173
ANATOMIA	
Estudo das relações anatomocirúrgicas entre os nervos laríngeos recorrentes e o ligamento de Berry	364
ANTROPOMETRIA	
Antropometria e perfil lipídico em mulheres com câncer de mama: um estudo caso-controle	358
AORTA	
Efeitos da remoção da túnica adventícia da aorta descendente em suínos	133
APENDICITE AGUDA	
Apendicite aguda não complicada em adultos: tratamento cirúrgico ou clínico?	159
ATEROGÊNESE	
Avaliação da espessura do complexo médio-intimal da artéria carótida como marcador de	
ARMA DE FOGO	
Tratamento não operatório do ferimento por arma de fogo na região toracoabdominal direita	286
ARTÉRIA POPLÍTEA	
Pseudoaneurisma de artéria poplítea secundário a osteocondroma femoral – relato de caso	558
ARTIGOS NACIONAIS	
Citação de artigos nacionais: a (des)valorização dos periódicos brasileiros	421
B	
BERRY, LIGAMENTO	
Estudo das relações anatomocirúrgicas entre os nervos laríngeos recorrentes e o ligamento de Berry	364
BEXIGA, TUMOR	
Neoplasias uroteliais papilíferas superficiais da bexiga (pTa e pT1): correlação da expressão do p53, KI-67 E CK20 com grau histológico, recidiva e progressão tumoral	394
C	
CADÁVER	
É eticamente aceitável o uso de recém cadáveres no ensino de procedimentos médicos?	74
CAPILAROSCOPIA	
Avaliação da capilaroscopia usando Endotelina-1 como um marcador de ativação endotelial na lesão microvascular e úlceras cutâneas	126
CARCINOGÊNESE	
Formas digestivas da doença de Chagas e carcinogênese: um estudo de associação	146
CARÓTIDA	
Avaliação da espessura do complexo médio-intimal da artéria carótida como marcador de aterogênese acelerada secundária a dano vascular na esclerose sistêmica progressiva	10

CAVA, VEIA

Filtro de veia cava: uma década de experiência em um centro de trauma nível I 16

CÉLULA CALICIFORME

Avaliação do número de células caliciformes nas criptas da mucosa colônica com e sem trânsito intestinal 139

CHAGAS, DOENÇA

Formas digestivas da doença de Chagas e carcinogênese: um estudo de associação 146

CÂNCER

Antropometria e perfil lipídico em mulheres com câncer de mama: um estudo caso-controle 358

Criação de protocolo eletrônico em câncer do colo do útero 28

Expressão do gene *MGMT* nos tecidos normal e neoplásico de doentes com câncer colorretal 48

CARCINOMA

Carcinoma de células de Merkel em extremidade inferior 165

Ressecções gástricas menores com linfadenectomia modificada em câncer gástrico precoce com linfonodo sentinela negativo 183

CARCINOMA EPIDERMÓIDE

Amputação de membros por carcinoma escamocelular da pele: fatores envolvidos nesta evolução desfavorável 173

CARCINOMA PRECOCE

Avanços na abordagem do carcinoma precoce de esôfago 534

CHOQUE SÉPTICO

Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico 456

CICATRIZAÇÃO

Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos ... 515

Vitamina D e cicatrização de pele: estudo prospectivo, duplo-cego, placebo controlado na cicatrização de úlceras de perna 401

CIRURGIA

Cirurgia endovascular e as salas híbridas 01

CIRURGIA ABDOMINAL

Avaliação dos resultados de intervenção após mudanças realizadas nos cuidados peri-operatórios em pacientes submetidos a operações abdominais eletivas 119

CIRURGIA GERAL

Avaliação da preceptoría na residência médica em cirurgia geral, no centro cirúrgico: comparação entre um hospital universitário e um hospital não universitário 547

O momento da cirurgia geral – editorial 447

CIRURGIA PEDIÁTRICA

Videocirurgia na criança: estado da arte. Experiência com 1408 procedimentos no Instituto da Criança “Pedro de Alcântara” 425

CIRURGIÃO

Tolerância, coragem e compaixão: virtudes cardinais do cirurgião 155

CITAÇÃO DE ARTIGOS

Citação de artigos nacionais: a (des)valorização dos periódicos brasileiros 421

CITOCINAS

Avaliação dos níveis séricos de interleucina-6 e interleucina-10 nos pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica *versus* convencional 33

COLECISTECTOMIA

Avaliação dos níveis séricos de interleucina-6 e interleucina-10 nos pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica *versus* convencional 33

Reconstrução cirúrgica da estenose cicatricial de vias biliares pós-colecistectomia 99

COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA

Colecistite aguda não-complicada: colecistectomia laparoscópica precoce ou tardia? 436

COLECISTITE AGUDA

Colecistite aguda não-complicada: colecistectomia laparoscópica precoce ou tardia? 436

COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIÕES

CBC e SBAIT: somando para multiplicar 247

COLESTASE

Influência da icterícia colestática na variação ponderal em modelo experimental 502]

COLO DO ÚTERO

Criação de protocolo eletrônico em câncer do colo do útero 28

CÓLON

Avaliação da expressão do gene *MGMT* nos tecidos normal e neoplásico de doentes com câncer colorretal 48

Avaliação do número de células caliciformes nas criptas da mucosa colônica com e sem trânsito intestinal 139

