

ISSN 0100-6991  
ISSN ONLINE: 1809-4546

# CBC



Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões  
*Journal of the Brazilian College of Surgeons*

Orgão Oficial



COLÉGIO BRASILEIRO  
DE CIRURGIÕES



Volume 43 • Nº 2  
Março / Abril de 2016

[www.cbc.org.br](http://www.cbc.org.br)

Indexado

DOAJ

LILACS



PubMed



SJR  
SCImago  
Journal & Country  
Rank  
SCOPUS

---

# SUMÁRIO / CONTENTS

---

Rev Col Bras Cir 2016; 43(2)

---

## EDITORIAL

---

- "I would like to be a surgeon, but ...." Will two years be enough?  
"I would like to be a surgeon, but ...." Serão dois anos suficientes?  
Elizabeth Gomes dos Santos ..... 070

## ARTIGOS ORIGINAIS

---

- Expressão KI-67 e P16INK4a em carcinomas espinocelulares periorais quimicamente induzidos em camundongos.  
*Expression of Ki-67 and P16INK4a in chemically-induced perioral squamous cell carcinomas in mice.*  
Ângela Valéria Farias Alves; Danielle Rodrigues Ribeiro; Sonia Oliveira Lima; Francisco Prado Reis; Andréa Ferreira Soares; Margarete Zanardo Gomes; Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior. .... 072
- Carcinogênese de bexiga em ratas submetidas à ureterossigmoidostomia tratadas com L-lisina  
*Bladder carcinogenesis in rats subjected to ureterosigmoidostomy and treated with L-lysine*  
Conceição Aparecida Dornelas; Alessandra Marques dos Santos; Antonio Lucas Oliveira Correia; Camila de Carvalho Juanes; João Paulo Ferreira Coelho; Bianca Lopes Cunha; André Vinicius Vieira Maciel; Francisco Vagnaldo Fachine Jamaru. .... 080
- A influência da nicotina na cicatrização de anastomoses do intestino delgado em ratos: angiogênese e miofibroblastos  
*The influence of nicotine in healing of small bowel anastomoses in rats: angiogenesis and miofibroblasts.*  
James Skinovsky; Osvaldo Malafaia; Maurício Chibata; Fernanda Tsumanuma; Flávio Panegalli Filho; Marcus Vinicius Dantas de Campos Martins ..... 087
- Ressecções pélvicas alargadas no tratamento do câncer colorretal e de canal anal localmente avançado ou recidivado: análise dos aspectos técnicos e fatores de morbimortalidade em 24 casos consecutivos  
*Extended pelvic resections for the treatment of locally advanced and recurrent anal canal and colorectal cancer: technical aspects and morbimortality predictors after 24 consecutive cases*  
José Wilson Benevides de Mesquita Neto; Davy Bruno Machado; Dárcio Jânio Macedo; Diego Fonseca Cordeiro; Eurivaldo Valente de Brito; Marcelo Leite Vieira Costa ..... 093
- Impacto da terapia neoadjuvante na diminuição do estágio no adenocarcinoma de reto baixo: papel da ressonância magnética da pelve na determinação do estágio  
*Impact of neoadjuvant therapy in downstaging of lower rectal adenocarcinoma and the role of pelvic magnetic resonance in staging*  
Karina Dagne Magri; Fang Chia Bin; Fernanda Bellotti Formiga; Thiago da Silveira Manzione; Caroline Mercí Caliani de Neves Gomes; Paulo de Azeredo Passos Candelári; Jorge Alberto Ortiz; Wilmar Artur Klug; José Mandia Neto; Peretz Capelhuchnik ..... 102
- O adesivo biológico de colágeno, fibrinogênio e trombina é eficaz no tratamento de lesões hepáticas experimentais  
*The collagen, fibrinogen and thrombin biological adhesive is effective in treating experimental liver injuries*  
Frederico Michelino de Oliveira; Marcus Vinicius H. de Carvalho; Evaldo Marchi; Clóvis Antônio Lopes Pinto ..... 110
- Perfil epidemiológico, incidência e desfecho dos pacientes com fistula abdominal pós-operatória  
*Epidemiology and outcome of patients with postoperative abdominal fistula*  
Janaina Wercka; Patricia Paola Cagol; André Luiz Parizi Melo; Giovani de Figueiredo Locks; Orli Franzone; Nicolau Fernandes Krueel ..... 117
- Análise, mediante cromatografia/espectrometria de massas, da fumaça gerada por eletrocautério  
*Analysis of electrocautery generated smoke by chromatographic-mass spectrometry*  
Jefferson Kalil; Francisco B. T. Pessine; Carlos H. V. Fidelis; Fabio H. Menezes; Paulo Cesar Rodrigues Palma ..... 124
- Avaliação preliminar do procedimento videolaparoscópico híbrido para ressecção de tumores gástricos submucosos  
*Preliminary analysis of hybrid laparoscopic procedure for resection of gastric submucosal tumors*  
Pedro Henrique Lambach Caron; Mariana Ismael Dias Martins; Pedro Luiz Bertevello ..... 129

---

## NOTA TÉCNICA

---

Inclusão do duodeno no trânsito alimentar para prevenção ou correção de deficiências nutricionais resultantes da derivação gástrica em y de Roux no tratamento da obesidade

*Duodenum inclusion in alimentary transit for preventing or correcting nutritional deficiencies resulting from Roux-en-y gastric bypass in obesity treatment*

Reginaldo Ceneviva, ECBC-SP1 ..... 136

**EDITOR**

Guilherme Pinto Bravo Neto  
TCBC - Rio de Janeiro

**EDITORES ASSOCIADOS**

FELIPE CARVALHO VICTER  
TCBC-RJ

RODRIGO MARTINEZ  
TCBC-RJ

FERNANDO BRAULIO PONCE LEON PEREIRA DE CASTRO  
AsCBC-RJ

**ASSISTENTE DE PUBLICAÇÕES**

MARIA RUTH MONTEIRO

**ASSISTENTE DE REDAÇÃO**

DAVID DA SILVA FERREIRA JÚNIOR

**JORNALISTA RESPONSÁVEL**

JOÃO MAURÍCIO CARNEIRO RODRIGUES  
Mtb 18.552

**CONSELHO EDITORIAL**

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

ALBERTO SCHANAIDER – TCBC-RJ - UFRJ-BR

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

ALESSANDRO BERSCH OSVALDT – TCBC-RS- UFRGS-BR

ALEXANDRE FERREIRA OLIVEIRA, TCBC-MG-UFJF

ALEXANDRE PIASSI PASSOS, TCBC-MG

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

ANA CRISTINA GOUVEIA MAGALHÃES, UFRJ-RJ

ANDY PETROIANU- TCBC-MG - UFMG-BR

ANGELITA HABR-GAMA – TCBC-SP- USP-BR

ANTONIO CARLOS VALEZI, TCBC-PR

ANTONIO CLAUDIO JAMEL COELHO. TCBC-RJ

ANTONIO JOSÉ GONÇALVES – TCBC-SP - FCMSCSP-BR

ANTONIO NOCCHI KALIL – TCBC-RS - UFCSPA-BR

ARLINDO MONTEIRO DE CARVALHO JR., TCBC-PB

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

AUGUSTO DIOGO FILHO – TCBC-MG- UFU-BR

CARLOS ANSELMO LIMA, TCBC-RJ

CARLOS EDUARDO RODRIGUES SANTOS, TCBC-RJ

CLEBER DARIO KRUEL – TCBC-RS - UFRGS-B

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

DAYSE COUTINHO VALENTE, TCBC-RJ

DIOGO FRANCO – TCBC-RJ-UFRJ-BR

DJALMA ERNESTO COELHO NETO, ACBC-RJ

DJALMA JOSE FAGUNDES – TCBC-SP- UNIFESP-BR

EDMUND CHADA BARACAT – TCBC – SP- UNIFESP-BR

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

EDUARDO HARUO SAITO, TCBC-RJ

FABIO XERFAN NAHAS – TCBC-SP – UNIFESP-BR

FERNANDO QUINTANILHA RIBEIRO – SP- FCMSC-SP-BR

FLAVIO DANIEL SAAVEDRA TOMASICH, TCBC-PR

FREDERICO AVELLAR SILVEIRA LUCAS, TCBC-RJ

GASPAR DE JESUS LOPES FILHO – TCBC-SP – UNIFESP

GIOVANNI ANTONIO MARSICO, TCBC-RJ

GIULIANO ANCELMO BENTO, ACBC-RJ

GUSTAVO PEREIRA FRAGA – TCBC-SP- UNICAMP - BR

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

JOÃO GILBERTO MAKSOUD- ECBC-SP- USP-BR

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

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

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

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

LUIZ GUSTAVO DE OLIVEIRA E SILVA, TCBC-RJ

LUIZ GUSTAVO PERISSÉ

LUIZ RONALDO ALBERTI

MANOEL LUIZ FERREIRA

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

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

MARCELO DE PAULA LOUREIRO, TCBC-PR

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

MAURICIO GONÇALVES RUBINSTEIN, TCBC-RJ

MAURO DE SOUZA LEITE PINHO – TCBC-SC - HOSPITAL

MUNICIPAL SÃO JOSÉ- SC-BR

MIGUEL LUIZ ANTONIO MODOLIN, ECBC-SP

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

NELSON ALFRED SMITH

NELSON FONTANA MARGARIDO – TCBC-SP - USP-BR

OSVALDO MALAFAIA – TCBC-PR- UFPR-BR

PAULO FRANCISCO GUERREIRO CARDOSO – ACBC-RS- FFCMPA-BR

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

RICARDO ANTONIO CORREIA LIMA, TCBC-RJ

RENATO ABRANTES LUNA, TCBC-RJ

RENATO MIRANDA DE MELO, TCBC-GO

RICHARD RICACHENEVSKY GURSKI – TCBC-RS- UFRGS-BR

ROBERTO SAAD JR., TCBC-SP

RODOLFO ACATAUASSU NUNES, TCBC-RJ

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

ROGERIO APARECIDO DEDIVITIS, TCBC-SP

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

RUI HADDAD – TCBC-RJ- UFRJ-BR

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

SIZENANDO VIEIRA STARLING, TCBC-MG

TALITA ROMERO FRANCO- ECBC-RJ- UFRJ-BR

THALES PAULO BATISTA, TCBC-PE

WILSON CINTRA JR., TCBC-SP

WILLIAM ABRÃO SAAD- ECBC-SP- USP -BR

**CONSULTORES**

ALCINO LÁZARO DA SILVA, ECBC-MG

ANTONIO PELOSI DE MOURA LEITE, ECBC-SP

DARIO BIROLINI, ECBC-SP

FARES RAHAL, ECBC-SP

FERNANDO LUIZ BARROSO, ECBC-RJ

ISAC JORGE FILHO, TCBC-SP

IVO H. J. CAMPOS PITANGUY, TCBC-RJ

MARCOS F. MORAES, ECBC-RJ

SAUL GOLDENBERG, ECBC-SP

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

W. WEDER

Klinikdirektor - UniversitätsSpital Zürich,  
Switzerland

CLAUDE DESCHAMPS

M.D - The Mayo Clinic, MN, USA

---

## EDITORES DA REVISTA DO CBC

1967 - 1969 JÚLIA SANDERSON	1973 - 1979 HUMBERTO BARRTO	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	2006 - 2015 JOSÉ EDUARDO FERREIRA MANSO		

---

**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](mailto: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](mailto: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

Artur Farias

### PROJETO GRÁFICO - CAPA

Liberta Comunicação

REVISTA DO COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIÕES

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



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

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

## INFORMAÇÕES GERAIS

A Revista do CBC avalia artigos para publicação em português, inglês ou espanhol que sigam as Normas para Manuscritos Submetidos às Revistas Biomédicas, elaborados e publicados pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE [www.icmje.org](http://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](http://www.revistadocbc.org.br)) com as seguintes características:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## FORMA E ESTILO

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

► **Referências:** Devem ser predominantemente de trabalhos publicados nos cinco últimos anos não esquecendo de incluir autores e revistas nacionais, restringindo-se aos referidos no texto, em ordem de citação, numeradas consecutivamente e apresentadas conforme as normas de Vancouver (Normas para Manuscritos Submetidos às Revistas Biomédicas - ICMJE [www.icmje.org](http://www.icmje.org) - CIERM Rev Col Bras Cir. 2008;35(6): 425-41 - [www.revistadocbc.org.br](http://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 OBRIGATORIAS (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](mailto:revistacbc@cbc.org.br)

## **“I would like to be a surgeon, but ....” Serão dois anos suficientes?**

### ***“I would like to be a surgeon, but ....” Will two years be enough?***

ELIZABETH GOMES DOS SANTOS, TCBC-RJ<sup>1</sup>

Quando Felix Harder apresentou sua Presidential Address no European Surgical Association Meeting, em 2002, com este tema, o cenário para os cirurgiões gerais nos EUA era preocupante. Havia uma procura cada vez menor pela especialidade e previa-se que, em um futuro próximo, haveria uma grande falta de cirurgiões gerais como força de trabalho. Os motivos para o decréscimo da procura da Cirurgia Geral como especialidade eram muitos àquela época: estilo de vida, muitas horas de trabalho para a formação, baixa remuneração, entre alguns outros. Esse é um fenômeno que também atinge o Brasil, talvez com uma intensidade ainda maior. E, no momento atual, a situação é ainda mais preocupante, pelo agravamento das precárias condições em diversos locais de treinamento no nosso país, pela falta de comunicação entre as capitais e seus rincões, pela falta de preceptores com boa formação, pela precarização da saúde como um todo no país.

Quando instituída no Brasil, em 1977, a Residência Médica foi definida pelos educadores da época como “o melhor método de treinamento após a graduação”. Uma das razões para sua criação foi a dificuldade que as escolas médicas tinham para oferecer a parte prática do curso de Medicina. Nesta época o treinamento seguia o modelo de Halsted, o *apprenticeship*. Havia sempre um grande Mestre em um Serviço de Cirurgia e os futuros cirurgiões gravitavam ao redor dele repetindo o que ele fazia.

Os tempos mudaram, a Cirurgia como ciência evoluiu, a arte passou a ser ainda mais refinada. Novas tecnologias foram desenvolvidas e demandaram ainda mais tempo para o desenvolvimento de habilidades.

O processo de formação de um cirurgião geral e sua prática parece ainda mais difícil, exige ainda mais atenção. De quanto tempo de treinamento um cirurgião precisa para ser considerado um Especialista? Quantas

operações de um mesmo tipo ele precisa repetir? Como será o programa ideal? Nos EUA alguns cirurgiões envolvidos com educação médica pensam que o programa deve favorecer o treinamento prático, outros advogam que a carga horária em pesquisa deveria ser maior. O ponto comum a todos é que o programa deve ter duração suficiente para oferecer um treinamento adequado, o que, em Cirurgia, significa a chance de repetir os movimentos incansavelmente até que ele se torne automático. Com estes conceitos, as residências médicas nos EUA e no Canadá têm duração de cinco anos e na Inglaterra e na Australásia varia de seis a oito anos.

O Brasil parece seguir na contramão do mundo mantendo um programa com dois anos de duração, dos quais só 11 meses são cumpridos na Cirurgia Geral propriamente dita, devido aos inúmeros rodízios obrigatórios.

A Cirurgia é uma especialidade dependente principalmente da prática. O desenvolvimento de habilidade técnica é sedimentado com o *hands on*, isto é, praticando. Ao completar seu programa de treinamento, o residente deveria ser competente para se estabelecer de forma autônoma, mas, mesmo nos EUA, apenas 38% dos residentes do último ano (*chief resident*) se julgam competentes para operar sem supervisão.

O CBC sempre esteve comprometido na educação dos Cirurgiões. Sua participação ativa na Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM), com alguns de seus membros cadastrados como avaliadores de programas de residência, já vem de longa data. Sua luta constante para a construção de um Programa com Matrizes Curriculares baseadas em competências, onde os residentes devem a cada ano preencher as lacunas de seu aprendizado segundo exigências específicas a serem atingidas a cada etapa, é antiga. Também na certificação, ou seja, na concessão do Título de Especialista, o CBC segue

1. Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

normas rigorosas através de um concurso de alta qualidade e que exige um tempo maior de formação prática do cirurgião.