Doença diverticular complicada: alterando o padrão de tratamento	322	DOPPLER	Correlação entre o doppler da veia hepática direita com a biópsia transcutânea guiada pela ultrassonografia em hepatopatias	489
COLOSTOMIA		DUODENOPANCREATECTOMIA	Fístula pancreática após duodenopancreatectomia: correlação dos aspectos intra-operatórios e histológicos do pâncreas	41
Morbidade e mortalidade associadas ao fechamento de colostomias e ileostomias em alça acessadas pelo estoma intestinal	389	DUPLO JOTA	O emprego do cateter duplo J diminui as complicações na ureterolitotomia retroperitoneoscópica	112
CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO		E		
Efeito protetor do per-condicionamento isquêmico remoto nas lesões da síndrome de isquemia e reperfusão renal em ratos	529	ECOENDOSCOPIA	Ecoendoscopia nas lesões subepiteliais do trato digestório: artigo de revisão	408
CONTROLE DE DANOS		EMERGÊNCIA	Telemedicina baseada em evidência: cirurgia do trauma e emergência	3
Cirurgia para o controle de danos: sua evolução durante os últimos 20 anos	314	ENDOTELINA	Avaliação da capilaroscopia usando Endotelina-1 como um marcador de ativação endotelial na lesão microvascular e úlceras cutâneas	126
CORAÇÃO		ENDOVASCULAR	A cirurgia endovascular e as salas híbridas	01
Estudo retrospectivo de ferimentos cardíacos ocorridos em Manaus/AM	272	ENSINO	É eticamente aceitável o uso de recém cadáveres no ensino de procedimentos médicos?	74
CRIANÇA		ERRO MÉDICO	Erro médico: a visão de um cirurgião	171
Videocirurgia na criança: estado da arte. Experiência com 1408 procedimentos no Instituto da Criança "Pedro de Alcântara"	425	ESCLEROSE SISTÊMICA	Avaliação da espessura do complexo médio-intimal da artéria carótida como marcador de aterogênese acelerada secundária a dano vascular na esclerose sistêmica progressiva	10
CUIDADOS PERIOPERATÓRIOS		ESCORE	Emprego do escore <i>MELD</i> para a predição da sobrevivência pós-transplante hepático	105
Avaliação dos resultados de intervenção após mudanças realizadas nos cuidados peri-operatórios em pacientes submetidos a operações abdominais eletivas	119	ESOFAGECTOMIA	Esofagectomia trans-hiatal com esternotomia parcial	418
D		ESÔFAGO	Avanços na abordagem do carcinoma precoce de esôfago	534
DIABETES				
Alterações dos parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes obesos com diabetes melito tipo 2 submetidos à derivação gastrojejunal em y de Roux sem anel	178			
Mortalidade perioperatória em diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica	22			
DIAFRAGMA				
Exame radiográfico convencional do tórax no diagnóstico de hérnia diafragmática pós-traumática	280			
Sobre o diafragma	351			
Toda lesão do diafragma por ferimento penetrante deve ser suturada?	222			
DISFUNÇÃO				
Disfunção miccional - doença funcional e social ...	85			
DISSERTAÇÃO BRASIL				
Perfil das dissertações e teses brasileiras acerca do trauma: uma pesquisa documental	328			
DIVERTICULITE				
Doença diverticular complicada: alterando o padrão de tratamento	322			

- Esofagectomia trans-hiatal com esternotomia parcial 418
- Linfoma esofágico primário 243
- Sarcoma sinovial primário do esôfago 441
- ESTÁGIO VOLUNTÁRIO**
Estágio voluntário em pronto socorro: instrumento para a formação médica de qualidade 340
- ESTENOSE VIAS BILIARES**
Reconstrução cirúrgica da estenose cicatricial de vias biliares pós-colecistectomia 99
- ESTERNOTOMIA**
Esofagectomia trans-hiatal com esternotomia parcial 418
- ESTÔMAGO**
Ressecções gástricas menores com linfadenectomia modificada em câncer gástrico precoce com linfonodo sentinela negativo 183
- Sobrevivência e fatores prognósticos em pacientes com adenocarcinoma gástrico T2 e T3 377
- ÉTICA**
É eticamente aceitável o uso de recém cadáveres no ensino de procedimentos médicos? 74
- EVIDÊNCIAS**
Telemedicina baseada em evidência: cirurgia do trauma e emergência 3
- F**
- FASCIOCUTÂNEO**
Análise do emprego de retalhos fasciocutâneos para reconstrução vulvar imediat 54
- FIBRILAÇÃO ATRIAL**
Ablação curativa da fibrilação atrial: comparação entre sedação profunda e anestesia geral 462
- FÍGADO**
Avaliação da regeneração hepática com modulação pelo pré-condicionamento isquêmico após isquemia e reperfusão e hepatectomia parcial 211
- Escore *MELD* para a predição da sobrevivência pós-transplante hepático 105
- Primeiro transplante duplo de fígado esquerdo intervivos adultos do Brasil 229
- Repercussões pulmonares após isquemia hepática parcial e reperfusão: modelo experimental 216
- Ressecção de metástases hepáticas em dois estágios e reconstrução da veia cava suprarrenal 544
- Trauma hepático contuso: comparação entre o tratamento cirúrgico e o não operatório 307
- FILTRO VENOSO**
Filtro de veia cava: uma década de experiência em um centro de trauma nível I 16
- FÍSTULA**
Fístula pancreática após duodenopancreatectomia: correlação dos aspectos intra-operatórios e histológicos do pâncreas 41
- FORMAÇÃO MÉDICA**
Estágio voluntário em pronto socorro: instrumento para a formação médica de qualidade 340
- FRATURA CÔNDILO MANDIBULAR**
Avaliação da prevalência do tratamento das fraturas de côndilo mandibular 373
- FRATURA PÉLVICA**
Tratamento da hemorragia da fratura pélvica em doente instável hemodinamicamente 238
- G**
- GANGLIONEUROMA**
Ganglioneuroma da suprarrenal 81
- GASTRECTOMIA**
Comparação da sobrevivência e dos fatores prognósticos em pacientes com adenocarcinoma gástrico T2 e T3 377
- GENES**
Avaliação da expressão do gene *MGMT* nos tecidos normal e neoplásico de doentes com câncer colorretal 48
- GLUTAMINA**
Ingestão de glutamina e maltodextrina duas horas no pré-operatório imediato melhora a sensibilidade à insulina pós-operatória: estudo aleatório, duplo-cego e controlado 449
- H**
- HEMATOMA EXTRADURAL**
Análise epidemiológica de 210 casos de hematoma extradural traumático tratados cirurgicamente 268
- HEMORRAGIA**
Ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia no trauma 77
- HEMOTÓRAX**
Abordagem do hemotórax residual após a drenagem torácica no trauma 344

HEPATECTOMIA

Hepatectomia videolaparoscópica. experiência pessoal com 107 casos 483

HEPATOPATIA

Correlação entre o doppler da veia hepática direita com a biópsia transcutânea guiada pela ultrassonografia em hepatopatias 489

HÉRNIA

Correção de hérnia abdominal com tela envolta por tecido fibroso: estudo em ratos Wistar 195

HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA

Exame radiográfico convencional do tórax no diagnóstico de hérnia diafragmática pós-traumática 280

HÉRNIA INCISIONAL

Ossificação heterotópica em saco herniário incisional 151

HIPOCALCEMIA

Fatores preditores para hipocalcemia pós-tireoidectomia 476

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Avaliação da preceptoría na residência médica em cirurgia geral, no centro cirúrgico: comparação entre um hospital universitário e um hospital não universitário 547

I**ICTERÍCIA**

Influência da icterícia colestática na variação ponderal em modelo experimental 502

ILEOSTOMIA

Morbidade e mortalidade associadas ao fechamento de colostomias e ileostomias em alça acessadas pelo estoma intestinal 389