A avaliação do ganho de habilidade técnica é um componente vital do treinamento e da certificação de especialistas. Certificar é atestar, dar como certo. No âmbito da Cirurgia significa dizer que o cirurgião especialista possui os requisitos necessários para sua prática. Certificar automaticamente sem que se saiba se o residente está devidamente preparado representa um perigo potencial para os pacientes. Em estudo recente realizado pelo CBC com alcance nacional, entre todos os seus membros Titulares e Eméritos concluiu-se que três anos de formação é o mínimo de tempo aceitável para o treinamento de um futuro cirurgião. Com base neste princípio um instrumento de avaliação foi construído, validado e aplicado

em 60 residentes de programas de Cirurgia Geral e Cirurgia Geral – Programa Avançado em Serviços de Cirurgia, em duas grandes cidades brasileiras, dando origem a uma tese de Doutorado na Universidade Federal do Rio de Janeiro, cuja conclusão foi que dois anos de treinamento não são suficientes para o desenvolvimento de habilidades técnicas para o exercício diário e autônomo da especialidade. Esta conclusão com certeza é a mesma de qualquer cirurgião experiente. A diferença é que com este trabalho, provamos estatisticamente que dois anos são insuficientes para o treinamento de um especialista.

A missão do CBC é levar esse estudo para a CNRM para uma mudança do Programa de Residência Médica em Cirurgia Geral com Matrizes Curriculares baseadas em competências e certificação baseada na avaliação de habilidades técnicas.

# Expressão KI-67 e P16<sup>INK4a</sup> em carcinomas espinocelulares periorais quimicamente induzidos em camundongos.

## *Expression of Ki-67 and P16<sup>INK4a</sup> in chemically-induced perioral squamous cell carcinomas in mice.*

ÂNGELA VALÉRIA FARIAS ALVES<sup>1</sup>; DANIELLE RODRIGUES RIBEIRO<sup>1</sup>; SONIA OLIVEIRA LIMA<sup>2</sup>; FRANCISCO PRADO REIS<sup>2</sup>; ANDRÉA FERREIRA SOARES<sup>3</sup>; MARGARETE ZANARDO GOMES<sup>4</sup>; RICARDO LUIZ CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE JÚNIOR<sup>4</sup>.

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar a influência da expressão imuno-histoquímica das proteínas Ki-67 e p16<sup>INK4a</sup> sobre parâmetros clínico-morfológicos em carcinomas espinocelulares periorais quimicamente induzidos com 9,10-dimetil-1,2-benzantraceno (DMBA) em modelo murino. **Métodos:** as lesões foram induzidas topicamente na comissura labial de dez camundongos Swiss durante 20 semanas, sendo determinado o momento de surgimento dos tumores e volume tumoral médio até 26 semanas. Na análise histopatológica, as variáveis estudadas foram gradação histológica de malignidade tumoral e expressão imuno-histoquímica das proteínas Ki-67 e p16<sup>INK4a</sup>. A correlação entre as variáveis estudadas foi determinada pela aplicação do teste de correlação de Spearman. **Resultados:** o tempo médio de surgimento das lesões periorais foi 21,1±2,13 semanas. Volume tumoral médio foi de 555,91±205,52mm<sup>3</sup>. Dos tumores produzidos, 80% foram classificados como de baixo escore e 20%, alto escore. Evidenciou-se positividade difusa para Ki-67 em 100% das lesões – índice de marcação (PI) de 50,1±18,0. Verificou-se correlação direta forte entre a imunoposição do Ki-67 e o volume tumoral (R=0,702) e fraca correlação com o escore de malignidade (R=0,486). A expressão da proteína p16<sup>INK4a</sup> foi heterogênea, mostrando fraca correlação com o volume tumoral (R=0,334). Não houve correlação entre a expressão imuno-histoquímica das duas proteínas estudadas. **Conclusão:** Em modelo experimental de carcinogênese perioral DMBA-induzida, a progressão tumoral está associada à fração proliferativa do tumor (células ki-67 positivas) e com a gradação histológica tumoral, porém não com a expressão da p16<sup>INK4a</sup>.

**Descritores:** Carcinogênese. 9,10-Dimetil-1,2-benzantraceno. Imuno-Histoquímica. Antígeno Ki-67. Genes p16.

### INTRODUÇÃO

Os carcinomas epidermóides ou espinocelulares (CEC) representam as neoplasias orais de maior prevalência, correspondendo a cerca de 90% a 95% dos casos, e são mais incidentes nas regiões de lábio inferior, língua e assoalho bucal<sup>1</sup>. Entre os fatores etiológicos destas neoplasias malignas, destaca-se a ação de produtos da combustão do tabaco em indivíduos tabagistas crônicos<sup>2</sup>.

Um dos carcinógenos químicos mais utilizados no estudo de dinâmica neoplásica é o composto 9,10-dimetil-1,2-benzantraceno (DMBA), que é um poluente orgânico do tipo hidrocarboneto aromático policíclico, largamente liberado no ambiente, especialmente em função da atividade humana<sup>3</sup>. O DMBA apresenta propriedades citotóxicas, mutagênicas e imunossupressoras<sup>4,5</sup>.

A transformação de células normais em malignas é orientada por distúrbios em vários agentes reguladores, positivos e negativos, do ciclo celular. A progressão

do ciclo celular é regulada positivamente por múltiplas ciclinas e cinases dependentes de ciclina, e negativamente por um número de inibidores de cinases dependentes de ciclina<sup>6</sup>.

O Ki-67 é uma proteína nuclear expressa em todas as fases do ciclo celular (G1, S, G2 e M), e que, todavia, está ausente na fase G0 (não ciclantes). A função precisa do antígeno Ki-67 ainda é pouco conhecida, mas tem sido sugerido que esta proteína está possivelmente associada ao nucléolo e aos componentes fibrilares, e ainda parece desempenhar um papel essencial na síntese de ribossomos durante a divisão celular. Estudos têm demonstrado que a expressão imuno-histoquímica da proteína ki-67 apresenta correlação com o potencial proliferativo de tumores malignos orais<sup>7,8</sup>.

A p16<sup>INK4a</sup> (p16) é uma proteína oncosupressora codificada pelo gene INK4a (também conhecido como MTS1, CDK4I, ou CDKN2) localizada no cromossomo 9p lócus 21, envolvida no processo de bloqueio da progres-

1. Instituto de Tecnologia e Pesquisa, Aracaju/SE, Brasil; 2. Curso de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju/SE, Brasil; 3. Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil; 4. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju/SE, Brasil.

são do ciclo celular, que se apresenta inativa em uma ampla gama de tumores malignos humanos. A perda da expressão imuno-histoquímica da p16<sup>INK4a</sup> tem sido observada em estágios ainda iniciais da carcinogênese oral e vem sendo considerada um evento molecular de importante valor na análise prognóstica destes tumores<sup>9,10</sup>.

Este trabalho avaliou a influência da expressão imuno-histoquímica das proteínas Ki-67 e p16 sobre parâmetros morfológicos (volume tumoral médio e gradação histológica de malignidade) em CEC periorais quimicamente induzidos com DMBA em camundongos. Adicionalmente, procurou-se verificar a existência de correlação entre a imunorreatividade das proteínas p16 e Ki-67.

## MÉTODOS

O desenvolvimento do estudo contou com a aprovação do Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Tiradentes – Aracaju/SE, com número do protocolo 191208.

### Animais e procedimento de indução de carcinogênese química

Foi utilizado um total de dez camundongos *Swiss*, sem distinção entre sexos, provenientes do Biotério da Universidade Tiradentes, com massa corporal de aproximadamente 150±30g (Média de idade de 100 dias).

As lesões orais foram induzidas na comissura labial esquerda de camundongos através da aplicação tópica de 9,10-dimetil-1,2-benzantraceno (DMBA), diluído a 0,5% em acetona, em uma frequência semanal de três dias alternados durante 20 semanas<sup>11</sup>. Após este período, os animais permaneceram sob observação por mais seis semanas, e o momento de surgimento (emergência clínica) dos tumores de cada animal foi devidamente registrado.

### Análise macroscópica das lesões DMBA-induzidas

Para determinação do volume tumoral foi utilizado um paquímetro digital a fim de que fossem verificados os diâmetros médios das lesões produzidas, aplicados à seguinte fórmula<sup>12</sup>:  $V = 4/3 \cdot \pi \cdot d$ , onde: V= volume;  $\pi = 3,14$ ; d = diâmetro médio.

### Coleta dos Espécimes e Processamento Histológico

Decorridas 26 semanas, os animais foram sacrificados em câmara de CO<sup>2</sup> (Insight, Ribeirão Preto, SP

– fluxo contínuo de 100% de CO<sup>2</sup> por 50 minutos), e posteriormente a área do tumor do camundongo foi submetida à remoção *post-mortem*. Os espécimes teciduais foram fixados em formol tamponado (10%, pH 7,4) por 24 horas, desidratados em soluções crescentes de álcool etílico e diafanizados em xilol, para posterior impregnação e inclusão em parafina.

Para cada tumor foram obtidas 15 secções histológicas de 5µm de espessura, submetidas à coloração de rotina pela Hematoxilina/Eosina. As lesões foram analisadas morfolologicamente através da microscopia de luz (Microscópio Óptico Olympus CX31) por dois observadores previamente treinados.

Posteriormente, as amostras foram submetidas a uma análise morfológica pela técnica da hematoxilina e eosina, por meio de microscopia de luz. Foram analisados dez campos histológicos por dois observadores previamente treinados e realizada a classificação tumoral, de acordo com o sistema de gradação histológica de malignidade<sup>13</sup>. Este sistema objetiva tanto a análise da população celular tumoral, como da resposta do hospedeiro, por meio da análise dos parâmetros grau de queratinização, pleomorfismo nuclear, número de mitoses, padrão de invasão, estágio de invasão e infiltrado linfoplasmocitário, tendo sido estabelecido um escore entre 1 e 4, conforme recomendação dos autores supracitados. O resultado da soma total dos escores estabelecidos foi dividido por seis (número de parâmetros avaliados), a fim de se obter o escore médio final referente a cada caso. Os casos avaliados foram divididos em dois grupos, com base no escore médio final: Grupo I, baixo escore, sendo enquadrados neste grupo os casos cujo valor médio foi menor do que 2,6 e, Grupo II, alto escore, aqueles com valores médios iguais ou maiores do que 2,6.

### Análise imuno-histoquímica

Secções histológicas de 3µm de espessura foram montadas em lâminas de vidro previamente silanizadas e submetidas à reação de imuno-histoquímica por meio do método da estreptoavidina-biotina indireta. As secções foram desparafinizadas em xilol e lavadas em concentrações decrescentes de álcool etílico (100%, 95%, 90%, 80%, e 70%). Para potencializar a reação, foi efetuada a recuperação antigênica por meio da imersão das secções em solução de citrato, aquecido por

20 minutos em micro-ondas. A marcação das proteínas p16<sup>INK4a</sup> e Ki-67 foi realizada com anticorpos monoclonais de coelho anticamundongo Ab-7 (Neomarkers, Fremont, CA, USA, na diluição 1:100), e MIB-1 (Dako, Glostrup, Denmark, na diluição 1:50), respectivamente, ambos por 30 minutos. A reação foi revelada com o uso da diaminobenzidina (DAB, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) e contracorada com Hematoxilina de Meyer. Ambas as etapas desenvolveram-se em um intervalo de quatro minutos cada. O controle positivo foi realizado com tonsila humana (para o Ki-67) e nevo nevocelular dérmico (para o p16)<sup>14</sup>. Para o controle negativo, o anticorpo primário foi substituído por solução salina tamponada com fosfato na reação.

### Interpretação dos resultados da imuno-histoquímica

Células cujos núcleos e/ou citoplasmas foram corados em castanho pelo anticorpo Ab-7 (anti-p16) foram consideradas positivas, independente da intensidade da imunomarcação. A gradação da expressão imuno-histoquímica foi determinada por meio da semi-quantificação da intensidade de marcação (0, negativo; 1, fraca; 2, moderada; 3, forte) e porcentagem de células positivamente marcadas (1, menos que 30%; 2, entre 30 e 60%; 3, mais de 60%). O escore final de cada tumor foi calculado pela soma dos escores de intensidade e porcentagem, conforme previamente descrito por Prowse *et al.*<sup>15</sup>. Por sua vez, células cujos núcleos foram corados pelo anticorpo MIB-1 (anti-Ki-67), independente de marcação citoplasmática, foram consideradas positivas. A gradação da imunoexpressão foi determinada pela porcentagem de células positivas em 1000 células contadas.

### Análise Estatística

O grau de correlação entre o volume tumoral médio, escore de malignidade, e expressão imuno-histoquímica do antígeno Ki-67 e p16<sup>INK4a</sup> foi efetuado por meio do teste de correlação linear de Spearman. A correlação foi considerada forte quanto mais próxima de 1 fosse o valor de R.

Para comparar as médias interobservadores, e determinar os valores médios dos escores, foi utilizado o teste t-student com nível de significância estabelecido para um valor  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Após 26 semanas, todos os animais desenvolveram lesões tumorais periorais, com média e desvio padrão (DP) de surgimento de lesões de  $21,1 \pm 2,13$  semanas. O volume tumoral médio  $\pm$  DP foi  $555,91 \pm 205,52 \text{ mm}^3$ .

Com relação à análise histológica dos espécimes, foi observado que todos os tumores visíveis estavam representados por carcinomas epidermóides. Estes se caracterizaram pela proliferação de queratinócitos bem a moderadamente diferenciados, com grau variável de queratinização individual (disqueratose) e em grupo (pérola córnea), infiltrando a mucosa e pele adjacentes. Foi evidenciada ainda reação inflamatória predominantemente linfocítica de intensidade variando entre leve, moderada e intensa. Conforme demonstrado na tabela 1, foi observado que, dos dez casos de carcinoma epidermóide labial, oito (80%) foram classificados como lesões de baixo grau de malignidade, enquanto que apenas dois casos (20%), foram interpretados como de alto grau de malignidade. Foi evidenciada moderada correlação direta entre o volume tumoral médio e o escore de malignidade tumoral ( $R=0,659$ ) (Figura 1).

Conforme demonstrado na tabela 1, todos os tumores analisados mostraram positividade nuclear para o antígeno Ki-67, embora em gradações variadas, com índice proliferativo médio  $\pm$  DP (PI) de  $50,1 \pm 18,0$ . Em tumores com imunomarcação fraca (menos de 30% de células reativas), a positividade imuno-histoquímica foi observada predominantemente nos estratos basal e parabasal dos ninhos e lençóis neoplásicos, enquanto tumores com marcação moderada (entre 30 e 60% de células reativas) e forte (mais de 60% de células reativas), a positividade mostrou-se bastante difusa. Este antígeno também

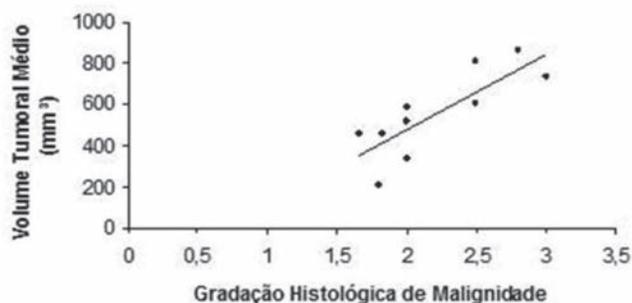


Figura 1 - Grau de correlação entre o volume tumoral médio e a gradação histológica de malignidade tumoral ( $R=0,659$ ).

**Tabela 1** - Avaliação histopatológica e imuno-histoquímica dos carcinomas espinocelulares periorais DMBA-induzidos.

Animais	Escore	Volume tumoral médio (mm <sup>3</sup> )	Ki-67 (índice PI)	P16INK4a (%)
R1	1,8	207,9585	24	3
R2	2,8	858,965	68	1
R3	2	338,4535	39	3
R4	1,83	455,23	34	2
R5	2	517,0158	40	3
R6	2	583,8648	76	2
R7	3	730,5243	61	1
R8	1,66	455,6454	33	1
R9	2,5	600,6244	59	3
R10	2,5	810,85	67	2
Média	2,209	555,9132	50,1	2,1
DP	0,45797	205,5257	18,05209	0,875595

**DP - Desvio Padrão**

foi bem expresso em células tumorais ciclantes durante todas as fases da mitose.