IMUNOHISTOQUÍMICA

Avaliação imunohistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante 86

INSULINA, SENSIBILIDADE

Ingestão de glutamina e maltodextrina duas horas no pré-operatório imediato melhora a sensibilidade à insulina pós-operatória: estudo aleatório, duplo-cego e controlado 449

INTERLEUCINAS

Avaliação dos níveis séricos de interleucina-6 e interleucina-10 nos pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica *versus* convencional 33

INTERVIVOS, TRANSPLANTE

Primeiro transplante duplo de fígado esquerdo intervivos adultos do Brasil 229

INTESTINO

Modelo experimental de isquemia: reperfusão intestinal por clampeamento de aorta abdominal em ratos Wistar 207

ISQUEMIA E REPERFUSÃO

Modelo experimental de isquemia: reperfusão intestinal por clampeamento de aorta abdominal em ratos Wistar 207

Repercussões pulmonares após isquemia hepática parcial e reperfusão: modelo experimental 216

Efeito protetor do per-condicionamento isquêmico remoto nas lesões da síndrome de isquemia e reperfusão renal em ratos 529

L**LAPAROSCOPIA**

Avaliação dos níveis séricos de interleucina-6 e interleucina-10 nos pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica *versus* convencional 33

LEIOMIOMA

Leiomioma uretral durante a gravidez: relato de caso 560

LIGAMENTO DE BERRY

Estudo das relações anatomocirúrgicas entre os nervos laríngeos recorrentes e o ligamento de Berry 364

LINFOMA

Linfoma esofágico primário 243

LINFONODO SENTINELA

Ressecções gástricas menores com linfadenectomia modificada em câncer gástrico precoce com linfonodo sentinela negativo 183

M**MALTODESTRINA**

Ingestão de glutamina e maltodextrina duas horas no pré-operatório imediato melhora a sensibilidade à insulina pós-operatória: estudo aleatório, duplo-cego e controlado 449

MAMA

Antropometria e perfil lipídico em mulheres com câncer de mama: um estudo caso-controle 358

- Avaliação imunoistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante 86
- Lesões impalpáveis da mama marcadas com suspensão de carvão: avaliação de aspectos anatomopatológicos, viabilidade de interpretação e resposta inflamatória 469
- MASTOPLASTIA**
- Avaliação da função pulmonar em pacientes submetidos a mastoplastia redutora. Carta ao editor 168
- Avaliação da prevalência do tratamento das fraturas de côndilo mandibular 373
- MEDIASTINO**
- Vias de acesso aos grandes vasos mediastinais no trauma torácico 64
- MELD, ESCORE**
- Emprego do escore *MELD* para a predição da sobrevivência pós-transplante hepático 105
- MERKEL, CÉLULAS DE**
- Carcinoma de células de Merkel em extremidade inferior 165
- METÁSTASE**
- Ressecção de metástases hepáticas em dois estágios e reconstrução da veia cava suprarrenal 544
- MICÇÃO**
- Disfunção miccional - doença funcional e social 85
- MIOCÁRDIO**
- Mortalidade perioperatória em diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica 22
- MICROBIOTA INTESTINAL**
- Análise da diversidade da microbiota intestinal de ratos submetidos à ressecção da valva ileocecal e criação de esfíncter artificial 521
- MICROCIRURGIA**
- Uso racional de modelos animais para pesquisa e ensino de microcirurgia 414
- MODELO EXPERIMENTAL**
- Uso racional de modelos animais para pesquisa e ensino de microcirurgia 414
- MORBIDADE**
- Fatores preditivos de morbidade nas ressecções pancreáticas esquerdas 496
- MORTALIDADE**
- Avaliação da qualidade do atendimento ao traumatizado através do estudo das mortes em um hospital terciário 249
- Avaliação da mortalidade por causas externas 263
- Mortalidade perioperatória em diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica 22
- MUCOSA COLÔNICA**
- Avaliação do número de células caliciformes nas criptas da mucosa colônica com e sem trânsito intestinal 139
- N**
- NERVO FACIAL**
- Utilização de fio de polipropileno de autossustentação de tripla convergência para a correção do desvio de hemiface causada por lesão do nervo facial 368
- NERVO RECORRENTE**
- Estudo das relações anatomocirúrgicas entre os nervos laríngeos recorrentes e o ligamento de Berry 364
- O**
- OBESIDADE**
- Alterações dos parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes obesos com diabetes melito tipo 2 submetidos à derivação gastrojejunal em y de Roux sem anel 178
- Tomografia das alterações abdominais pós-operatórias dos pacientes submetidos ao derivação gastrojejunal em Y-de-Roux sem anel 189
- OMEGA-3**
- Estudo comparativo de aderências intraperitoneais associadas ao uso das telas de polipropileno e de malha leve de polipropileno revestida com ácido graxo ômega-3 201
- OSSIFICAÇÃO**
- Ossificação heterotópica em saco herniário incisional 151
- OSSO HUMANO**
- Fragmento de osso humano atuando como projétil secundário decorrente de explosão 444
- OSTEOCONDROMA FEMORAL**
- Pseudoaneurisma de artéria poplítea secundário a osteocondroma femoral – relato de caso 558

P	
PÂNCREAS	
Fístula pancreática após duodenopancreatectomia: correlação dos aspectos intra-operatórios e histológicos do pâncreas	41
PANCREATECTOMIA	
Fatores preditivos de morbidade nas ressecções pancreáticas esquerdas	496
PANCREATITE	
Resultados do tratamento da pancreatite aguda grave	385
PELE	
Amputação de membros por carcinoma escamocelular da pele: fatores envolvidos nesta evolução desfavorável	173
PELVE	
Tratamento da hemorragia da fratura pélvica em doente instável hemodinamicamente	238
PERFURADA, ÚLCERA	
Análise epidemiológica e emprego do teste rápido da urease em pacientes com úlcera péptica perfurada	93
PERIÓDICOS BRASILEIROS	
Citação de artigos nacionais: a (des)valorização dos periódicos brasileiros	421
PERFIL LIPÍDICO	
Antropometria e perfil lipídico em mulheres com câncer de mama: um estudo caso-controle	358
PESQUISA	
Uso racional de modelos animais para pesquisa e ensino de microcirurgia	414
PNEUMONIA	
Estudo bacteriológico do lavado broncoalveolar na gestão de antibióticos na pneumonia associada à ventilação mecânica de pacientes em unidades de terapia intensiva cirúrgica	353
POLIPROPILENO	
Estudo comparativo de aderências intraperitoneais associadas ao uso das telas de polipropileno e de malha leve de polipropileno revestida com ácido graxo ômega-3	201
Utilização de fio de polipropileno de autossustentação de tripla convergência para a correção do desvio de hemiface causada por lesão do nervo facial	368
PRÉCONDICIONAMENTO	
Avaliação da regeneração hepática com modulação pelo pré-condicionamento isquêmico após isquemia e reperfusão e hepatectomia parcial	211
PROCALCITONINA	
Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico	456
PRODUÇÃO CIENTÍFICA	
Avaliação da qualidade da produção científica brasileira: Devemos criar uma política de cotas	169
PROFILAXIA	
Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes com lesão cerebral traumática	553
PROJÉTIL SECUNDÁRIO	
Fragmento de osso humano atuando como projétil secundário decorrente de explosão	444
PRONTO SOCORRO	
Estágio voluntário em pronto socorro: instrumento para a formação médica de qualidade	340
PRÓPOLIS	
Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos	515
PSEUDOANEURISMA	
Pseudoaneurisma de artéria poplítea secundário a osteocondroma femoral – relato de caso	558
PULMÃO	
Comportamento da função pulmonar, força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes submetidos às toracotomias eletivas	04
Q	
QUIMIOTERAPIA	
Avaliação imunohistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante	86
R	
REANIMAÇÃO CARDIOPULMONAR	
Análise de vídeos do <i>YouTube</i> sobre suporte básico de vida e reanimação cardiopulmonar	335

REGENERAÇÃO HEPÁTICA

Avaliação da regeneração hepática com modulação pelo pré-condicionamento isquêmico após isquemia e reperfusão e hepatectomia parcial 211

REPERFUSÃO

Modelo experimental de isquemia: reperfusão intestinal por clampamento de aorta abdominal em ratos Wistar 207

Repercussões pulmonares após isquemia hepática parcial e reperfusão: modelo experimental 216

RESIDÊNCIA MÉDICA

Avaliação da preceptoria na residência médica em cirurgia geral, no centro cirúrgico: comparação entre um hospital universitário e um hospital não universitário 547

RESPIRAÇÃO

Comportamento da função pulmonar, força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes submetidos às toracotomias eletivas 04

RETROPERITONEOSCOPIA

O emprego do cateter duplo J diminui as complicações na ureterolitotomia retroperitoneoscópica 112

REVASCULARIZAÇÃO

Mortalidade perioperatória em diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica 22

RIM

Efeito protetor do pré-condicionamento isquêmico remoto nas lesões da síndrome de isquemia e reperfusão renal em ratos 529

S**SACO HERNIÁRIO**

Ossificação heterotópica em saco herniário incisional 151

SARCOMA SINOVIAl

Sarcoma sinovial primário do esôfago 441

SELANTE DE FIBRINA

Análise das aderências resultantes da fixação de telas cirúrgicas com selantes de fibrina e sutura – modelo experimental intraperitoneal 509

SEPSE

Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico 456

SÍNDROME DE BOERHAAVE

Ruptura espontânea do esôfago: síndrome de Boerhaave 83

SUORTE À VIDA

Análise de vídeos do *YouTube* sobre suporte básico de vida e reanimação cardiopulmonar 335

SUPRARRENAL

Ganglioneuroma da suprarrenal 81

T**TELA**

Aderências intraperitoneais associadas ao uso das telas de polipropileno e de malha leve de polipropileno revestida com ácido graxo ômega-3 201

Análise das aderências resultantes da fixação de telas cirúrgicas com selantes de fibrina e sutura – modelo experimental intraperitoneal 509

TELEMEDICINA

Telemedicina baseada em evidência: cirurgia do trauma e emergência 03

TESE BRASIL

Perfil das dissertações e teses brasileiras acerca do trauma: uma pesquisa documental 328

TIREOIDECTOMIA

Fatores preditores para hipocalcemia pós-tireoidectomia 476

TOMOGRAFIA

Achados tomográficos das alterações abdominais pós-operatórias dos pacientes submetidos ao derivação gastrojejunal em Y-de-Roux sem anel 189

TORACOABDOMINAL

Tratamento não operatório do ferimento por arma de fogo na região toracoabdominal direita 286

TORACOTOMIA

Comportamento da função pulmonar, força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes submetidos às toracotomias eletivas 04

TÓRAX

Vias de acesso aos grandes vasos mediastinais no trauma torácico 64

TRACTO DIGESTÓRIO

Ecoendoscopia nas lesões subepiteliais do trato digestório: artigo de revisão 408

TRANEXÂMICO, ÁCIDO

- Ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia no trauma 77

TRANSPLANTE

- Emprego do escore *MELD* para a predição da sobrevivência pós-transplante hepático 105
- Primeiro transplante duplo de fígado esquerdo intervivos adultos do Brasil 229

TRAUMA

- Abordagem do hemotórax residual após a drenagem torácica no trauma 344
- Ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia no trauma 77
- Atendimento pré-hospitalar à múltiplas vítimas com trauma simulado 230
- Avaliação da qualidade do atendimento ao traumatizado através do estudo das mortes em um hospital terciário 249
- Avaliação epidemiológica das vítimas de trauma abdominal submetidas ao tratamento cirúrgico 302
- Epidemiologia de 210 casos de hematoma extradural traumático tratados cirurgicamente 268
- Fatores preditivos de lesões abdominais em vítimas de trauma fechado 295
- Panamerican Trauma Society International Trauma Registry 255
- Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes com lesão cerebral traumática 553
- Telemedicina baseada em evidência: cirurgia do trauma e emergência 03
- Trauma hepático contuso: comparação entre o tratamento cirúrgico e o não operatório 307
- Vias de acesso aos grandes vasos mediastinais no trauma torácico 64

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

- Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes com lesão cerebral traumática 553

TUNICA ADVENTÍCIA

- Efeitos da remoção da túnica adventícia da aorta descendente em suínos 133

U**ÚLCERA CUTÂNEA**

- Avaliação da capilaroscopia usando Endotelina-1 como um marcador de ativação endotelial na lesão microvascular e úlceras cutâneas 126

ÚLCERA DE PERNA

- Vitamina D e cicatrização de pele: estudo prospectivo, duplo-cego, placebo controlado na cicatrização de úlceras de perna 401

ÚLCERA PERFURADA

- Análise epidemiológica e emprego do teste rápido da urease em pacientes com úlcera péptica perfurada 93

ÚLCERA VENOSA

- Prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com úlceras de perna de etiologia venosa 60

ULTRASSONOGRRAFIA

- Correlação entre o doppler da veia hepática direita com a biópsia transcutânea guiada pela ultrassonografia em hepatopatias 489

UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

- Estudo bacteriológico do lavado broncoalveolar na gestão de antibióticos na pneumonia associada à ventilação mecânica de pacientes em unidades de terapia intensiva cirúrgica 353