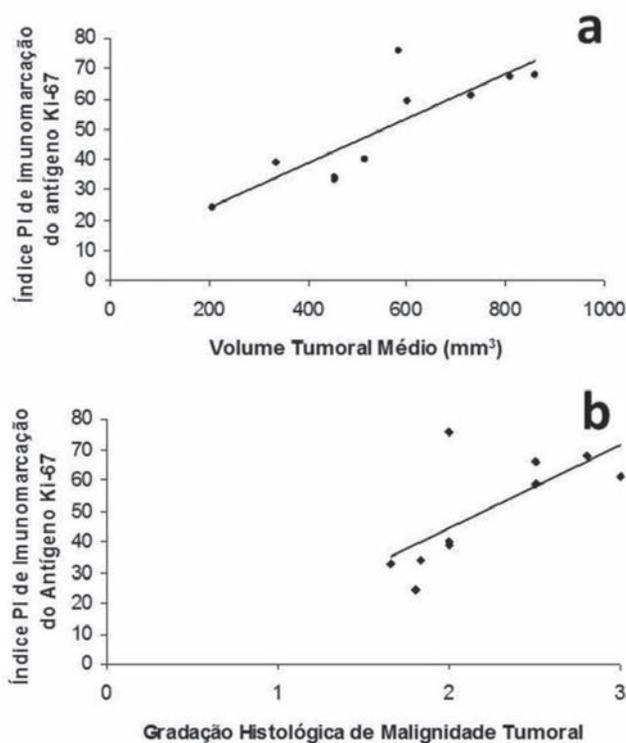
Foi observada, ainda, uma forte correlação direta entre o índice PI de células Ki-67 positivas e o volume tumoral médio ( $R=0,702$ ) (Figura 2a), mas fraca entre índice e a gradação histológica de malignidade tumoral ( $R=0,486$ ) (Figura 2b).

No que se refere à expressão imuno-histoquímica do antígeno p16<sup>INK4a</sup>, observou-se escassa positividade em 30% dos casos, moderada em 30% e intensa em 40% das lesões analisadas. O padrão de imunorreatividade foi bastante heterogêneo, com marcação ora nuclear ora nuclear e citoplasmática. A imunomarcação eminentemente nuclear foi mais comum em células tumorais bem diferenciadas, localizadas na porção superficial do tumor. A positividade nuclear/citoplasmática, por outro lado, foi evidenciada em células tumorais das áreas mais centrais e mais raramente do *front* invasivo tumoral. Áreas queratinizadas (corpos disqueratóticos e pérolas córneas), assim como figuras mitóticas, se mostraram negativas para este antígeno.

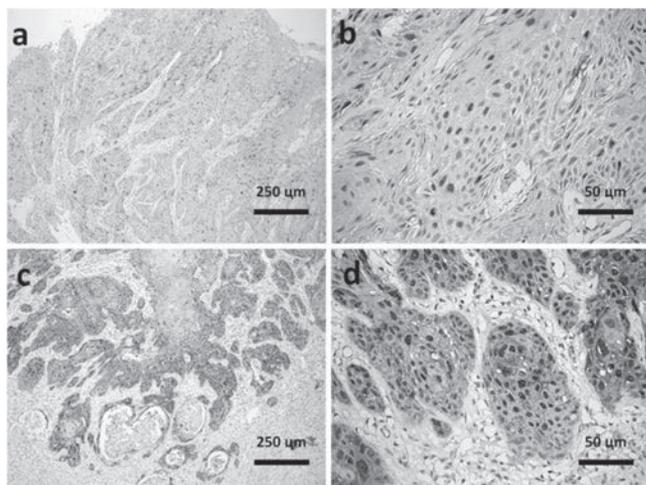
A figura 3 mostra imunomarcação para a proteína p16<sup>INK4a</sup> e positividade imuno-histoquímica para o antígeno Ki-67.

Ao comparar o perfil de expressão da proteína p16<sup>INK4a</sup> e o volume tumoral médio, foi possível evidenciar apenas uma fraca correlação inversa entre essas duas variáveis ( $R=0,334$ ) (Figura 4a), e ausência de correlação

entre a expressão imuno-histoquímica deste antígeno e a gradação histológica de malignidade tumoral ( $R=0,143$ ) (Figura 4b). Também não foi evidenciada correlação entre a imunomarcação da proteína p16<sup>INK4a</sup> e do antígeno Ki-67 ( $R=0,124$ ) (Figura 4c).



**Figura 2** - a) grau de correlação entre o índice PI de imunomarcação para o antígeno Ki-67 e o volume tumoral médio ( $R=0,702$ ); b) grau de correlação entre o índice PI de imunomarcação para o antígeno Ki-67 e a gradação histológica de malignidade tumoral ( $R=0,486$ ).



**Figura 3** - a) imunomarcção para proteína p16<sup>INK4a</sup> nas áreas superficiais do tumor; b) detalhe do padrão nuclear e citoplasmático de imunomarcção para p16<sup>INK4a</sup>; c) positividade imuno-histoquímica para o antígeno Ki-67 predominantemente nos estratos basal e parabasal dos ninhos e lençóis neoplásicos; d) detalhe do padrão nuclear do antígeno Ki-67.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, houve forte correlação direta entre o volume tumoral médio e o escore de malignidade tumoral, ou seja, as lesões classificadas como alto grau apresentaram os maiores índices de crescimento tumoral quando comparadas às de baixo grau, evidenciando que células morfologicamente indiferenciadas são geneticamente instáveis e escapam facilmente dos mecanismos de controle do ciclo celular, com tendência a apresentar elevadas taxas de proliferação celular, em conformidade com outros trabalhos<sup>16,17</sup>.

A imunorreatividade do Ki-67 relaciona-se à evidência de proliferação celular, de forma que este marcador expressa-se em todas as fases do ciclo celular, exceto na fase G<sub>0</sub>, na qual as células estão quiescentes<sup>18</sup>. Segundo Sousa *et al.*<sup>19</sup>, a análise imuno-histoquímica deste marcador constitui em método eficaz para a avaliação da fração de crescimento das neoplasias humanas, fornecendo informação valiosa acerca do prognóstico da doença.

Na amostra analisada, observou-se que a imunomarcção do Ki-67, apresentou-se em gradações variadas, sendo que nas lesões de alto grau houve forte expressão com distribuição difusa. Em algumas lesões de baixo grau, com evidência de elevado

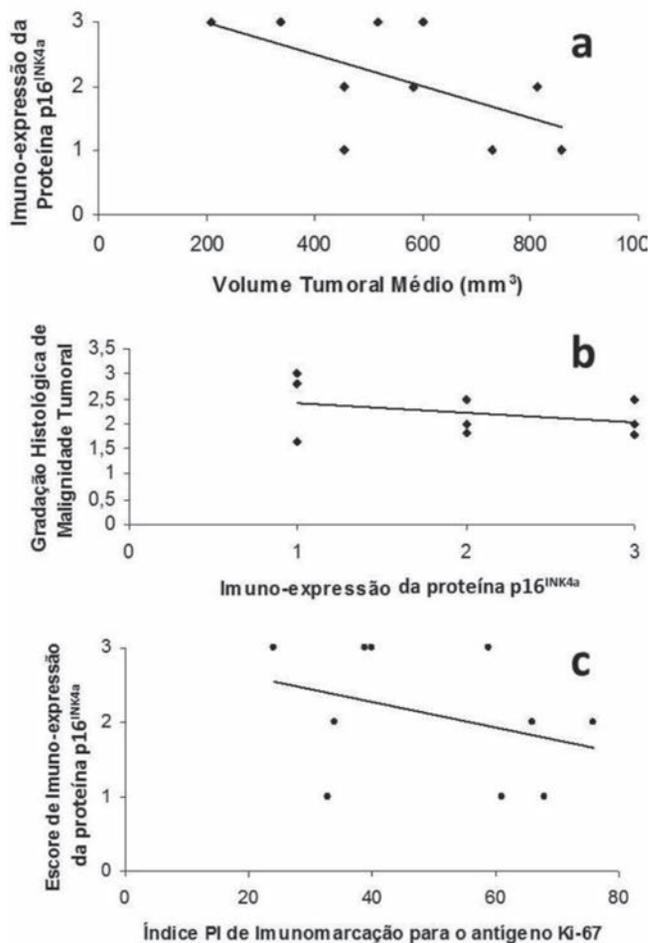
índice de volume tumoral médio, também se constatou forte marcação pelo referido anticorpo, confirmando, portanto, a forte correlação direta encontrada entre o Ki-67 e este parâmetro clínico. Diversos trabalhos relatam a referida correlação, como o de Balassiano<sup>20</sup>, que analisou a expressão dos marcadores Bcl-2, p53, p53 mutada, caspase-3 e Ki-67 como fatores prognósticos em lesões proliferativas da cavidade oral, tais como hiperplasia fibrosa inflamatória, queilite actínica e carcinoma espinocelular de lábio inferior, e encontrou elevada expressão do Ki-67 em todas as lesões.

A positividade do Ki-67 guardou fraca correlação direta com a gradação histológica de malignidade, isto se deve à instabilidade da imunoeexpressão deste anticorpo, de modo que, segundo trabalho publicado<sup>21</sup>, o Ki-67 permite inferir sobre o momento de vida de uma determinada célula, informando apenas se ela está no ciclo celular<sup>21</sup>. Por isso, é possível que determinada neoplasia tenha alta taxa de proliferação e baixo percentual de células positivas para tal anticorpo.

Alguns autores avaliaram a expressão do PCNA, Ki-67, p53 e bcl-2 em portadores de carcinoma espinocelular de pele (n=10) e ceratose actínica (n=10), e constataram ausência de expressão do Ki-67 em dois casos das referidas lesões, confirmando a existência desta variabilidade na imunorreatividade deste marcador<sup>18</sup>. No entanto, é interessante ressaltar que o Ki-67, em diversos trabalhos, apresenta tendência de forte correlação direta com o grau de malignidade da lesão, sendo valorosa a sua contribuição como preditor de prognóstico<sup>17,18</sup>.

O gene supressor tumoral p16<sup>INK4a</sup>, que codifica a proteína p16, encontra-se inativado por hipermetilação em diversos tipos de neoplasias malignas, incluindo o carcinoma epidermóide oral (CEO), constituindo evento crucial nos estágios iniciais da transformação maligna do tecido afetado.

Ao utilizar a técnica de imuno-histoquímica, é comum evidenciar a ausência de imunorreatividade da proteína p16<sup>INK4a</sup>, fato que encontra elevada correspondência com os achados providos por técnicas moleculares, as quais evidenciam inativação do gene supracitado<sup>22,23</sup>.



**Figura 4** - a) grau de correlação entre a imunoproteína do antígeno p16<sup>INK4a</sup> e o volume tumoral médio ( $R=0,334$ ); b) grau de correlação entre a imunoproteína do antígeno p16<sup>INK4a</sup> e a gradação histológica de malignidade tumoral ( $R=0,143$ ); c) grau de correlação entre a imunoproteína do antígeno p16<sup>INK4a</sup> e a imunomarcção para o antígeno Ki-67 ( $R=0,124$ ).

No grupo experimental, observou-se escassa positividade para a p16<sup>INK4a</sup> nas lesões de alto grau e nas de baixo grau, de moderada a intensa marcação. A imunoproteína mostrou-se estritamente nuclear em células tumorais bem diferenciadas, especialmente nas áreas superficiais, mas também nas áreas centrais do tumor, corroborando com outro trabalho científico<sup>16</sup> que relatou tendência de imunolocalização da p16 nas áreas centrais e superficiais da massa tumoral, com diminuição progressiva nas regiões do *front* de invasão, onde se concentram as células mais indiferenciadas, com maior grau de perda de adesão celular.

Alguns estudos evidenciam forte relação direta entre a ausência de imunoreatividade da p16 e a severidade da gradação histológica de malignidade e do

estadiamento clínico, no entanto, neste trabalho não foi possível estabelecer a referida correlação, em consonância com outro estudo<sup>16</sup>.

Também se constatou fraca correlação inversa entre a expressão da p16<sup>INK4a</sup> e o volume tumoral, bem como, não houve correlação estatisticamente significativa entre a imunoproteína da p16<sup>INK4a</sup> e do Ki-67.

Segundo os autores supracitados, esta ausência de correlação da p16 com importantes parâmetros prognósticos se deve ao fato de que a inativação do gene p16<sup>INK4a</sup> e da proteína correlata ocorreria nos estágios iniciais da carcinogênese oral e, por isso, seriam mais eficientes como sinalizadores precoces de transformação maligna do que como marcadores de prognóstico, mostrando-se pouco confiáveis na predição do comportamento biológico de lesões neoplásicas.

Conforme os resultados deste estudo, pode-se verificar que o volume tumoral constitui importante parâmetro clínico na mensuração da agressividade de neoplasias malignas, assim como, a imunoproteína do Ki-67 mostrou-se eficaz como marcador de proliferação celular, no entanto, nem sempre este marcador mostra correlação significativa com o padrão de imunoreatividade de proteínas que regulam o ciclo celular, devido à instabilidade de sua expressão no parênquima tumoral.

Além disso, quando se pretende correlacionar a expressão de proteínas que controlam o ciclo celular com o grau de malignidade do tumor, pode haver contradições, justificadas pelo fato de que estas proteínas ou atuam por vias moleculares independentes, ou em estágios diferentes do ciclo celular e da progressão tumoral, de forma que a sua expressão pode não refletir o potencial proliferativo das lesões malignas.

Concluindo, este trabalho evidenciou que na carcinogênese perioral induzida por DMBA em modelo experimental, a progressão tumoral está associada à fração proliferativa do tumor (células ciclantes Ki-67 positivas) e com a diferenciação tumoral, todavia não apresenta correlação com a expressão da proteína p16<sup>INK4a</sup>. De modo que, faz-se necessária a elaboração de novos estudos para elucidar os mecanismos de atuação dos genes e proteínas envolvidos no ciclo celular.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the influence of Ki-67 and P16<sup>INK4a</sup> proteins immunohistochemical expressions on the clinical and morphological parameters of perioral squamous cell carcinoma induced with 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA) in mice. **Methods:** we topically induced the lesions in the oral commissure of ten Swiss mice for 20 weeks, determining the time to tumors onset and the average tumor volume up to 26 weeks. In histopathological analysis, the variables studied were histological malignancy grade and the immunohistochemical expression of Ki-67 and P16<sup>INK4a</sup> proteins. The correlation between variables was determined by application of the Spearman correlation test. **Results:** the mean time to onset of perioral lesions was  $21.1 \pm 2.13$  weeks; mean tumor volume was  $555.91 \pm 205.52$  mm<sup>3</sup>. Of the induced tumors, 80% were classified as low score and 20% high score. There was diffuse positivity for Ki-67 in 100% of lesions – Proliferation Index (PI) of  $50.1 \pm 18.0$ . There was a strong direct correlation between Ki-67 immunoreactivity and tumor volume ( $R = 0.702$ ) and a low correlation with the malignancy score ( $R = 0.486$ ). The P16<sup>INK4a</sup> protein expression was heterogeneous, showing a weak correlation with tumor volume ( $R = 0.334$ ). There was no correlation between the immunohistochemical expression of the two proteins studied. **Conclusion:** in an experimental model of DMBA-induced perioral carcinogenesis, tumor progression was associated with the tumor proliferative fraction (Ki-67 positive cells) and with tumor histological grading, but not with P16<sup>INK4a</sup> expression.

**Keywords:** Carcinogenesis. 9,10-Dimetil-1,2-benzanthracene. Immunohistochemistry. Ki-67 Antigen. Genes, p16.

## REFERÊNCIAS

- Melo AUC, Albuquerque Júnior RLC, Melo MFB, Ribeiro CF, Santos TS, Gomes ACA. Análise das estimativas de incidência de câncer de boca no Brasil e em Sergipe (2000 - 2010). *Odontol Clín-Cient.* 2012; 11(1):65-70.
- Turati F, Garavello W, Tramacere I, Pelucchi C, Galeone C, Bagnardi V, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol Alcohol.* 2013;48(1):107-18.
- Saha D, Hait M. An ontological design: two stage mouse skin carcinogenesis induced by DMBA and promoted by croton oil. *Asian J Res Pharm Sci.* 2012;2(1):1-3
- Lindhe O, Granberg L, Brandt I. Target cells for cytochrome p450-catalysed irreversible binding of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) in rodent adrenal glands. *Arch Toxicol.* 2002;76(8):460-6.
- Buters J, Quintanilla-Martinez L, Schober W, Soballa VJ, Hintermair J, Wolff T, et al. CYP1B1 determines susceptibility to low doses of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced ovarian cancers in mice: correlation of CYP1B1-mediated DNA adducts with carcinogenicity. *Carcinogenesis.* 2003;24(2):327-34.
- Zheng J, Xie L, Teng H, Liu S, Yoshimura K, Kageyama I, Kobayashi K. Morphological changes in the lingual papillae and their connective tissue cores on the 7,12-dimethylbenz[alpha]anthracene (DMBA) stimulated rat experimental model. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 2009;85(4):129-37.
- Rapids AD, Gullane P, Langdon JD, Lefebvre JL, Scully C, Shah JP. Major advances in the knowledge and understanding of the epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis, management and prognosis of oral cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):299-300.
- Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncol.* 2010;46(6):407-10.
- Hong Y, Li C, Xia J, Rhodus NL, Cheng B. p16(CDKN2A) expression during rat tongue carcinogenesis induced by 4-nitroquinoline-1-oxide. *Oral Oncol.* 2009;45(7):640-4.
- Ohta S, Uemura H, Matsui Y, Ishiguro H, Fujinami K, Kondo K, et al. Alterations of p16 and p14ARF genes and their 9p21 locus in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(1):81-91.
- Kavitha K, Manoharan S. Anticarcinogenic and antilipidperoxidative effects of Tephrosia purpurea (Linn.) Pers. in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) induced hamsters buccal pouch carcinoma. *Indian J Pharmacol.* 2006;38(3):185-9.
- Mizuno M, Minato K, Ito H, Kawade M, Terai H, Tsuchida H. Anti-tumor polysaccharide from the mycelium of liquid-cultured *Agaricus blazei* mill. *Biochem Mol Biol Int.* 1999;47(4):707-14.

13. Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res*. 1987;95(3):229-47.
14. Hsieh R, Sousa FB, Firmiano A, Nunes FD, Magalhães MHCG, Sotto MN. Estudo genético do gene p16 pela técnica de PCR-SSCP e expressão de proteína p16 em melanomas de mucosa oral e melanomas cutâneos. *An Bras Dermatol*. 2006;81(5):433-41.
15. Prowse DM, Ktori EN, Chandrasekaran D, Prapa A, Baithun S. Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008;158(2):261-5.
16. De-Paula AMB, Cardoso SV, Gomez RS. Imunolocalização das proteínas dos genes supressores de tumores TP53 e p16CDKN2 no front invasivo do carcinoma epidermóide de cavidade bucal. *J Bras Patol Med Lab*. 2006;42(4):285-91.
17. Rodrigues RB, Motta RR, Machado SMS, Cambruzzi E, Zettler EW, Zettler CG, et al. Valor prognóstico da correlação imuno-histoquímica do Ki-67 e p53 em carcinomas epidermóides da laringe. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008;74(6):855-9.
18. Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner AM, Ferreira AP. Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):469-75.
19. Sousa FACG, Brandão AAH, Almeida JD, Rosa LEB. Alterações gênicas e câncer bucal: uma breve revisão. *Rev bras patol oral*. 2004;3(1):20-5.
20. Balassiano KZ. Estudo comparativo expressão imuno-histoquímica das proteínas p53, caspase-3 e Ki-67 em hiperplasias fibrosas inflamatórias, queilites actínicas e carcinomas de células escamosas no lábio inferior [dissertação]. Niterói/RJ: Universidade Federal Fluminense; 2004.
21. Correa MPD, Ferreira AP, Gollner AM, Rodrigues MF, Guerra MCS. Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose em carcinoma basocelular. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):606-14.
22. von Zeidler SV, Miracca EC, Nagai MA, Birman EG. Hypermethylation of the p16 gene in normal oral mucosa of smokers. *Int J Mol Med*. 2004;14(5):807-11.
23. Soni S, Kaur J, Kumar A, Chakravarti N, Mathur M, Bahadur S, et al. Alterations of rb pathway components are frequent events in patients with oral epithelial dysplasia and predict clinical outcome in patients with squamous cell carcinoma. *Oncology*. 2005;68(4-6):314-25.

Recebido em: 13/10/2015

Aceito para publicação em: 02/03/2016

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior

E-mail: ricardo\_luiz@unit.br

# Carcinogênese de bexiga em ratas submetidas à ureterossigmoidostomia tratadas com L-lisina

## *Bladder carcinogenesis in rats subjected to ureterosigmoidostomy and treated with L-lysine*

CONCEIÇÃO APARECIDA DORNELAS<sup>1</sup>; ALESSANDRA MARQUES DOS SANTOS<sup>2</sup>; ANTONIO LUCAS OLIVEIRA CORREIA<sup>3</sup>; CAMILA DE CARVALHO JUANES<sup>2</sup>; JOÃO PAULO FERREIRA COELHO<sup>4</sup>; BIANCA LOPES CUNHA<sup>4</sup>; ANDRÉ VINÍCIUS VIEIRA MACIEL<sup>4</sup>; FRANCISCO VAGNALDO FECHINE JAMACARU<sup>5</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** o objetivo deste trabalho é avaliar o efeito da L-lisina nos epitélios vesical e intestinal de ratas submetidas à vesicossigmoidostomia. **Métodos:** quarenta ratas *Wistar*, foram divididas em quatro grupos: grupo I- grupo controle (Sham); grupo II- submetido à vesicossigmoidostomia e tratado com L-lisina 150mg/kg; grupo III- submetido apenas à vesicossigmoidostomia; e grupo IV- recebeu L-lisina 150mg/kg. Após oito semanas os animais foram sacrificados. **Resultados:** na bexiga de todos os animais operados observou-se hiperplasia simples, papilar e nodular de células transitórias, papiloma de células transitórias e metaplasia escamosa. Quanto à ocorrência de focos de criptas aberrantes nos colos dos animais operados, não foi evidenciado diferença estatística significativa em nenhum dos fragmentos distal, proximal e médio, e todos juntos (P=1,0000). **Conclusão:** apesar de, estatisticamente, não ter havido promoção de carcinogênese nos epitélios dos ratos tratados com L-lisina, no tempo observado, é nítida a histogênese da carcinogênese de bexiga em sua fase inicial, no epitélio vesical, em todos os ratos operados, estando esta provavelmente associada à infecção crônica e aos diminutos cálculos vesicais.

**Descritores:** Lisina. Carcinogênese. Neoplasias da Bexiga Urinária. Epitélio. Terapêutica.

### INTRODUÇÃO

Hammer<sup>1</sup> descreveu, em 1929, o primeiro caso de carcinoma em ureterossigmoidostomia. O risco de câncer em áreas de anastomoses ou em alças intestinais de pacientes submetidos à cirurgias por derivações urinárias, ampliações vesicais ou substituições vesicais com segmentos intestinais é conhecido há bastante tempo. A maioria são adenocarcinomas, mas também foram descritos carcinomas de células transitórias. Embora o tempo de latência entre a cirurgia de derivação urinária e o aparecimento da neoplasia seja longo, sabe-se, por exemplo, que o risco de câncer após ureterossigmoidostomia é estimado em 200 a 500 vezes em relação à população geral. No entanto, não se conhece a exata fisiopatologia desse processo de carcinogênese. Sabe-se que as lesões pré-neoplásicas mais precoces na carcinogênese colorretal são os focos criptas aberrantes (FCA) displásicas, o MDF (Mucin depleted foci) e o BCAC (b-catenina-acumulated

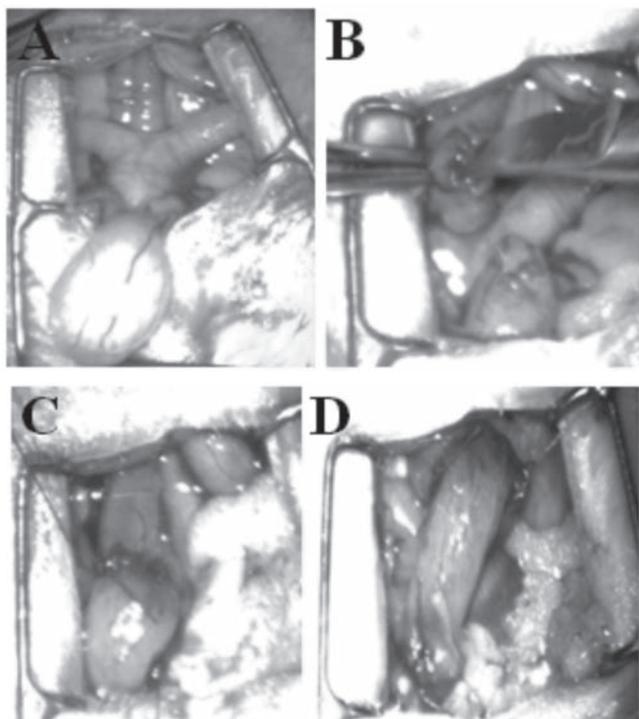
crypts)<sup>2</sup>. Dornelas *et al.*<sup>3</sup> constataram que a L-lisina tem ação promotora na carcinogênese química de bexiga em ratos. O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito deste aminoácido nos epitélios vesicais e intestinais de animais submetidos à derivação urinária por vesicossigmoidostomia, um modelo de carcinogênese cirúrgica experimental clássico<sup>4</sup>.

### MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi realizado no Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) e desenvolvido conforme o protocolo aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) da Universidade Federal do Ceará.

Quarenta ratas *Wistar* pesando 150 gramas, foram divididas em quatro grupos: o grupo I (6 animais) foi submetido à abertura e fechamento da parede lateral do

1. Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC, Fortaleza/CE, Brasil; 2. Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - UFC, Fortaleza/CE, Brasil; 3. Serviço de Oftalmologia do Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza/CE, Brasil; 4. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC, Fortaleza/CE, Brasil; 5. Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC, Fortaleza/CE, Brasil.

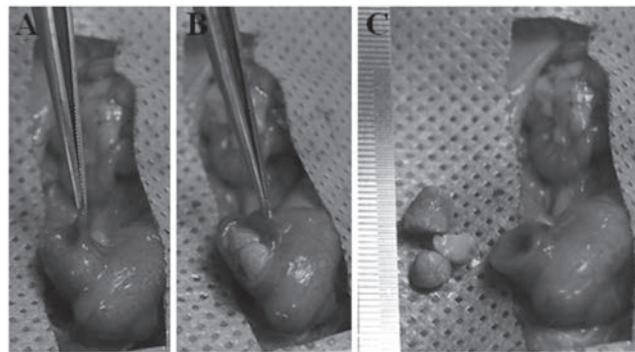


**Figura 1** - Tempos cirúrgicos da vesicossigmoidostomia pela técnica de Crissey 1980: A) exposição de bexiga, útero bicorno e colo; B) abertura de cúpula vesical e incisão longitudinal em parede de colo; C) sutura com fio vycril 70 chuleio contínuo de cúpula vesical ao colon; e D) sutura de colo vesical e secção da uretra.

reto e da bexiga; o grupo II (14 animais) foi submetido à vesicossigmoidostomia, conforme técnica de Crissey<sup>4</sup> (Figura 1), e posteriormente tratados com L-lisina 150mg/kg diluída em 0,5ml de água destilada via gavagem; o grupo III (14 animais) foi submetido apenas à vesicossigmoidostomia; o grupo IV recebeu apenas L-lisina 150mg/kg diluída em 0,5ml de água destilada via gavagem. Após oito semanas os animais foram mortos, sendo realizado análise histológica (hematoxilina e eosina) das áreas de anastomose de reto e de bexiga; o cólon foi fixado e posteriormente corado em azul de metileno a 0,1% para avaliação de focos de criptas aberrantes sob microscopia estereoscópica<sup>5,6</sup>.

## RESULTADOS

Em todos os animais operados foram observados macroscopicamente lesões polipoides localizadas em região de anastomoses e região de epitélio vesical. No interior da bexiga das vesicossigmoidostomias havia numerosos e diminutos cálculos. Em um dos animais, observou-se dilatação de ureter direito e cálculos facetados no seu interior formando *stone street* (Figura 2).



**Figura 2** - A) ureter dilatado em seu segmento just vesical; B) abertura do ureter deixando expor *stone street* em seu interior; C) vários cálculos multifacetados medindo o maior 5mm.

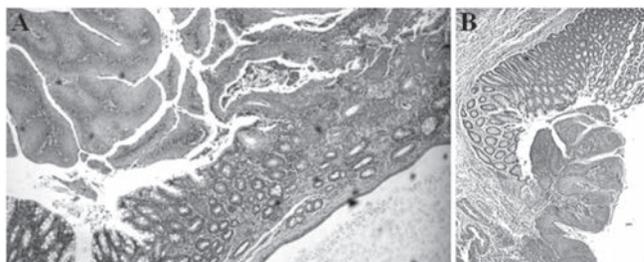
Na histopatologia, no segmento vesical, em todos os animais operados observou-se hiperplasia simples, papilar e nodular de células transicionais, papiloma de células transicionais (Figura 3) e papiloma de células transicionais com metaplasia escamosa. No segmento intestinal, em ratos operados, havia raras criptas aberrantes e focos de colite crônica próximos à área de anastomose, e a distância, em alguns animais, observou-se atrofia do epitélio com redução de mucinas.

A mortalidade entre os animais operados foi 45% (18 animais). As principais causas foram abscessos renais e pulmonares.

Exceto no grupo IV, em todos os demais grupos, mesmo em um grupo em que os animais não foram operados, foram identificados, à microscopia estereoscópica, raros FCA. Todos os FCA continham apenas uma cripta. Não foram observadas multiplicidade de criptas nem sinais de displasias nos FCA.

Quanto à ocorrência de FCA na avaliação estereoscópica, nos grupos II e III, dos animais operados, com dados analisados pelo teste exato de Fisher entre estes grupos, não foi evidenciada diferença estatística significativa considerando o fragmento proximal ( $P=1,0000$ ); médio ( $P=1,0000$ ); distal ( $P=1,0000$ ); todos os fragmentos (proximal, médio e distal) ( $P=1,0000$ ) (Tabela 1).

Em relação à presença ou não de criptas aberrantes, os dados foram expressos como mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo das medições efetuadas em cinco animais dos grupos I e IV e seis ratos dos grupos II e III. O teste de *Kruskal-Wallis* foi usado para comparar os quatro grupos, associado ao teste de comparações múltiplas de *Dunn*, para verificar diferenças entre os grupos



**Figura 3** - A) corte histológico de anastomose vesicointestinal evidenciando papiloma de células transitórias; e B) hiperplasia papilar de células transitórias com metaplasia escamosa. Hematoxilina e eosina 10x de aumento.

aos pares. Os resultados da avaliação do número de criptas aberrantes encontrados nos segmentos proximal, médio e distal do cólon são descritos na tabela 2 e na figura 4.

## DISCUSSÃO

A carcinogênese de anastomoses em derivações urinárias com alças gastrintestinais ainda permanece obscura. Alguns mecanismos foram propostos para explicar a sua fisiopatologia, tais como inflamação crônica, infecções de repetição, mudanças de potencial hidrogênio (PH) e produção de carcinógenos por bactérias, entre outras causas<sup>7</sup>. A primeira derivação urinária foi a ureterossigmoidostomia seguida, anos mais tarde, de colicistoplastias, ileocitoplastia e gatrocistoplastia. Assim, o que se observou foi o aparecimento de neoplasia maligna em uma porcentagem maior do que na população geral nas diversas derivações urinárias e ampliações vesicais com segmentos gastrointestinais. Alguns autores postularam que pacientes com menos de 25 anos de idade submetidos à ureterossigmoidostomias tinham o risco 7000 vezes maior para desenvolvimento de câncer que a população da mesma idade<sup>8</sup>.

Muitos trabalhos experimentais foram realizados em ratos utilizando modelo de vesicossigmoidos-

**Tabela 1** - Ocorrência de focos de criptas aberrantes nos grupos II e III considerando os segmentos proximal, médio e distal.