UREASE, TESTE

- Análise epidemiológica e emprego do teste rápido da urease em pacientes com úlcera péptica perfurada 93

URETEROLITOTOMIA

- O emprego do cateter duplo J diminui as complicações na ureterolitotomia retroperitoneoscópica 112

URETRA

- Leiomioma uretral durante a gravidez: relato de caso 560

ÚTERO

- Criação de protocolo eletrônico em câncer do colo do útero 28

V**VALVA ILEOCECAL**

- Análise da diversidade da microbiota intestinal de ratos submetidos à ressecção da valva ileocecal e criação de esfíncter artificial 521

VASOS MEDIASTINAIS

- Vias de acesso aos grandes vasos mediastinais no trauma torácico 64

VEIA CAVA

- Filtro de veia cava: uma década de experiência em um centro de trauma nível I 16

VEIA HEPÁTICA

- Correlação entre o doppler da veia hepática direita com a biópsia transcutânea guiada pela ultrassonografia em hepatopatias 489

VENTILAÇÃO MECÂNICA

Estudo bacteriológico do lavado broncoalveolar na gestão de antibióticos na pneumonia associada à ventilação mecânica de pacientes em unidades de terapia intensiva cirúrgica 353

VIAS BILIARES

Reconstrução cirúrgica da estenose cicatricial de vias biliares pós-colecistectomia 99

VIDEOCIRURGIA

Videocirurgia na criança: estado da arte. Experiência com 1408 procedimentos no Instituto da Criança "Pedro de Alcântara" 425
Hepatectomia videolaparoscópica. experiência pessoal com 107 casos 483

VIRTUDE, CIRURGIÃO

Tolerância, coragem e compaixão: virtudes cardinais do cirurgião 155

VITAMINA D

Prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com úlceras de perna de etiologia venosa 60

Vitamina D e cicatrização de pele: estudo prospectivo, duplo-cego, placebo controlado na cicatrização de úlceras de perna 401

VULVA

Retalhos fasciocutâneos para reconstrução vulvar imediata 54

Y**Y DE ROUX**

Parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes obesos com diabetes melito tipo 2 submetidos à derivação gastrojejunal em y de Roux sem anel 178

Tomografia nas alterações abdominais pós-operatórias dos pacientes submetidos ao derivação gastrojejunal em Y-de-Roux sem anel 189

YOUTUBE

Vídeos do *YouTube* sobre suporte básico de vida e reanimação cardiopulmonar 335

ÍNDICE DOS AUTORES
VOLUME 39, 2012

A

Aboutanos, Michael B. (4): 255
 Aguiar, Ulisses do Brado (4): 268
 Aguiar-Nascimento, José Eduardo (6): 449
 Albers, Carolina (1): 10; (2): 126
 Alberti, Luiz Ronaldo (6): 502
 Albuquerque, Gabriel de Souza (3): 207
 Alencar, Mario Henrique de (5): 441
 Almeida Junior, Hiram Laranjeira de (2): 165
 Almeida, Frederico Novaes de (5): 408
 Almeida, Gutemberg (1): 54
 Almeida, Marcelo Wilson Rocha (2): 165
 Alves, Kisna Yasmin Andrade (4): 328
 Amorim, Américo Gusmão (2): 105
 Andrade, Aderivaldo de (2): 99
 Andrade, Wagner de Castro (5): 425
 Andretta, Marianne (1): 10; (2): 126
 Aoki, Tsutomu (1): 28
 Apezato, Maria Lucia do Pinho (5): 425
 Apodaca – Torrez, Frans Robert (5): 385
 Arantes, Vitor (6): 534
 Araujo, Antonio Oliveira de (4): 272
 Araujo, João Luiz Vitorino (4): 268
 Araujo, Lucas Lacerda (3): 207
 Arbex, Guilherme (1): 54
 Arnaut Jr., Macio (1): 54
 Assad, Alexandra Rezende (6): 462
 Assef, José Cesar (4): 295
 Assis, Maria Lysete Batos de (6): 515
 Attab, Cyomara Sanches (5): 441
 Azevedo, José Raimundo Araujo (6): 456
 Azevedo, Luiz Ronaldo (6): 502

B

Badiel, Marisol (4): 255
 Barbosa, Ana Paula Fernandes (6): 515
 Barra, Angela Aparecida (6): 521
 Barros, Ricardo Hoelz de Oliveira (4): 280
 Barrucand, Louis (6): 462
 Bartchewsky Junior, Waldemar (1): 48
 Batigália, Fernando (5): 408

Batista, Lara Livia Valença (6): 515
 Batista, Marcus Brunner Pereira (5): 364
 Batista, Thales Paulo (2): 105
 Bau, Renata (6): 509
 Bellinetti, Laryssa Milenkovich (1): 4
 Bigolin, Andre Vicente (3): 201; (6): 509
 Birolini, Dario (4): 272
 Boaventura, Gilson Teles (3): 211
 Bolanho, Edgard (6): 558
 Boldrini, Domingos (5): 441 (in memorian)
 Borges-Santos, Ericson (1): 4
 Bortoto, Jose Benedito (4): 280
 Botelho, João Bosco (5): 364
 Botelho, Nara Macedo (5): 421
 Bravo Neto, Guilherme Pinto (3): 183; (6): 547
 Brito, Marcus Vinicius Henriques (6): 529
 Burkiewicz, Claudiane Juliana
 Caznoch (1): 60; (5): 401
 Busato Junior, Wilson Francisco Schreiner ... (5): 394
 Busato, Wilson Francisco Schreiner (5): 394
 Bustorff-Silva, Joaquim Murray (2): 159

C

Cabral, Flavio Luiz Dosea (4): 302
 Cabral, Pedro Henrique Oliveira (4): 272
 Caetano, Alaor (5): 408
 Calderan, Thiago Rodrigues Araujo (4): 307
 Castro, Grayce Loyse Tinoco (4): 335
 Campesatto, Elaine Aparecida (6): 515
 Campos Tercio de (5): 436
 Campos, Tercio (1): 41
 Carneiro, Junia Lira (5): 444
 Carneiro, Mario Castro (3): 207
 Carreiro, Leonardo Fernandes (3): 216
 Carvalho, Diego Monteiro de (5): 364
 Carvalho, Eduardo de Souza (3): 183
 Carvalho, Jomar Rezende (6): 476
 Carvalho, Rafael Almeida de (3): 173
 Casali, Jairo Junior (2): 93
 Caserta, Nelson Marcio Gomes (4): 280
 Castro, Eduardo Vitor de (3): 173
 Cavalcanti, Ismar Lima (6): 462

Cavalcanti, Teresa Cristina Santos (6): 469
 Cavalcanti, Tereza Santos (2): 86
 Cavalli, Alexandre Cavalheiro (2): 112
 Cavalli, Gabriela (5): 394
 Cavalli, Rafael Cavalheiro (2): 112
 Cavazzola, Leandro Totti (3): 201; (6): 509
 Chaves, Altair Rodrigues (4): 272
 Chequim, Luiz Henrique (3): 195
 Coan, Tatiane (2): 119
 Coelho, João Vitor Baia (6): 529
 Coimbra, Raul (1): 16
 Collaço, Iwan Augusto (4): 340
 Compesatto, Eliane Aparecida (6): 615
 Cordeiro, Adriana Teixeira (1): 48
 Correa, José Humberto Simões (5): 377
 Corrêa, Rose Karina (2): 133
 Costa Junior, Altair da Silva (5): 418
 Costa, Aluysio de Mendonça (5): 441
 Costa, Cleinaldo de Almeida (4): 272
 Costa, Felipe Lobato da Silva (6): 529
 Costa, Luis Eugênio (2): 165
 Costa, Regina de Faria
 Bittencourt da (6): 558
 Cristiano, Adriana Borgonovi (2): 146
 Cruz, Manuela Aguiar (3): 179
 Cuenca, Ronaldo Máfia (6): 489
 Cunha, Milena Bolini (4): 263
 Czczko, Leticia Elizabeth Augustin (5): 394
 Czczko, Nicolau
 Gregori (1): 10; (2): 86; (6): 456

D

Dietz, Ulrich Andreas (3): 189
 Dock- Nascimento, Diana (6): 449
 Domingos, Micheli Fortunato (4): 340
 Dornelas, Camila Braga (6): 515
 Drumond, Domingos Andre
 Fernandes (4): 286; (5): 444
 Duarte Neto, Caio (3): 230
 Duarte, Ivone da Silva (5): 414
 Duran, Cintia Cosme Gutierrez (5): 414

E

Enokawa, Marcelo Seiki (3): 189
 Escobar, Rodrigo Renda (1): 22
 Estofolete, Cassia Fernanda (2): 146

F

Fagundes, Almondi (2): 133
 Farrath, Samiris (4): 295
 Feitosa, Marcus Felipe (4): 302
 Fernandes Junior, Nelson (6): 558
 Fernandes, Gustavo Leme (1): 28
 Fernandes, Tereza Cristina Bernardes (1): 81
 Ferreira, Alessandra Barbosa (6): 521
 Ferreira, Ana Maria Reis (3): 211
 Ferreira, Rafael Rodrigues (6): 547
 Ferri, Kellen Regina (3): 189
 Fidalgo, Ramiro de Souza (5): 414
 Figueiredo, Nubia Verçosa (6): 462
 Figueiredo, Omar Jacobina (1): 22
 Fingerhut, Abe (4): 322
 Firme, Elizabeth Bessadas Penna (6): 462
 Fonseca Neto, Olival Cirilo Lucena da (2): 105
 Fonte, Fabio Piovezan (2): 139
 Fortlage, Dale (1): 16
 Fraga, Gustavo Pereira (1): 3; (2): 159;
 (3): 238; (4): 280, 307, 344; (5): 436; (6): 553
 Franco, Diogo (1): 54
 Franco, Talita (1): 54
 Franzon, Orli (2): 93
 Freitas, Fernanda de Souza (6): 521
 Freitas-Junior, Ruffo (5): 358
 Fujino, Marcos Vinicius Tadao (4): 263
 Funes, Hamilton Luiz Xavier (5): 408
 Furtado, Maria Cristina Vasconcelos (6): 521
 Furtado, Tatiana Piotz (3): 230
 Furtado, Yara (1): 54

G

Galhardo, Maria Aparecida (3): 211
 Gama, Ricardo Ribeiro (3): 195
 Garcia, Diogo de Freitas Valerio (3): 238
 Garcia, Rodrigo Ferreira (3): 179
 Gayet, Brice (6): 496
 Genz, Isabel Cristina Hilgert (1): 4
 Gil, Cristiane Damas (2): 146
 Godinho, Carlos Alberto (5): 418
 Godinho, Mauricio (1): 83; (3): 238
 Goldenberg, Alberto (5): 385
 Goldwasser, Rosane S. (6): 547
 Gomes, Carlos Augusto (2): 155
 Gomes, Larissa Kruger (6): 469
 Gonçalves, Cristiane Golias (1): 4

Gonçalves, Roberto (1): 64; (3): 222
 Gonçalves, Thiago Barbosa (6): 529
 Gontijo, Barbara Roberta (3): 173
 Gonzaga, Ricardo Alessandro Teixeira ... (4): 263
 Gortz, Lucas Wagner (5): 353
 Gres, Philippe (6): 496
 Grillo, Luciano Aparecido Meireles (6): 515
 Grossi, João Vicente Machado . (3): 201; (6): 509
 Guadagnin, Fernanda Ampesaan (5): 401
 Guelfi, Daniel Claus Fruk (3): 173
 Gullo, Caio Eduardo (2): 146

H

Hasegawa, Leonardo (3): 195
 Hayahsi, Daniele (1): 4
 Hayashi, Alexandre Yoshio (5): 353
 Henn, Victor Lacerda (5): 408
 Henriques, Alexandre Cruz (5): 418
 Herani Filho, Benedito (5): 385
 Herrmann, Viviane (6): 560
 Hirano, Elcio Shiyoiiti (2): 159; (4): 280; 307; 344

J

Jesus, Lisieux Eyer (2): 85
 Jesus, Mateus Neves da Silva de (3): 207
 Jose, Jean Khoury (1): 81
 Jucá, Patricia Campos (5): 377
 Justino, Ariane Zanetta (2): 119

K

Kesley, Rubens (5): 377
 Kinshoko, Marcio Rogerio (5): 414
 Kist, Caroline (3): 201
 Krieger, João Guilherme Cavalcanti (4): 340
 Krueel, Nicolau Fernandes (2): 93

L

Lacerda, Claudio Moura (2): 105
 Lacerda, Lycia Tobias (3): 173
 Lages, Roberto Oliver (4): 272
 Leher, Elizabeth Menezes Teixeira (6): 547
 Leme, Pedro Luiz Squilacci (5): 414