Segmentos	Focos de Criptas Aberrantes		Significância (Teste exato de Fisher)
	Grupo II n / N (%)	Grupo III n / N (%)	
Proximal	3 / 6 (50)	2 / 6 (33,33)	P = 1,0000
Médio	1 / 6 (16,67)	0 / 6 (0,00)	P = 1,0000
Distal	0 / 6 (0,00)	1 / 6 (16,67)	P = 1,0000
Todos os segmentos	4 / 6 (66,67)	3 / 6 (50)	P = 1,0000

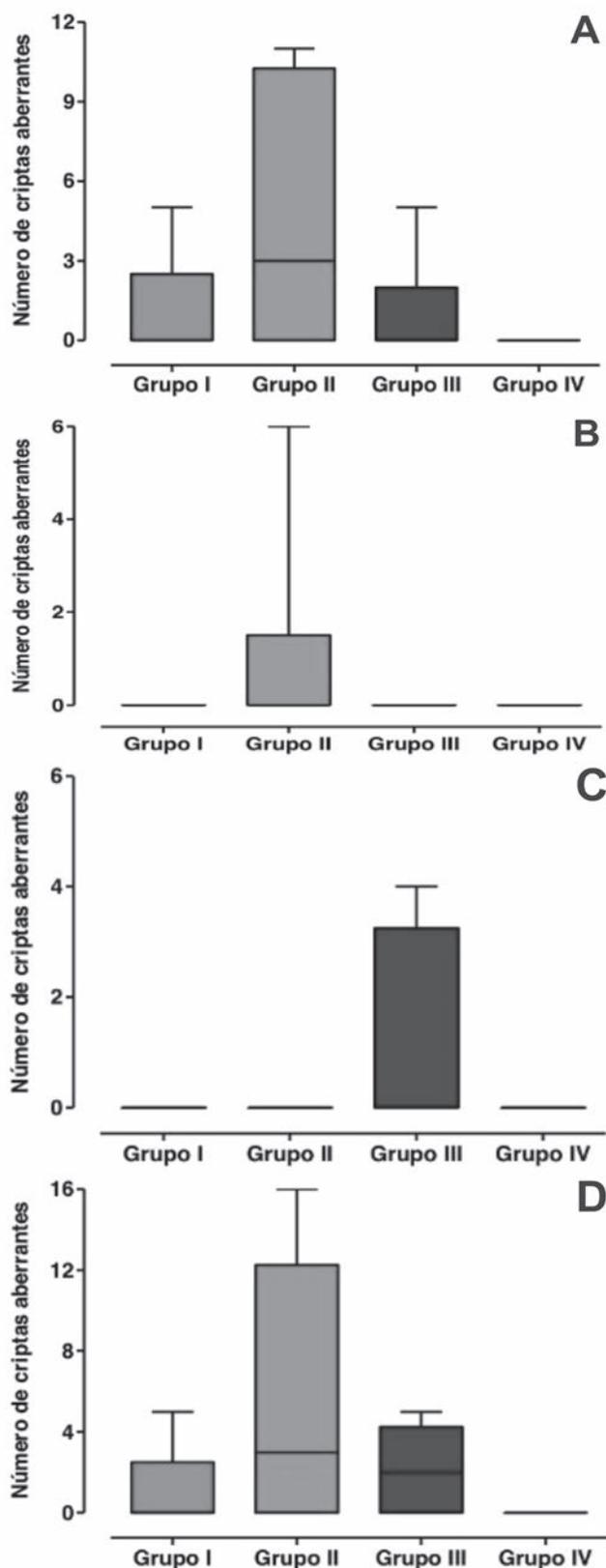
n- número de ratos com focos de criptas aberrantes no grupo; N- número de animais do grupo.

tomias de Crissey<sup>4</sup>, em busca de alterações histopatológicas, sem uso de carcinógeno, com identificação de inflamação crônica, hiperplasia e displasias com redução de sulfomucina e aumento de sialomucinas<sup>9</sup>. Gitlin *et al.*<sup>7</sup> realizaram gatrocistoplastia e ileocistoplastia em cães e observaram alterações histológicas crescimento excessivo de epitélio de transição nas junções enterovesicais e gastrovesical. Estas células expressavam não apenas *uroplakins* (um marcador molecular para diferenciação urotelial), mas também mucossustância. Eles, então, sugeriram que estas células da anastomose possuíam alterações e características híbridas podendo ser vulneráveis à transformações neoplásicas.

Em 2012, pesquisadores alemães<sup>10</sup>, em um estudo de 44 diferentes centros, entre os anos de 1970 e 2007, em um total de 17.758 pacientes submetidos à derivações urinárias e plastias vesicais com alças intestinais, encontraram 32 tumores. O risco de tumores em ureterossigmoidostomia foi 22 vezes e em cistoplastia 13 vezes maior, estatisticamente significativo do que em outras formas de derivação urinária continente como neobexigas ( $p < 0,0001$ ). O risco de tumores em derivações ileocecal (1,26%) e de neobexiga de cólon foi 1,43%, significativamente maior ( $p = 0,0001$ ) do que em neobexiga ileal (0,5%)<sup>10</sup>.

A abordagem em nosso trabalho para avaliação da carcinogênese colorretal foi a pesquisa de focos de criptas aberrantes (FCA). O FCA foi originalmente descrito por Bird<sup>5</sup>, em ratos submetidos à carcinogênese química de cólon. Entretanto, alguns anos mais tarde, o mesmo autor sugeriu, e outros autores concluíram que o foco de criptas aberrantes na verdade faz parte da evolução sequencial da carcinogênese do cólon, que pode se tornar displásico podendo originar adenomas e carcinoma nesta ordem, servindo, então, como modelo de lesão precoce, ou pré-neoplásica na carcinogênese colorretal<sup>11-13</sup>. Os FCA displásicos podem apresentar instabilidade de microsatélite, metilação com silenciamento epigenético<sup>14</sup>. Por este motivo, vem se consagrando como modelo para ensaios com novas moléculas antineoplásicas, utilizando o modelo em ratos submetidos à carcinogênese química<sup>13,15</sup>.

Derivações urinárias seguem o curso deste modelo de foco de cripta aberrante? Esta resposta poderia ser interessante no momento que pudesse ser utilizada a pesquisa de FCA na avaliação clínica preventiva de pacientes submetidos à derivações urinárias. FCA ocorreria em vesí-



**Figura 4** - A) Número de criptas aberrantes verificado no fragmento proximal dos grupos I, II, III e IV; B) Número de criptas aberrantes verificado no fragmento médio dos grupos I, II, III e IV; C) Número de criptas aberrantes verificado no fragmento distal dos grupos I, II, III e IV; D) Número de criptas aberrantes verificado nos grupos I, II, III e IV, considerando todos os fragmentos: proximal, médio e distal.

cossigmoidostomia em ratos? Não há relato na literatura. E ainda mais, pode a L-lisina promover a carcinogênese de cólon e/ou bexiga submetida à derivação urinária em ratos? Esta ocorrência é efetuada por agentes promotores em células iniciadas. Os promotores são capazes de levar células iniciadas à proliferação e, com isso, desenvolver mutações adicionais. Os promotores não são capazes de produzir mutação, mas a condição de manter a proliferação celular é obrigatória para que possam contribuir para a carcinogênese<sup>16</sup>. Dornelas *et al.*<sup>3</sup>, em recente trabalho, constataram que a L-lisina, tem ação promotora da carcinogênese de bexiga em ratos submetidos à carcinogênese química pelo BBN.

Em nosso estudo observaram-se raros FCA. Não foram encontradas multiplicidades de criptas aberrantes. Todos os FCA continham apenas uma cripta e não havia displasias nos FCA. E ainda mais, apesar de haver um número de focos criptas aberrantes maior em ratos submetidos à vesicossigmoidostomia, não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os grupos II e III, portanto não ocorreu promoção de carcinogênese em ratos tratados com L-lisina, e mais, foram observados FCA em animais não operados. Muito embora o significado do encontro de FCA isolado, sem displasias, ainda seja desconhecido, existem relatos de involução de FCA. Também foram descritos surgimento espontâneo de FCA em ratos Fisher 344 sem uso de carcinógeno<sup>17,18</sup>. A dieta comercial pode favorecer a indução de FCA em animais modificados<sup>19</sup>. É preciso salientar, que o tempo de observação em nosso experimento foi oito semanas. Alguns autores constataram que a idade avançada em seres humanos, pode influenciar no aparecimento espontâneo de FCA<sup>20</sup>.

Quando se analisa o gráfico que mostra a presença de FCA no segmento proximal (Figura 4A) e nos segmentos médio, proximal e distal juntos (Figura 4D), nota-se que existe um número maior de FCA nos animais submetidos à cirurgia tratados com L-lisina em relação aos que foram apenas operados sem o tratamento com L-lisina. Entretanto não ocorreu diferença estatisticamente significativa.

O segmento vesical, por outro lado, mostrou-se extremamente reativo quando submetido à derivação. Todos os animais operados apresentavam igualmente lesões histológicas no epitélio vesical de hiperplasia simples, papilar e nodular de células transitórias, papiloma de células transitórias e metaplasia escamosa, lesões estas já descritas como sequenciais na histogênese/carcinogênese vesical de roedores<sup>21</sup>.

**Tabela 2** - Número de focos de criptas aberrantes encontrados em todos os segmentos nos grupos I, II, III e IV.

Segmentos	Grupo I Mediana (Intervalo interquartil)	Grupo II Mediana (Intervalo interquartil)	Grupo III Mediana (Intervalo interquartil)	Grupo IV Mediana (Intervalo interquartil)	Significância (Kruskal-Wallis)
Proximal	0,0 (0,00 – 2,50)	3,0 (0,00 – 10,25)	0,0 (0,00 – 2,00)	0,0 (0,00 – 0,00)	P=0,2242
Médio	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 1,50)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)	P=0,4459
Distal	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 0,00)	0,0 (0,00 – 3,25)	0,0 (0,00 – 0,00)	P=0,1335
Todos os segmentos	0,0 (0,00 – 2,50)	3,0 (0,00 – 12,25)	0,0 (0,00 – 4,25)	0,0 (0,00 – 0,00)	P=0,1477

Sais de cálcio precipitam em pH alto e sais de urato precipitam em pH baixo. A litíase urinária no homem é muito frequente, porém a associação entre litíase e câncer de bexiga no homem é rara. Entretanto, em ratos e camundongos, cristais e cálculos urinários aumentam a probabilidade à carcinogênese vesical<sup>22,23</sup>.

Sabemos que o epitélio vesical quando submetido a processo irritativo mecânico, (cálculos, corpo estranho) e infecção de repetição, pode evoluir para lesões histológicas reacionais e também sequencial para a carcinogênese no homem.

O epitélio vesical é semelhante entre as espécies. No entanto, existem diferenças anatômicas, que podem explicar fisiopatologicamente a associação entre cálculo e carcinogênese em animais. Durante o esvaziamento vesical, o sistema urinário dos roedores está na horizontal e no homem está na vertical. Quando a bexiga contrai, toda ela se “enruga”, exceto a região do trigono. Quando existem cálculos no interior da bexiga de ratos, esses cristais soltos na parede anterior, com a contração, promovem um dano de toda mucosa. Em humanos, corpos estranhos se localizam no trigono, a região que não contrai durante a micção. Com isso diminui o dano na mucosa. Por essa mesma razão anatômica, humanos eliminam mais rapidamente os cristais que estão no inte-

rior da bexiga. Os cálculos no homem, quando causam obstrução, causam dor, na maioria das vezes, e isso faz com que seja providenciado tratamento e desobstrução. Dessa forma, fatores anatômicos podem tornar os roedores mais susceptíveis à carcinogênese de bexiga<sup>23,24</sup>.

Nossos animais não possuíam o trigono vesical funcionante. Fizemos ligadura do colo vesical, e o seccionamos, mas a bexiga ainda se manteve na posição horizontal e sacular não eliminando o conteúdo vesical pelo reto. Isso ocorreu com todos os animais operados do nosso experimento, de forma semelhante (grupos II e III). Urina, fezes, infecção de repetição podem ter originado os diminutos cálculos e estes, as lesões histológicas. Todos os animais apresentavam no interior da bexiga diminutos cálculos vesicais, e uma vez que a bexiga do animal se posiciona de forma ventral devido ao deambular de quatro patas, mantém o estímulo irritativo presente e constante, podendo explicar a magnitude das alterações histológicas observadas em epitélio vesical.

Em conclusão, apesar de, estatisticamente, não ter havido promoção de carcinogênese nos epitélios dos ratos tratados com L-lisina, no tempo observado, é nítida a histogênese da carcinogênese de bexiga em sua fase inicial, no epitélio vesical, em todos os ratos operados, estando esta provavelmente associada à infecção crônica e aos diminutos cálculos vesicais.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the effect of L-lysine in the bladder and intestinal epithelia in rats submitted to vesicosigmoidostomy. **Methods:** we divided forty Wistar rats into four groups: group I – control group (Sham); group II – submitted to vesicosigmoidostomy and treated with L-lysine 150 mg/kg; group III – submitted only to vesicosigmoidostomy; and group IV – received L-lysine 150 mg/kg. After eight weeks the animals were sacrificed. **Results:** in the bladders of all operated animals we observed simple, papillary and nodular hyperplasia of transitional cells, transitional cell papillomas and squamous metaplasia. As for the occurrence of aberrant crypt foci in the colons of operated animals, we did not observe statistically significant differences in any of the distal, proximal and medium fragments, or in all fragments together ( $p = 1.0000$ ). **Conclusion:** Although statistically there was no promotion of carcinogenesis in the epithelia of rats treated with L-lysine in the observed time, it was clear the histogenesis of bladder carcinogenesis in its initial phase in all operated rats, this being probably associated with chronic infection and tiny bladder stones.

**Keywords:** Lysine. Carcinogenesis. Urinary Bladder Neoplasms. Epithelium. Therapeutics.

## REFERÊNCIAS

1. Hammer E. Cancer du colon sigmoïde dix ans après implantation des uretères d'une vessie exstrophée. *J Urol.* 1929;28:260.
2. Femia AP, Paulsen JE, Dolara P, Alexander J, Caderni G. Correspondence between flat aberrant crypt foci and mucin-depleted foci in rodent colon carcinogenesis. *Anticancer Res.* 2008;28(6A):3771-5.
3. Dornelas CA, Fachine-Jamacaru FV, Albuquerque IL, Magalhães HIF, Souza AJS, Alves LA, et al. Chemoprevention with green propolis extracted in L-lysine versus carcinogenesis promotion with L-lysine in N-butyl-N-[4-hydroxybutyl] nitrosamine (BBN) induced rat bladder cancer. *Acta Cir Bras.* 2012;27(2):185-92.
4. Crissey MM, Steele GD, Gittes RF. Rat model for carcinogenesis in ureterosigmoidostomy. *Science.* 1980;207(4435):1079-80.
5. Bird RP. Observations and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings. *Cancer Lett.* 1987;37(2):147-51.
6. Burlamaqui IMB, Dornelas CA, Escalante RD, Mota DMC, Mesquita FJC, Carvalho ER, et al. Optimization of visibility and quantification of aberrant crypt foci in colonic mucosa in Wistar rats. *Acta Cir Bras.* 2010;25(2):148-52.
7. Gitlin JS, Wu XR, Sun TT, Ritchey ML, Shapiro E. New concepts of histological changes in experimental augmentation cystoplasty: insights into the development of neoplastic transformation at the enterovesical and gastrovesical anastomosis. *J Urol.* 1999;162(3 Pt 2):1096-100.
8. Eraklis AJ, Folkman MJ. Adenocarcinoma at the site of ureterosigmoidostomies for exstrophy of the bladder. *J Pediatr Surg.* 1978;13(6D):730-4.
9. Castro MA, Ferreira U, Martins MH, Stoppiglia RM, Rodrigues Netto Jr N. Histological and histochemical changes of the intestinal mucosa at the urothelial-enteric anastomotic site. *Int braz j urol.* 2006;32(2):222-7.
10. Kälble T, Hofmann I, Thüroff JW, Stein R, Hautmann R, Riedmiller H, et al. Secondary malignancies in urinary diversions. *Urologe A.* 2012;51(4):500, 502-6.
11. McLellan EA, Medline A, Bird RP. Sequential analyses of the growth and morphological characteristics of aberrant crypt foci: putative preneoplastic lesions. *Cancer Res.* 1991;51(19):5270-4.
12. Hurlstone DP, Cross SS. Role of aberrant crypt foci detected using high-magnification-chromoscopic colonoscopy in human colorectal carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(2):173-81.
13. Alrawi SJ, Schiff M, Carroll RE, Dayton M, Gibbs JF, Kulavlat M, et al. Aberrant crypt foci. *Anticancer Res.* 2006;26(1A):107-19.
14. Orlando FA, Tan D, Baltodano JD, Khoury T, Gibbs JF, Hassid VJ, et al. Aberrant crypt foci as precursors in colorectal cancer progression. *J Surg Oncol.* 2008;98(3):207-13.
15. Burlamaqui IMB, Dornelas CA, Valença Júnior JT, Mota DMC, Mesquita FJC, Veras LB, et al. Effect of a hyperlipidic diet rich in omegas 3, 6 and 9 on aberrant crypt formation in rat colonic mucosa. *Acta Cir Bras.* 2012;27(1):30-6.
16. Pitot HC. The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer.* 1993;72(3 Suppl):962-70.
17. Furukawa F, Nishikawa A, Kitahori Y, Tanakamaru Z, Hirose M. Spontaneous development of aberrant crypt foci in F344 rats. *J Exp Clin Cancer Res.* 2002;21(2):197-201.
18. Tanakamaru Z, Mori I, Nishikawa A, Furukawa F, Takahashi M, Mori H. Essential similarities between spontaneous and MeIQx-promoted aberrant crypt foci in the F344 rat colon. *Cancer Lett.* 2001;172(2):143-9.
19. Svendsen C, Alexander J, Paulsen JE, Knutsen HK, Hjertholm H, Brantsæter AL, et al. The impact of commercial rodent diets on the induction of tumours and flat aberrant crypt foci in the intestine of multiple intestinal neoplasia mice. *Lab Anim.* 2012;46(3):207-14.
20. Rudolph RE, Dornitz JA, Lampe JW, Levy L, Qu P, Li SS, et al. Risk factors for colorectal cancer in relation to number and size of aberrant crypt foci in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(3):605-8.
21. Oyasu R. Epithelial tumours of the lower urinary tract in humans and rodents. *Food Chem Toxicol.* 1995;33(9):747-55.