Levard, Hugues (6): 496
 Lima, Gabriel Varjão (3): 207, 216
 Lima, Renato Oliveira Albuquerque (1): 22
 Lima, Ricardo de Carvalho (1): 22
 Lima, Sônia Oliveira (4): 302
 Loaiza, Jhon Harry (4): 255
 Lobo, Edson José (5): 385
 Loja, Carlos André dos Santos (3): 183
 Longo, Aline Felipe (1): 4
 Lopes Filho, Gaspar de Jesus (5): 385
 Lopes, Catiucia Carneiro (2): 165
 Loureiro, Claudia Juliana (6): 509
 Lourenço, Laercio (5): 377
 Luz, Luis da (1): 77
 Luz, Luis Teodoro da (5): 436

M

Macedo, Rodrigo (1): 10
 Machado, Marcel Autran Cesar (6): 483
 Machado, Marcel Cerqueira Cesar (3): 216
 Maciel, Gustavo Sasso Benso (3): 230
 Macri, Matheus Martin (3): 226
 Madureira, Fabio Athayde Veloso (6): 496
 Makdissi, Fabio Ferrari (6): 483
 Maksoud Filho, João Gilberto (5): 425
 Malafaia, Andressa Bressan (2): 86
 Malafaia, Osvaldo (6): 469
 Manna, Bibiana Borges (3): 201
 Mannarino, Vera Lucia (6): 547
 Manso, Jose Eduardo Ferreira (4): 247
 Maranhão, Bruno Souza de Albuquerque .. (1): 33
 Marchi, Evaldo (1): 83
 Marcondes, Carmem Australia
 Paredes Ribas (5): 394
 Margarido, Nelson Fontana (2): 139
 Marques Filho, Jose (1): 74
 Martinez, Carlos Augusto Real ... (1): 48; (2): 139
 Martinho, José Mandel (3): 211
 Martins, Claudia Cristiane Filgueira (4): 328
 Martins, Karine Anusca (5): 358
 Martins, Marcelo Portes Rocha (4): 286
 Marttos Jr., Antonio C. (6): 553
 Mata, Lina V. (4): 255
 Mattioli, Tatiana Maria Folador (5): 373
 Medeiros, Kleyton Santos de (4): 335
 Mello, Eduardo Linhares Riello de (5): 377
 Mello, Rodrigo de Oliveira (2): 139
 Melo, Geraldine Ragot de (5): 385

Melo, Paulo Sergio Vieira de (2): 105
 Melo, Renato Miranda (2): 151
 Mendes, Regerio Rafael da Silva (3): 207
 Mendonça, Edson Tadeli (2): 151
 Mendonça, Ernesto Quaresma (2): 151
 Mendonça, Mateus Quaresma (2): 151
 Mesquita, Felipe Neri Barreto (4): 302
 Michaelis, Thiago (2): 126
 Miguel, Marcelo Tizzot (5): 353; (6): 469
 Mira, Rafael Rabello Lista (1): 81
 Miranda, Luiz Eduardo Correia (2): 105
 Modena, Sergio Ferreira (1): 83
 Monego, Estelamaris Tronco (5): 358
 Monteiro, Lilah Maria Carvas (5): 385
 Monteiro, Mauro (3): 226
 Montes, Juliano Hermes Maeso (3): 201;
 (6): 509
 Moraes, Gustavo Meyer (6): 476
 Moreira, Luciana Bugmann (2): 126; (3): 178
 Moricz, Andre de (1): 41
 Murad, Felipe Francescutti (1): 1
 Murad, Henrique (1): 1

N

Nagen, Marcelo (6): 521
 Nascimento Jr. Bartolomeu (2): 159; (4): 344;
 (5): 436; (6): 553
 Nascimento, Bartolomeu (3): 238
 Nascimento, Marcelo Mazza do (3): 178; (5): 401;
 (6): 489
 Nasr, Adonis (4): 340
 Nassif, Paulo Afonso Nunes (3): 178, 189;
 (6): 456; 469
 Netinho João Gomes (2): 146
 Neves, Bruno Duarte (2): 93
 Neves, Giana Carolina Strack (4): 340
 Neves, Marcelo Soares (3): 183
 Nicola, Roberto (6): 509
 Nicollelli, Guilherme Matiulli (1): 33
 Nicoluzzi, João Eduardo (3): 226; (6): 544

O

Ogata, Daniel Cury (5): 394; (6): 469
 Oliveira, Antonio Talvane Torre de (5): 441
 Oliveira, Fabricio Mascarenhas (6): 558
 Oliveira, Humberto Alves (3): 243

Oliveira, Ivanir Martins de (5): 377
 Oliveira, Marilia Tereza de (2): 133
 Oliveira, Paulo Gonçalves de (5): 389
 Oliveira, Ricardo Augusto Nahuz (5): 389
 Oliveira, Thiago Augusto de (3): 173
 Oliveira e Silva, Armando (6): 447
 Ordóñez, Carlos A. (4): 255

P

Pacheco Jr., Ademar Monteiro (1): 41
 Pachnicki, Jean Pawel Andrade (2): 86
 Padilha, Thiago Litaiff (4): 272
 Palma, Paulo Cesar Rodrigues (6): 560
 Parreira, José Gustavo (3): 238;
 (4): 295
 Passos, Edward (1): 77
 Pastore Neto, Mario (4): 344
 Paula, Roberto Anania (1): 83
 Paulinelli, Regis Rezende (5): 358
 Paulo, Danilo Nagib Salomão (3): 230
 Paz, Natalia Mansur (3): 173
 Peixoto, Rodrigo de Oliveira (2): 155
 Pena-Firme, Elizabeth Bessadas (6): 462
 Penteado Filho, Sergio Ricardo (5): 353
 Pereira, Adamastor Humberto (2): 133
 Pereira, Bruno Monteiro (4): 307; (6): 553
 Pereira, Bruno Monteiro Tavares (2): 159
 Pereira, Fernando Leal (1): 41
 Pereira, José Aires (2): 139
 Pereira, Leandro Alves (3): 211
 Perlingeiro, Jacqueline A.G. (4): 295
 Perrone, Marcelo (5): 368
 Petroianu, Andy (5): 421; (6): 502
 Piaulino, Marcos Amorim (3): 243
 Piñeros, Elias Alfonso Fornero (6): 534
 Pino, Luiz Fernando (4): 255
 Pinto Neto, Aloisio Ferreira (4): 302
 Pinto, Marcia Ferreira (3): 183
 Pires, Adilson Casemiro (5): 418
 Pires, Andrea Rodrigues Cordovil (3): 211
 Pires, Eduardo Araujo (4): 263
 Pitrez, Fernando (3): 171
 Pontes, Ruy Victor Simões (6): 529

Q

Queiroz, Luciana Rodrigues (6): 489

R

Ramoli, Caroline Fernandes (4): 263
 Rampasso, Cassio Lendro (5): 373
 Randone, Bruto (6): 496
 Rapoport, Abrão (5): 373
 Rena, Cicero de Lima (6): 521
 Reys, Luiz Guilherme Cintra Vidal (1): 16
 Rezende Neto, João Batista de ... (4): 344; (5): 444
 Rezende, Ivan Cesar Said (1): 81
 Rezende-Assad (6): 462
 Ribas, Carmen Australia Paredes
 Marcondes (2): 126; (3): 189; (6): 489
 Ribas, Claudia Stein Gomes (1): 60
 Ribas, Fernanda Marcondes (3): 189
 Ribas-Filho, Jurandir Marcondes (1): 10
 Ribeiro, Marcelo Lima (1): 48
 Ricceto, Cassio Luiz Zanettini (6): 560
 Ricciardi, Bruno Filippi (3): 195
 Risoli, Sandro (2): 159; (3): 238;
 (4): 307, 344; (5): 436; (6): 553
 Roberti, Tasso (6): 558
 Rocha, Bruno da Costa (3): 207
 Rocha, Luiz Carlos de Almeida (2): 112
 Rodrigues Junior, João Batista (5): 444
 Rodrigues, Bruno de Lima (4): 286
 Rodrigues, Carlos Alberto Lopes (5): 414
 Rodrigues, Rubens (2): 133
 Romero, Juliana Ribeiro (6): 502
 Rotondo, Michel M.F. (4): 314
 Rueda, Fabio Gonçalves de (1): 22

S

Sá, Michel Pompeu Barros de Oliveira (1): 22
 Saad Junior, Roberto (1): 64; (3): 222; (5): 351
 Saade, Nelson (4): 268
 Sabat, Bernardo David (2): 105
 Salles, José Maria Porcaro (6): 476
 Salomão, Laura Sampaio (3): 211
 Salvador, Petula Tuani Candido de
 Oliveira (4): 328, 335
 Sampaio, Felipe Dias (5): 444
 Sankarankutty, Ajith (1): 77; (5): 436
 Santana, Vanessa Rocha de (4): 302
 Santos, Antonio Carlos Nobrega do S (5): 389
 Santos, Cecilia Andrade (1): 22
 Santos, Elizabeth Gomes (6): 547
 Santos, Lorena Reis Pereira (1): 60

Santos, Ribeiro Euzébio dos (1) 28
 Santos, Viviane Eusebia Pereira (4): 328, 335
 Santos, Washington Luis Conrado dos ... (3): 207
 Saucedo Junior, Nestor Saucedo (1): 33
 Savassi-Rocha, Paulo Roberto (6): 476
 Scarpelini, Sandro (4): 249
 Servin, Santiago Cirilo Nogueira (5): 401
 Silva, Alcino Lazaro da (6): 521
 Silva, Camila Morais Gonçalves da ... (1): 48; (2): 139
 Silva, Carlos Dario da (4): 249
 Silva, Daniele Luchinitz Ferraz (2): 139
 Silva, Marcelle Souza Alves da (4): 286
 Silva, Vanesa Gonçalves (4): 280
 Silveira, Arlon Breno Figueiredo
 Nunes da (6): 560
 Silveira, Fábio (1): 33; (3): 226
 Silveira, Fabio Porto (1): 31; (3): 226
 Silveira, Rodrigo Altenfelder (1): 41
 Silveira, Tiago Santos (5): 421
 Simões, Romeu Lages (3): 230
 Skare, Thelma Larocca (2): 126; (5): 401;
 (6): 469; 489
 Slong, Luiz Edison (2): 112
 Soares Junior, Cleber (2): 155
 Soares, Evelyn Figueira (1): 22
 Soares, Fernanda Pardo de Toledo Piza (2): 155
 Soares, João Marcos Arantes (6): 476
 Sobrinho, Josias de Andrade (5): 373
 Solda, Silvio C. (4): 295
 Soltosk, Paulo Roberto (5): 353
 Sousa, João Batista de (5): 389
 Souza, Alexandre de Andrade (6): 476
 Souza, Gleim Dias de (5): 401; (6): 456, 489
 Stalchimidt, Fabio (3): 226
 Starling, Sisenando Vieira (4): 247, 286
 Sue, Elizabeth Gomes dos (3): 183
 Surjan, Rodrigo Cañada Trofo (6): 483

T

Takano, Gustavo Henrique Soares (6): 489
 Talini, Carolina (4): 340
 Tambara Filho, Renato (2): 112
 Tannuri, Ana Cristina Aoun (5): 425
 Tannuri, Uenis (5): 425
 Teixeira, Renan Kleber Costa (5): 421
 Tejada, Jorge W. (4): 255
 Thomson, João Carlos (1): 04
 Tiecher, Juliane de Fátima Agostini (6): 560

Todeschini, Alexandre Bossi (4): 268
 Torres, Orlando Jorge Martins (6): 456
 Tostes, José Gabriel Timoteo (1): 81
 Tourinho, Francis Solange Vieira (4): 328, 335
 Toyonaga, Takashi (6): 534
 Triviño, Tarcisio (5): 385
 Tuleski, Ana Maria (2): 86
 Tuon, Felipe Francisco (2): 86; (3): 189;
 (5): 351, 394; (6): 456

V

Varaschim, Michelle (3): 178
 Vasconcellos, Leonardo de Souza (6): 502
 Vasques, Fernando Torres (1): 41
 Vasques, Rodrigo Rodrigues (6): 496
 Vaz Neto, Jorge Pinto (3): 243
 Veiga, José Carlos Esteves (4): 268
 Velhote, Manoel Carlos Prieto (5): 425
 Veyrie, Nicolas (4): 322
 Victor, Felipe Carvalho (3): 183
 Vieira, Danilo Montenegro (5): 364
 Vieira, Grasiela Manfredi Nunes (3): 179

W

Waibel, Bretth (4): 314
 Waisberg, Jaques (5): 418

Waitzberg Dan Linetzky (6): 449
 Walczenski, Eduardo Andre Bracci (2): 119
 Walczewski, Mayra da Rosa Martins (2): 119
 Wastein, Alberto Julius Alves (3): 173
 Wendler, Eduardo (3): 189
 Wiezel, Eduardo Henrique Buschinell (1): 83
 Woitovicz, Vinicius (3): 226

X

Ximenes, Manoel (3): 243

Y

Yamaki, Vitor Nagai (6): 529
 Yoshimura, Ken (6): 534
 Young, Silva Barbosa (3): 211

Z

Zago, Thiago Messias (4): 307
 Zakrison, Tanya L. (6): 553
 Zogheib, Fernando Scaramucci (4): 263