22. Cohen SM. Role of urinary physiology and chemistry in bladder carcinogenesis. *Food Chem Toxicol.* 1995;33(9):715-30.
23. Urinary bladder carcinogenesis: implications for risk assessment. Rodent Bladder Carcinogenesis Working Group. *Food Chem Toxicol.* 1995;33(9):797-802.
24. DeSesso JM. Anatomical relationships of urinary bladders compared: their potential role in the development of bladder tumours in humans and rats. *Food Chem Toxicol.* 1995;33(9):705-14.

Recebido em: 08/10/2015

Aceito para publicação em: 06/03/2016

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Conceição Aparecida Dornelas

E-mail: eusoucondor@yahoo.com.br

# A influência da nicotina na cicatrização de anastomoses do intestino delgado em ratos: angiogênese e miofibroblastos

## *The influence of nicotine in healing of small bowel anastomoses in rats: angiogenesis and miofibroblasts.*

JAMES SKINOVSKY, TCBC-PR<sup>1</sup>; OSVALDO MALAFAIA, ECBC-PR<sup>2</sup>; MAURICIO CHIBATA<sup>1</sup>; FERNANDA TSUMANUMA<sup>3</sup>; FLÁVIO PANEGALLI FILHO<sup>3</sup>; MARCUS VINÍCIUS DANTAS DE CAMPOS MARTINS, TCBC-RJ<sup>4</sup>.

### R E S U M O

**Objetivo:** conhecer o efeito da nicotina sobre a angiogênese e formação de miofibroblastos em anastomoses do intestino delgado de ratos. **Métodos:** sessenta ratos *Wistar* foram divididos de maneira aleatória em grupos Nicotina(N) e Controle (C), conforme o tratamento proposto. Cada grupo foi subdividido em três subgrupos, de acordo com o intervalo de tempo utilizado para a avaliação (7, 14 ou 28 dias). O grupo N, com 30 animais, recebeu nicotina por via subcutânea, na dose de 2mg/Kg de peso, diluída em 0,3ml de solução salina a 0,9%, em duas aplicações diárias, durante 28 dias prévios à operação e por mais 7, 14 ou 28 dias, conforme o subgrupo. O grupo C (igualmente com 30 animais) recebeu somente a solução salina nas mesmas condições e intervalos de tempo. Após 28 dias efetuou-se, em cada rato, anastomose término-terminal a 10cm da flexura duodenojejunal. Após 7, 14 ou 28 dias da cirurgia, os dez animais de cada subgrupo foram eutanasiados, sendo que as áreas anastomosadas, 1cm proximal a 1cm distal, foram encaminhadas para contagem de vasos sanguíneos e miofibroblastos, através de coloração imuno-histoquímica por aplicação dos anticorpos monoclonais antifator VIII e anti-alfa-actina muscular lisa. **Resultados:** a administração de nicotina levou à diminuição do número de vasos sanguíneos aferidos no 28º dia pós-operatório e do número de miofibroblastos aferidos no sétimo dia após a realização das anastomoses. **Conclusão:** a administração de nicotina foi deletéria sobre a angiogênese e formação de miofibroblastos em anastomoses do intestino delgado de ratos.

**Descritores:** Cicatrização. Nicotina. Intestino Delgado. Anastomose Cirúrgica. Ratos.

### INTRODUÇÃO

Com a crescente preocupação e o debate mundial sobre os efeitos deletérios do tabaco no organismo humano, muita atenção tem sido direcionada às consequências adversas da prática de fumar. Os custos diretos e indiretos relacionados com as doenças ligadas ao tabagismo consomem consideráveis recursos destinados à área de saúde em nosso país. As neoplasias, doenças cardiovasculares e respiratórias associadas com o fumo são bem documentadas. Entretanto, menor atenção tem sido dispensada às complicações cirúrgicas relacionadas ao cigarro<sup>1-4</sup>.

Embora produtos derivados do tabaco sejam consumidos há centenas de anos, somente no Século XX observou-se acentuado aumento no seu consumo, sendo o cigarro a forma mais importante de sua utilização. Sua fumaça tóxica possui mais de 5000 elementos, sendo que a nicotina é o principal componente vasoativo, considerada a causadora da dependência do

fumante, pois reforça e potencializa a vontade de fumar<sup>3,5,6</sup>.

O chamado tecido de granulação, essencial para o desenvolvimento cicatricial sadio, surge no início da segunda fase da cicatrização, chamada de proliferativa, sendo composto principalmente por vasos sanguíneos neoformados (angiogênese) e fibroblastos modificados, denominados miofibroblastos<sup>4</sup>. Enquanto a angiogênese oferece suporte sanguíneo adequado para o alto nível de atividade metabólica que o processo de cicatrização requer, os miofibroblastos, por sua força contrátil, aproximam as bordas do tecido lesado<sup>7</sup>.

Mosely e Finseth<sup>8</sup>, em 1977, chamaram a atenção, de maneira pioneira, para os efeitos indesejáveis da nicotina na cicatrização dos tecidos. Desde então, diversos estudos clínicos e experimentais vêm tentando explicar essas ações, demonstrando que esta substância ocasiona deficiências em vários fatores envolvidos no processo cicatricial, em áreas tão diversas, como a Cirurgia Plástica<sup>9</sup> e a Ortopedia.

1 - Curso de Medicina da Universidade Positivo, Curitiba – PR, Brasil; 2 - Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR, Brasil; 3 - Hospital Universitário da Cruz Vermelha – Universidade Positivo, Curitiba – PR, Brasil; 4 - Curso de Medicina da Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro – RJ, Brasil.



**Figura 1** - Administração de nicotina por via subcutânea.

Muito pouco se conhece ainda sobre a influência da nicotina na cicatrização do trato digestivo, assim como, dos possíveis mecanismos de ação envolvidos<sup>10-13</sup>.

O objetivo deste estudo é analisar os efeitos da nicotina no processo cicatricial de anastomoses do intestino delgado de ratos, em relação ao número de vasos sanguíneos e de miofibroblastos presentes no tecido de cicatrização.

## MÉTODOS

Os procedimentos experimentais foram realizados no Centro de Pesquisas Cirúrgicas do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná e o estudo imuno-histoquímico, no Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e no Instituto de Pesquisas Médicas (Ipem) do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, sendo devidamente analisados previamente e aprovados pelos comitês de ética em pesquisa das instituições supracitadas.

Neste estudo foram utilizados 60 ratos machos *Wistar*, com idade variando de 160 a 200 dias (média de 180 dias) e peso entre 270 e 290g, procedentes do Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR), sendo mantidos em ciclo dia/noite de 12 horas e na temperatura ambiente constante de 24°C. Os animais foram alimentados com ração própria para a espécie e tiveram livre acesso à água durante todo o experimento.

Os ratos foram divididos, de maneira aleatória, em dois grupos: Grupo N, com 30 animais, submetidos à aplicação de nicotina; e Grupo C, igualmente com 30

ratos, que serviu como controle. Cada grupo foi dividido em três subgrupos, contendo dez ratos cada. Denominaram-se por N7, N14, N28, C7, C14 e C28, segundo o tempo de avaliação pós-operatória.

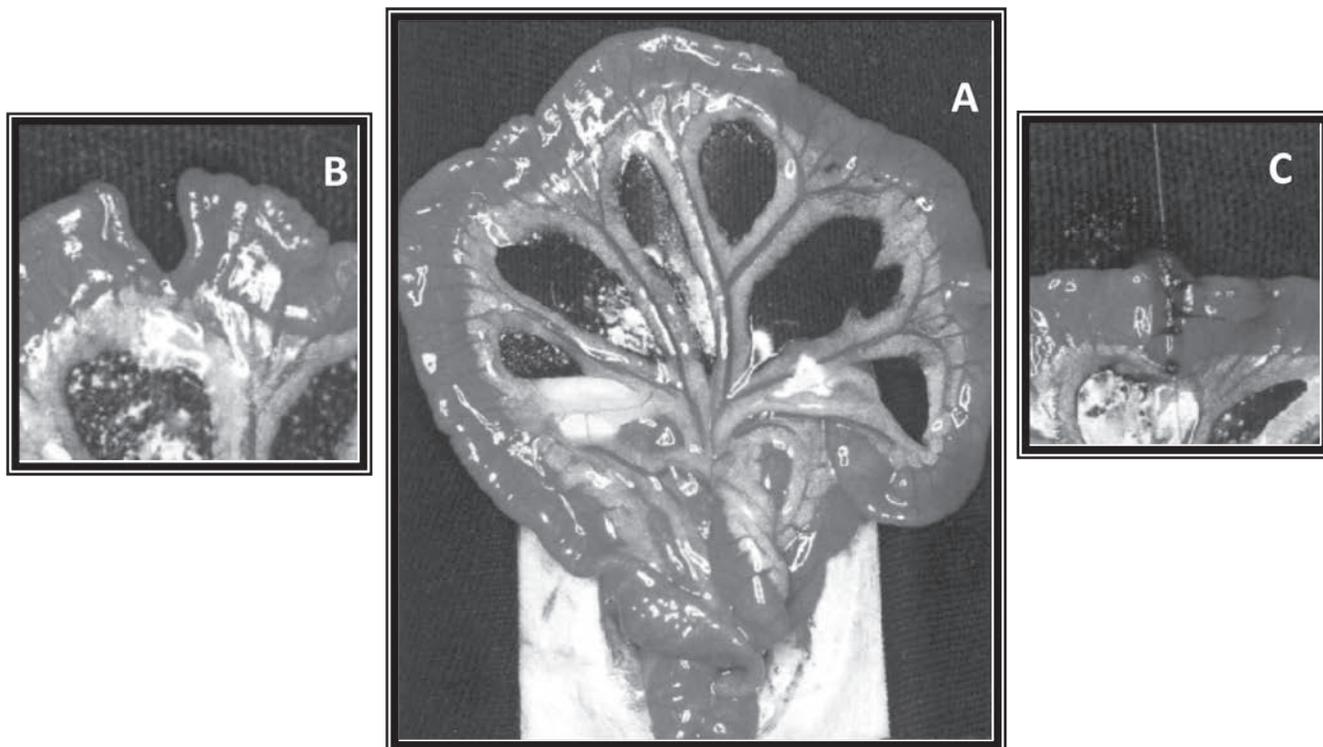
No grupo N foi administrada nicotina (Nicotine di-tartrate salt – Sigma, Saint Louis, Missouri, USA) por via subcutânea (figura 1) e na dosagem de 2mg por Kg de peso, duas vezes ao dia (12/12 horas), diluída em 0,3ml de solução fisiológica a 0,9% e ajustada para pH 7,4, por um período inicial de 28 dias prévios ao procedimento cirúrgico. No grupo C procedeu-se de maneira idêntica, substituindo-se a nicotina por solução fisiológica a 0,9%. Os ratos foram pesados semanalmente e a dose de nicotina ajustada, quando necessário. Tal dosagem foi estabelecida após cálculo para que a quantidade de nicotina fosse equivalente a duas carteiras de cigarros por dia em um humano adulto.

No 28º dia de aplicação retirou-se a ração por 12 horas prévias à operação, mantendo-se água com livre acesso. O procedimento operatório aconteceu no dia seguinte.

Os ratos foram submetidos à anestesia inalatória com halotano em campânula fechada. De maneira asséptica realizou-se laparotomia mediana de 4cm de extensão. Foram realizadas anastomoses a 10cm da flexura duodenojejunal, realizando-se secção transversa da alça isolada e anastomose término-terminal, construída com fio de polipropileno 6-0, em plano único de sutura, com pontos totais separados, no total de oito pontos (figura 2). A parede do abdômen foi suturada com dois planos de sutura, em chuleio contínuo, com fio multifilamentar de poliglactina 3-0. Os animais receberam livre acesso à água imediatamente e à ração 12 horas após o procedimento operatório.

A administração de nicotina ou solução fisiológica manteve-se até mesmo no dia da operação e por mais sete, 14 ou 28 dias, conforme o subgrupo do animal e nas mesmas condições já relatadas, quando realizou-se nova anestesia inalatória e retirada do segmento anastomosado, considerando a medida de 1cm proximal e 1cm distal à anastomose realizada, sendo a peça acondicionada em formol tamponado.

Para a coloração imuno-histoquímica aplicaram-se os anticorpos monoclonais antifator VIII (Policlonal, Código 0082 – DakoCytomation – Carpinteria, USA),



**Figura 2** - Construção da anastomose no intestino delgado. A) intestino íntegro; B) secção da alça intestinal; C) confecção da anastomose.

e anti-alfa-actina muscular lisa (Monoclonal, Código M0851 – DakoCytomation – Carpinteria, USA). A positividade para miofibroblastos foi identificada nas áreas de pigmentação acastanhada. Controles positivos e negativos foram utilizados.

Com relação ao número de vasos sanguíneos, a identificação foi efetuada pela contagem das estruturas circulares coradas positivamente pelo anticorpo antifator VIII, que revela as células endoteliais da camada íntima dos vasos. A contagem foi feita na área da anastomose, em uma extensão de 10mm proximal e distalmente a esta (total de 20mm com a anastomose inclusa), utilizando-se objetiva de 10x.

Quanto à quantificação dos miofibroblastos, contou-se as células coradas positivamente pelo anticorpo anti-alfa-actina muscular lisa em um campo de grande aumento (objetiva de 40X), justo anastomótico. As imagens digitalizadas foram capturadas e analisadas pelo programa *Image Pro Plus* (Media Cybernetics, Califórnia, USA), por meio da ferramenta "Measures".

Para cada uma das variáveis quantitativas adotou-se o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*, no nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

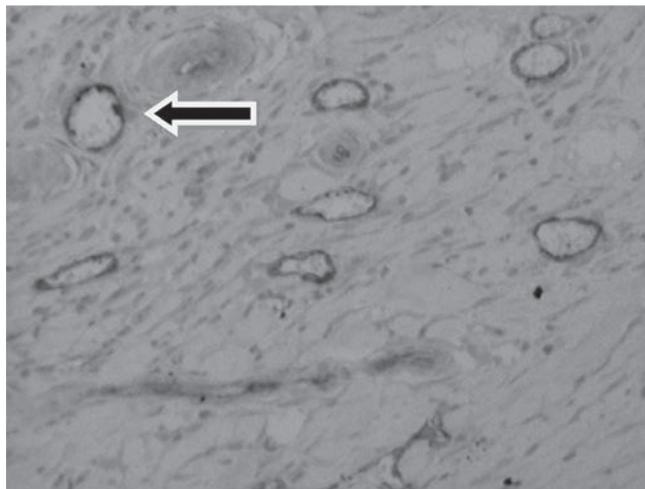
A avaliação do número de vasos sanguíneos na área da anastomose nas diversas fases do pós-operatório pode ser vista na tabela 1. A administração de nicotina levou à diminuição do número de vasos sanguíneos aferidos no 28º dia pós-operatório e do número de miofibroblastos aferidos no sétimo dia após a realização das anastomoses.

O aspecto microscópico dos vasos sanguíneos com positividade para antifator VIII é mostrado na figura 3.

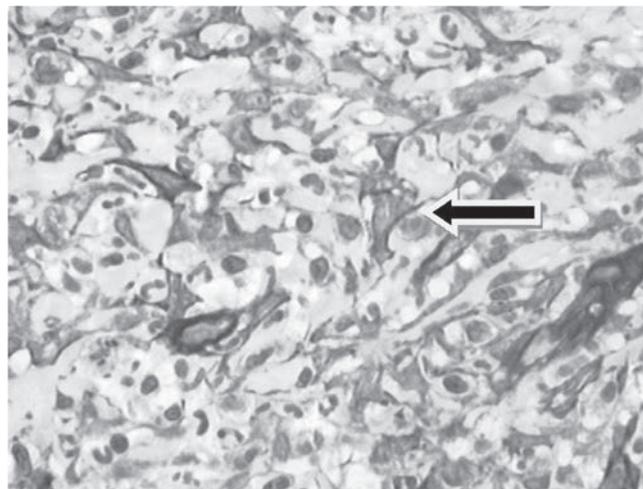
A quantificação dos miofibroblastos nas diversas fases do pós-operatório é mostrada na tabela 2. Imagem do miofibroblasto corado pelo anticorpo anti-alfa-actina é vista na figura 4.

## DISCUSSÃO

Observou-se neste experimento que a utilização de nicotina, na metodologia determinada, levou à diminuição estatisticamente significativa do número de vasos sanguíneos no 28º dia pós-operatório e do número de miofibroblastos no sétimo dia após a realização das anastomoses. De forma semelhante, diversos estudos an-



**Figura 3** - Vasos sanguíneos com íntima corada em marrom, revelando positividade para antifator VIII (Magnificação original 100X).



**Figura 4** - Miofibroblastos corados em marrom utilizando-se anticorpo anti-alfa-actina muscular lisa, apresentando formato poligonal, com projecões citoplasmáticas e núcleos vesiculosos (Magnificação original 400X).

teriores determinaram que esta droga atua negativamente no processo de cicatrização em diversos tecidos, provocando vasoconstrição tissular, diminuição da proliferação de linfócitos, fibroblastos e colágeno, entre outros<sup>14-21</sup>. Os linfócitos são fonte importante de produção de citocinas indutoras de angiogênese, portanto a diminuição destes, por efeito da nicotina<sup>18</sup>, pode levar à diminuição da formação de novos vasos sanguíneos no tecido cicatricial, como observado neste estudo. É importante lembrar que o oxigênio carreado pelos novos vasos é fator fundamental na síntese da proteína colágeno, principal responsável pela resistência no tecido cicatricial. Portanto, diminuição da angiogênese, com consequente déficit de oxigênio no tecido cicatricial pode ser uma das explicações para a diminuição da produção de colágeno e força de ruptura na região de anastomoses intestinais, identificadas por estudos anteriores<sup>3,7</sup>.

Desta forma, a nicotina pode exercer efeito inibidor sobre a angiogênese através de variados mecanis-

mos: a- inibição dos fatores angiogênicos, seja por ação negativa direta no mecanismo de liberação dos mesmos, seja por ação deletéria nas células que os produzem, como linfócitos e fibroblastos<sup>5,13,18,19</sup>; b- ação deletéria direta sobre as células endoteliais<sup>5,11,19</sup>.

A nicotina diminui ainda a formação de fibroblastos no processo cicatricial de anastomoses intestinais, o que explica o déficit da proteína colágeno, principal responsável pela força de ruptura local<sup>5,13</sup>, pois estas células são a principal fonte de produção daquela proteína. Como os fibroblastos são as células precursoras dos miofibroblastos, cuja principal função é promover a aproximação das bordas da ferida cicatricial, a própria formação destes últimos estaria também comprometida.

A nicotina pode, portanto, exercer efeito negativo sobre a multiplicação dos miofibroblastos através de diferentes mecanismos: a- inibição dos fibroblastos, precursores dos miofibroblastos, seja por ação direta, seja por diminuição da taxa de oxigênio no sítio da lesão,

**Tabela 1** - Número de vasos sanguíneos no 7<sup>o</sup>, 14<sup>o</sup> e 28<sup>o</sup> dias de pós-operatório

Número de vasos	Grupo	Média $\pm$ DP	Valor de p
7 dias	Controle	170,89 $\pm$ 57,74	1,0000
	Nicotina	159,33 $\pm$ 72,46	
14 dias	Controle	177,56 $\pm$ 126,66	0,2973
	Nicotina	107,89 $\pm$ 59,24	
28 dias	Controle	118,67 $\pm$ 71,48	0,0027
	Nicotina	62,11 $\pm$ 57,26	

**Tabela 2** - Quantificação do número de Miofibroblastos no 7<sup>o</sup>, 14<sup>o</sup> e 28<sup>o</sup> dias de pós-operatório.

Número de miofibroblastos	Grupo	Média $\pm$ DP	Valor de p
7 dias	Controle	19,67 $\pm$ 6,16	0,0206
	Nicotina	13,63 $\pm$ 2,62	
14 dias	Controle	16,75 $\pm$ 6,16	0,6730
	Nicotina	17,89 $\pm$ 5,99	
28 dias	Controle	16,67 $\pm$ 6,06	0,0027
	Nicotina	14,63 $\pm$ 3,89	

dificultando a multiplicação e a função destas células<sup>13</sup>; b- inibição de células produtoras de citocinas estimulantes da proliferação fibroblástica, como os macrófagos e linfócitos<sup>15</sup>.

Pelo exposto, diversos podem ser os mecanismos através dos quais a nicotina pode exercer efeitos prejudiciais ao processo cicatricial normal. Estes deverão

ser esclarecidos por futuros estudos, pois ainda não há estudos suficientes e anteriores na literatura que tenham feito esta análise para comparação.

Em conclusão, conforme os dados demonstrados pelo presente estudo, a administração de nicotina foi deletéria sobre a angiogênese e formação de miofibroblastos em anastomoses do intestino delgado de ratos.

## ABSTRACT

**Objective:** to know the effect of nicotine on angiogenesis and myofibroblast formation in anastomoses of the small bowel of rats. **Methods:** we randomly divided 60 Wistar rats into the groups Nicotine (N) and control (C), according to the proposed treatment. Each group was subdivided into three subgroups according to the time interval used for the evaluation (7, 14 or 28 days). The N group with 30 animals received nicotine subcutaneously at a dose of 2mg/kg body weight, diluted in 0.3ml of 0.9% saline, twice daily for 28 days prior to the operation, and for more 7, 14 or 28 days, depending on the subgroup. The C group (also 30 animals) received only saline on the same conditions and time intervals. After 28 days we carried out an end-to-end anastomosis 10cm distal to the duodenojejunal flexure in each rat. After 7, 14 or 28 days after surgery, we euthanized ten animals of each group, sent specimens of the anastomosis areas, 1cm proximal to 1cm distal, to counting of blood vessels and myofibroblasts through immunohistochemical staining by the application of monoclonal anti-factor VIII antibodies and anti-smooth muscle alpha-actin. **Results:** the administration of nicotine led to the decrease in the number of blood vessels measured on the 28th postoperative day and the number of myofibroblasts measured on the seventh day following completion of the anastomoses. **Conclusion:** administration of nicotine was deleterious on angiogenesis and myofibroblast formation in rats' small intestine anastomoses.

**Keywords:** Wound Healing. Nicotine. Intestine, Small. Anastomosis, Surgical. Rats.

## REFERÊNCIAS

1. Bozarth MA, Pudiak CM, Kuolee R. Effect of chronic nicotine on brain stimulation reward. I. Effect of daily injections. *Behav Brain Res.* 1998;96(1-2):185-8.
2. Coelho ICMM. Estudo comparativo das forças e tensão entre as cicatrizes das laparotomias paramedianas e das laparotomias transversas em ratos jovens (*Rattus Norvegicus Albonus*) [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica; 1999.
3. Frick WG, Seals RR Jr. Smoking and wound healing: a review. *Tex Dent J.* 1994;111(6):21-3.
4. Silva VLC. Tabagismo: um problema de saúde pública no Brasil. *JBM.* 1990;59(1):14-24.
5. Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol.* 1999;26(1):49-55.
6. Fletcher HG. The history of nicotine. *J Chem Educ.* 1941;18(7):303-8.
7. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am.* 1997;77(3):509-28.
8. Mosely LH, Finseth F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *Hand.* 1977;9(2):97-101.
9. Forrest R, Pang Y, Lindsay K. Detrimental effect of nicotine on skin flap viability and blood flow in random skin flap operation on rats and pigs. *Surg Forum.* 1985;36:611-3.
10. Sørensen LT, Toft BG, Rygaard J, Ladelund S, Paddon M, James T, et al. Effect of smoking, smoking cessation, and nicotine patch on wound dimension, vitamin C, and systemic markers of collagen metabolism. *Surgery\_2010;148(5):982-90.*
11. Medeiros AC, Carvalho MGF, Medeiros MHO, Uchôa RAC. Efeitos da nicotina na cicatrização intestinal em ratos. *Rev Col Bras Cir.* 1999;26(6):375-8.
12. Adamsons RJ, Musco F, Enquist IF. The relationship of collagen content to wound strength in normal and scorbutic animals. *Surg Gynecol Obstet.* 1964;119:323-9.
13. Skinovsky J, Malafaia O, Matias JEF, Ioshi SO, Chibayta M, Campos ACL, et al. Nicotina interfere na cicatrização de anastomoses do intestino delgado em ratos. *ABCD, arq bras cir dig.* 2001;14(4):151-4.

14. Orgill D, Demling R. Current concepts and approaches to wound healing. *Crit Care Med*. 1988;16(9):899-908.
15. Xanthoulea S, Deliaert A, Romano A, Rensen SS, Buurman WA, van der Hulst RR. Nicotine effect on inflammatory and growth factor responses in murine cutaneous wound healing. *Int Immunopharmacol*. 2013;17(4):1155-64.
16. Watts DT. The effect of nicotine and smoking on the secretion of epinephrine. *Ann N Y Acad Sci*. 1960;90(3):74-80.
17. Hesp FL, Hendriks T, Lubbers EJ, deBoer HH. Wound healing in the intestinal wall. A comparison between ileal and colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum*. 1984;27(2):99-104.
18. Neher GH. Nicotine-induced depression of lymphocyte growth. *Toxic Appl Pharmacol*. 1974;27(2):253-8.
19. Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol*. 1995;66(12):1056-64.
20. Benowitz N. Clinical pharmacology of nicotine. *Ann Rev Med*. 1986;37:21-33.
21. Fawcett A, Shembekar M, Church JS, Vashiht R, Springall RG, Nott DM. Smoking, hypertension, and colonic anastomotic healing; a combined clinical and histopathological study. *Gut*. 1996;38(5):714-8.

Recebido em: 23/11/2015

Aceito para publicação em: 13/03/2016

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

James Skinovsky

E-mail skinovsky@gmail.com

# Ressecções pélvicas alargadas no tratamento do câncer colorretal e de canal anal localmente avançado ou recidivado: análise dos aspectos técnicos e fatores de morbimortalidade em 24 casos consecutivos

## *Extended pelvic resections for the treatment of locally advanced and recurrent anal canal and colorectal cancer: technical aspects and morbimortality predictors after 24 consecutive cases*

JOSÉ WILSON BENEVIDES DE MESQUITA NETO<sup>1</sup>; DAVY BRUNO MACHADO<sup>1</sup>; DÁRCIO JÂNIO MACEDO<sup>2</sup>; DIEGO FONSECA CORDEIRO<sup>3</sup>; EURIVALDO VALENTE DE BRITO<sup>3</sup>; MARCELO LEITE VIEIRA COSTA<sup>4</sup>

### R E S U M O

**Objetivos:** avaliar o perfil de morbimortalidade e seus fatores preditivos relacionados às ressecções pélvicas extensas, incluindo a exenteração pélvica, com o intuito de otimizar a seleção dos pacientes e obtenção de melhores resultados cirúrgicos. **Métodos:** foram realizadas 24 grandes ressecções pélvicas por neoplasia maligna anorretal de 2008 a 2015 no Instituto do Câncer do Ceará. Os fatores analisados incluíram idade, perda de peso, órgão ressecados, exenteração total versus posterior, invasão angiolinfática e perineural, metástase linfonodal e sobrevida global e livre de doença. **Resultados:** a mediana de idade foi 57 anos e o tempo médio de seguimento foi dez meses. A morbidade global foi 45,8%, com cinco (20,8%) complicações graves. Não houve óbito nos primeiros 30 dias de pós-operatório. A sobrevida global média foi 39,5 meses e a sobrevida livre de doença foi 30,7 meses. A ressecção concomitante da bexiga foi fator prognóstico isolado com maior risco para complicações (87,5% vs. 26,7%,  $p=0.009$ ). Invasão angiolinfática e metástase linfonodal não alcançaram significância com relação à sobrevida livre de doença. **Conclusão:** o tratamento dos tumores anorretais avançados é desafiador, necessitando frequentemente de ressecções combinadas, como a cistectomia e sacrectomia, além de reconstruções complexas. A magnitude da cirurgia ainda carrega uma elevada taxa de morbidade, porém é um procedimento considerado seguro e factível, com uma baixa mortalidade e adequado controle locorregional tumoral quando realizado em centros de referência.

**Descritores:** Neoplasias. Neoplasias Retais. Recidiva. Canal Anal. Exenteração Pélvica.

### INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é a neoplasia maligna mais comum do aparelho digestivo<sup>1</sup>. Para fins epidemiológicos, estão inclusas nesse grupo também as neoplasias malignas do canal anal (CCA).

Nas últimas décadas, houve uma grande evolução no tratamento destas neoplasias, com a incorporação da terapêutica multimodal com quimioterapia e radioterapia. No CCA, por exemplo, a terapia exclusiva com radioquimioterapia é curativa em até 85% dos casos, reservando-se a cirurgia somente para as recidivas ou doença persistente<sup>2</sup>. Paralelamente, para o CCR, a radioterapia e quimioterapia, embora não tenham papel curativo exclusivo, tem benefício demonstrado no contexto de adjuvância ou neoadjuvância. A cirurgia persiste como único tratamento bem estabelecido com potencial curativo, além de representar também op-

ção de resgate nos casos de recidiva<sup>3</sup>. Aos pacientes que apresentam recidiva locorregional extensa a despeito do tratamento cirúrgico conservador, e nos casos com invasão de órgãos adjacentes, está indicada como única possibilidade de cura a realização de ressecções pélvicas extensas, com necessidade de ressecções do aparelho gênito-urinário (exenteração pélvica – EP) – e ressecções compostas, englobando segmentos ósseas ou de partes moles<sup>4</sup>.

A EP foi descrita inicialmente por Brunschwig<sup>5</sup>, em 1948, sendo definida como uma cirurgia de alta mortalidade que consistia na remoção de todos os órgãos pélvicos, incluindo o aparelho urinário (bexiga, ureter distal e próstata), reprodutor (útero, vagina) e reto sigmoidé. Já as ressecções combinadas são caracterizadas pela remoção de órgãos ou segmentos que não incluem os órgãos citados anteriormente, como: sacro ou cóccix, pele perineal, vulva etc.

1 - Departamento de Oncologia Digestiva. Instituto do Câncer do Ceará – Hospital Haroldo Juçaba (HHJ-ICC). Fortaleza/CE, Brasil; 2 - Programa de Cancerologia Cirúrgica. Instituto do Câncer do Ceará – Hospital Haroldo Juçaba (HHJ-ICC). Fortaleza/CE, Brasil; 3 - Escola Cearense de Oncologia. Instituto do Câncer do Ceará – Hospital Haroldo Juçaba (HHJ-ICC). Fortaleza/CE, Brasil; 4 - Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Fortaleza/CE, Brasil.

**Tabela 1** - Grau de complicação de acordo com a escala de Dindo-Clavien.

Grau	Definição
0	Nenhuma complicação observada
1	Qualquer desvio do curso pós-operatório normal sem a necessidade de tratamento farmacológico (excetuando-se o uso de antipiréticos, antieméticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos, fisioterapia e tratamento da ferida operatória a beira do leito)
2	Requer tratamento farmacológico com drogas (exceto as listas no Grau 1), ou utilização de nutrição parenteral total (NPT) ou hemotransusão*
3a	Requer intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica sem a necessidade de anestesia geral
3b	3a com necessidade de anestesia geral
4	Complicação com risco de morte que necessita de suporte em necessidade de terapia intensiva, com disfunção de um órgão
5	Óbito

\* Neste trabalho, assim várias publicações mais recentes, modificou-se a classificação de Dindo-Clavien e hemotransusão não foi considerada como complicação pós-operatória.

Hoje, as ressecções pélvicas são realizadas com segurança e baixa mortalidade em vários centros do mundo, embora persista com morbidade, variando em torno de 60% nos casos em que se torna necessária a ressecção da bexiga<sup>4</sup>.

O objetivo deste trabalho é avaliar aspectos clínico-epidemiológicos, detalhes técnicos e fatores prognósticos das complicações relacionadas a essas grandes ressecções, com o intuito de otimizar o tratamento e melhor seleção dos pacientes candidatos a estes procedimentos, propiciando maior chance de cura, menor morbidade e melhor qualidade de vida.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva incluindo todos os casos de ressecções pélvicas ampliadas do Departamento de Oncologia Digestiva no período de 1º de janeiro de 2008 a 1º de outubro de 2015, no Hospital Haroldo Juçaba do Instituto do Câncer do Ceará (HHJ-ICC). Foram incluídos somente os pacientes que se adequaram aos seguintes critérios de elegibilidade: a) a cirurgia ter sido realizada pela equipe do Departamento de Oncologia Digestiva do HHJ-ICC; b) realização de retossigmoidectomia com ou sem amputação abdominoperineal do reto associado a um ou mais procedimentos necessários por invasão tumoral direta: histerectomia, cistectomia, prostectomia, sacrectomia, ressecção do cóccix, vulvectomia, colpectomia, ressecção perineal de

partes moles extensa com necessidade de rotação de retalho; e c) sítio primário definido como retossigmóide ou canal anal. Todos os dados foram registrados em ficha de protocolo própria.

As variáveis analisadas foram: sexo, idade, diagnóstico, sintomatologia e perda ponderal, índice de massa corpóreo (IMC), tipo de cirurgia, hemotransusão, internação em unidade de terapia intensiva, método de reconstrução do trato gastrointestinal e urinário, mortalidade e morbidade, acometimento linfonodal, invasão angiolímfática e perineural, sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD).

O tipo de ressecção foi classificado como: a) exenteração pélvica total clássica (EPT): remoção do retossigmóide em conjunto com a bexiga (no homem), além do útero (na mulher); b) exenteração pélvica posterior (EPP) clássica: ressecção do retossigmóide e útero nas mulheres; c) outras ressecções ampliadas (ORA): outras ressecções que não se enquadraram nas classificações anteriores.

Para fins de análise da morbidade, quando os casos enquadrados ORA incluíam também a exenteração pélvica, especificamos como EPT ou EPP acrescidos da especificação do segmento adicional removido.

A mortalidade operatória foi definida como o óbito até 30 dias do procedimento cirúrgico. A morbidade foi classificada de acordo com a escala de *Dindo-Clavien*<sup>6</sup> com modificações, levando-se em conta o desfecho clínico e na terapêutica empregada para resolução (Tabela 1).

Para agrupamento das variáveis categóricas, as complicações foram definidas como complicações menores (graus 1 ou 2 de Clavien) e maiores (graus 3 ou 4). Dividiu-se também a categoria de complicações maiores, separando-as em não graves (grau 3a) e graves (graus 3b e 4). A inclusão dessa subdivisão justifica-se pelo fato de existir uma diferença prática importante no manejo das complicações grau 3a e 3b.

Os resultados são apresentados como mediana, média e desvio padrão, frequência absoluta e relativa. As variáveis categóricas foram comparadas dentro de grupos utilizando o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher, quando apropriado. Toda a análise estatística foi realizada com o software IBM SPSS Statistics® 19. Um valor *p* menor que 0,05 foi considerado significativo. Utilizou-se ainda o software de planilha eletrônica para auxílio na tabulação dos dados e confecção dos gráficos.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Haroldo Juaçaba-Instituto do Câncer do Ceará conforme Parecer nº 006/2011, de 24/02/2011.

## RESULTADOS

No período de 1º de janeiro de 2008 a 1º de outubro de 2015 foram realizadas 24 ressecções pélvicas ampliadas no Departamento de Oncologia Digestiva do Instituto do Câncer do Ceará para o tratamento das neoplasias de cólon, reto e ânus exclusivamente. Todos os procedimentos foram realizados pela mesma equipe cirúrgica.

Vinte pacientes (83,3%) eram do sexo feminino e quatro (16,7%) do sexo masculino. A idade variou de 35 a 74 anos, com mediana de 57 anos. Em 14 (70%) casos foi possível obter dados antropométricos da primeira internação. O peso variou de 37 a 65,5 kg (média de 51,7kg e mediana de 51,5kg) e o IMC de 16,23 a 31,57 kg/m<sup>2</sup> (média de 23,44 e mediana de 22,5) (Tabela 2).

Todos os pacientes eram sintomáticos, variando de dois a 120 meses o período de tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta. O sintoma mais comum apresentado foi sangramento retal, relatado por 19 (79,2%) pacientes, seguido de dor em 17 (70,8%) e perda de peso em 14 (58,3%).

Com relação à terapia multimodal, todos os 24 (100%) pacientes foram submetidos à radioterapia ou quimioterapia durante o curso do tratamento. Dezoito

**Tabela 2** - Características dos 24 pacientes submetidos a exenteração pélvica.

Total de pacientes (n)	24 (100%)
Sexo	
Feminino	20 (83,3%)
Masculino	4 (16,7%)
Idade (mediana)	57 (35-74)
IMC (n)	14
Desnutrição (< 18,5 kg/m <sup>2</sup> )	2 (14,2%)
Eutrófico (18,5-24,9)	7 (50%)
Sobrepeso (25-29,9)	3 (21,4%)
Obesidade (>29,9)	1 (7,1%)
Localização do Tumor	
Reto superior	1 (4,2%)
Reto médio	7 (29,2%)
Reto inferior	8 (33,3%)
Sigmóide	1 (4,2%)
Multicêntrico (cólon e reto)	1 (4,2%)
Canal anal	6 (25%)
Sintomatologia	
Tempo de sintomatologia	6 (2-120)
Dor abdômino-pélvica	17 (70,8%)
Tumoração visível	2 (8,3%)
Astenia	3 (12,5%)
Perda ponderal (>10% em 6 meses)	14 (58,3%)
Hematoquezia	19 (79,2%)
Fístula retovaginal	3 (12,5%)
Fístula retovesical	1 (4,2%)
Tratamento complementar	
Radioquimioterapia neoadjuvante	18 (75%)
CEA pré-operatório (n=14)	3,55 (1,05-122,7)
Complicações	
Complicações respiratórias	4 (16,7%)
Infecção de sítio cirúrgico	6 (25%)
Deiscência de parede abdominal	4 (16,7%)
Insuficiência renal aguda	2 (8,3%)
Íleo prolongado	1 (4,2%)
Retenção urinária	3 (12,5%)
Fístula da reconstrução urinária	1 (4,2%)
Necrose da colostomia	1 (4,2%)

Fonte: HHJ-ICC (2008-2012).

(75%) pacientes realizaram radioquimioterapia concomitantes previamente à cirurgia, complementando a terapia sistêmica no pós-operatório. Seis (25%) realizaram somente quimioterapia adjuvante. Os esquemas utilizados foram associação de 5-fluoracil (5-FU) com leucovorin (LV), com ou sem oxaliplatina, 5-FU com cisplatina (CDDP) e capecitabina isolada.

Com relação à extensão da ressecção, a especificação de cada caso é detalhada na tabela 3. Como órgão adicional removido nas ressecções ampliadas, foram relatados: útero e anexos, vagina, próstata e bexiga, sacro no nível de S3 e abaixo, cóccix, pele do períneo e glúteo, vulva, cólon direito e rim. O método de reconstrução de partes moles mais utilizado foi o retalho vertical miocutâneo do reto abdominal (VRAM) em sete casos, com confecção de neovagina em duas pacientes.

Com relação à reconstrução do trato gastrointestinal, a preservação do esfíncter do ânus com uma anastomose primária foi possível em nove (37,5%) casos. Uma colostomia úmida em duplo cano (DBWC) em cinco (20,8%) casos, e colostomia terminal isolada em dez (41,6%) pacientes.

Sete (29,1%) pacientes receberam hemotransfusão intraoperatória, com um número de concentrado de hemácias que variou de dois a quatro.

A morbidade global foi 45,8%, com 11 pacientes apresentando 17 complicações pós-operatórias; destes, cinco (20,8%) foram complicações graves (Graus 3b e 4). Não houve óbito nos primeiros 30 dias de pós-operatório (Tabela 2).

No estudo anatomopatológico pós-operatório, o tamanho da lesão principal variou de 0,1 a 12 cm, número de linfonodos ressecadas de zero a 32 (média 13; mediana 14,5). As margens foram livres de doença residual em todos os casos.

O tempo médio de seguimento foi dez meses, variando de um a 56 meses. A SG média foi 39,5 meses e a SLD de 30,7 meses, sendo de 32,7 para os pacientes com CCR e 15,7 para o CCA, sem significância estatística ( $p=0,319$ ). Hemotransfusão, invasão angiolímfática e presença de metástase linfonodal não alcançaram significância com relação a SG ou SLD (Figura 1).

Na análise dos fatores clínico-patológicos de morbidade, a realização de cistectomia concomitante (EPT) foi o único fator que alcançou significância esta-

**Tabela 3** - Localização do tumor primário e tipo de cirurgia realizada.

Casos	Sítio primário	Ressecção realizada
1	Reto inferior	EPP + colpectomia posterior
2	Reto médio	EPP
3	Canal anal	EPT
4	Reto inferior	EPP + colpectomia posterior
5	Reto inferior	EPT + colpectomia + vulvectomy + sacrectomia
6	Cólon direito	EPT + colectomia direita
7	Reto médio	EPT
8	Canal anal	EPT + reconstrução com VRAM
9	Reto médio	EPT + colpectomia posterior
10	Reto inferior	EPP + colpectomia posterior
11	Sigmóide	EPP + ureterectomia distal unilateral com bexiga psóica
12	Canal anal	EPP + colpectomia posterior + VRAM
13	Reto inferior	EPP + colpectomia posterior + VRAM
14	Reto médio	EPP
15	Reto inferior	EPP + colpectomia posterior
16	Reto médio	EPP + colpectomia posterior + colectomia direita
17	Reto médio	EPP
18	Sigmóide	EPP
19	Reto inferior	EPT + nefrectomia esquerda
20	Reto inferior + cólon	EPP + colpectomia total + ressecção de sacrococcígea + colectomia total
21	Canal anal	EPP + colpectomia posterior + VRAM e neovagina
22	Canal anal	EPP + colpectomia posterior + VRAM e neovagina
23	Reto médio	EPT + ressecção sacrococcígea + VRAM
24	Canal anal	EPP + colpectomia posterior + VRAM

Fonte: HHJ-ICC (2008-2012).

EPT- exenteração pélvica total; EPP- exenteração pélvica posterior; VRAM- retalho vertical miocutâneo do reto abdominal

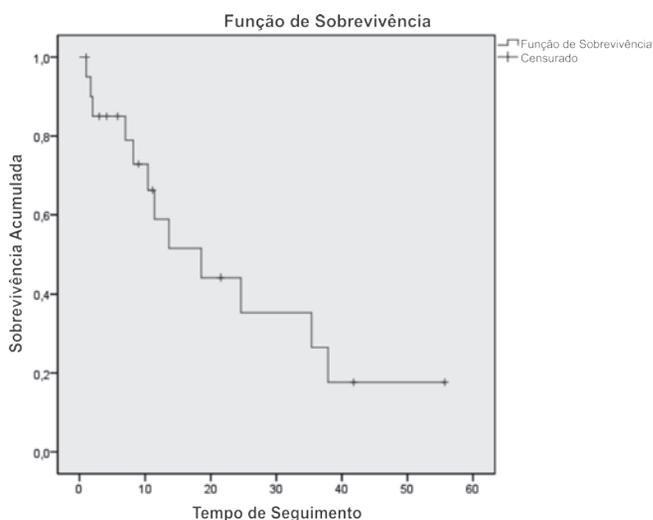


Figura 1. Curva de sobrevida calculada pelo método de Kaplan-Meier.

tística para a presença de complicações maiores, com uma taxa de complicação de 87,5% ( $p=0,009$ , OR 19,5 [IC95% 1,7-209,5]). Idade maior do que 63 anos ( $p=0,659$ ), transfusão intraoperatória ( $p=0,278$ ) e perda ponderal maior do que 10% em seis meses ( $p=0,197$ ) não alcançaram significância estatística em relação a morbidade global (Tabela 4).

## DISCUSSÃO

As grandes ressecções pélvicas podem representar o único tratamento com possibilidade de cura para as neoplasias colorretais avançadas, bem como, em casos selecionados de CCA. De modo geral, a cirurgia consiste na remoção em monobloco do retossigmóide em conjunto com os órgãos adjacentes comprometidos, mais comumente o sistema gênito-urinário (útero e anexos, bexiga e próstata), porém não raro há necessidade de ressecções ainda mais complexas, como a colpectomia, vulvectomia ou mesmo sacrectomia.

As primeiras séries de ressecções pélvicas ampliadas foram publicadas em meados do Século XX e focaram especificamente nas EP. Na época, estas reportaram mortalidade bastante elevada, variando de 14-26,9% em pacientes submetidos a EPT para o CCR primário<sup>7,8</sup>.

Nos últimos anos, entretanto, houve uma redução drástica da mortalidade cirúrgica, e hoje esta varia de 0-10% em centros especializados<sup>9,10</sup>. Dentre os principais fatores que contribuíram para a melhora na mortalidade cirúrgica, destacam-se a melhor seleção dos pacientes, a

adequação da técnica de reconstrução urinária e melhor cuidado perioperatório.

Apesar da melhora evidente na mortalidade ao longo dos anos, a depender da radicalidade necessária nas ressecções pélvicas ampliadas, estas ainda podem tornar-se procedimentos mutilantes, carregando uma elevada taxa de morbidade média de 30 a 60%, com possível comprometimento da qualidade de vida dos pacientes<sup>11</sup>.

Entretanto, quando se analisam as outras modalidades de tratamento para os tumores anorretais avançados ou recidivados, os resultados são ainda mais desapontadores, com a radioterapia paliativa associada a uma sobrevida mediana de 14 meses com um controle algíco médio de apenas três meses para o CCR<sup>4</sup>. Já a EP, por exemplo, como tratamento para casos semelhantes, apresenta excelente controle sintomático, com SG em cinco anos, variando de 10 a 30%<sup>11,12</sup>. Resultados reportados do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) com pacientes submetidos à EPT para CCR evidenciaram sobrevida para câncer específica de 49 meses, com uma SG de 40% em cinco anos, variando de 77% para os casos CCR primários localmente avançados e 28% para as recidivas<sup>13,14</sup>.

No presente estudo, a SG média foi 39,5 meses, semelhante à reportada por outro trabalho brasileiro<sup>12</sup>, de 37,7 meses, embora não se possa fazer uma comparação direta, uma vez que seis (25%) casos do presente estudo são primários de canal anal. Ainda assim, fica evidente o benefício da ressecção pélvica ampliada no tratamento locorregional do câncer anorretal localmente avançado ou recidivado, principalmente quando se compara com as outras modalidades de tratamento.

Neste trabalho, seis (25%) pacientes eram portadores de CCA recidivado, uma frequência maior do que a reportada em outra casuística nacional, onde a cirurgia ampliada de resgate foi indicada pela recorrência dos CCA em apenas 4,3% dos casos<sup>15</sup>.

A faixa etária encontrada foi semelhante a de outras publicações anteriores, nacionais e internacionais, com medianas variando de 52 a 57,1 anos<sup>9,12,13</sup>. A média de idade inferior a 60 anos é uma constante nas diversas séries reportadas, fato que pode ser explicado pela clara seleção de pacientes com melhor *performance status* para serem submetidos a um procedimento desta magnitude, reforçado pela casuística de maior mortalidade cirúrgica

**Tabela 4** - Fatores de morbidade associados a exenteração pélvica.

Fator clínico-patológico	N	Ausência ou complicações leves		Complicações graves	
		N (%)		N (%)	Valor p
<b>Idade*</b>					
< 63 anos	17	10 (58,8%)		7 (41,2%)	0.659
>= 63 anos	7	3 (42,9%)		4 (57,1%)	
<b>Transfusão intraoperatória</b>					
Sim	8	3 (37,5%)		5 (62,5%)	0.278
Não	15	9 (60%)		6 (40%)	
<b>Perda ponderal &gt;10%</b>					
Sim	14	6 (42,9%)		8 (57,1%)	0.197
Não	9	7 (77,8%)		2 (22,2%)	
<b>Exenteração Total</b>					
Sim	8	1 (12,5%)		7 (87,5%)	0.009
Não	15	11 (73,3%)		4 (26,7%)	
<b>Primário</b>					
Canal anal	6	3 (50%)		3 (50%)	0.59
Colorretal	18	10 (55,6%)		8 (44,4%)	

Fonte: HHJ-ICC (2008-2012).

\* utilizou-se o valor de corte de idade >= 63 anos por corresponder ao percentil 75% da amostra.

evidenciada em pacientes idosos, como mostram alguns estudos mais antigos<sup>7</sup>. Por ser uma cirurgia de grande porte, deixando muitas vezes sequelas importantes para toda a vida, como colostomia ou urostomia definitiva e incontinência urinária, há sempre um viés de seleção dos pacientes que irão ser submetidos a este procedimento, sendo pesado o risco-benefício da cirurgia e a expectativa de vida, persistindo a idade muitas vezes como fator limitante.

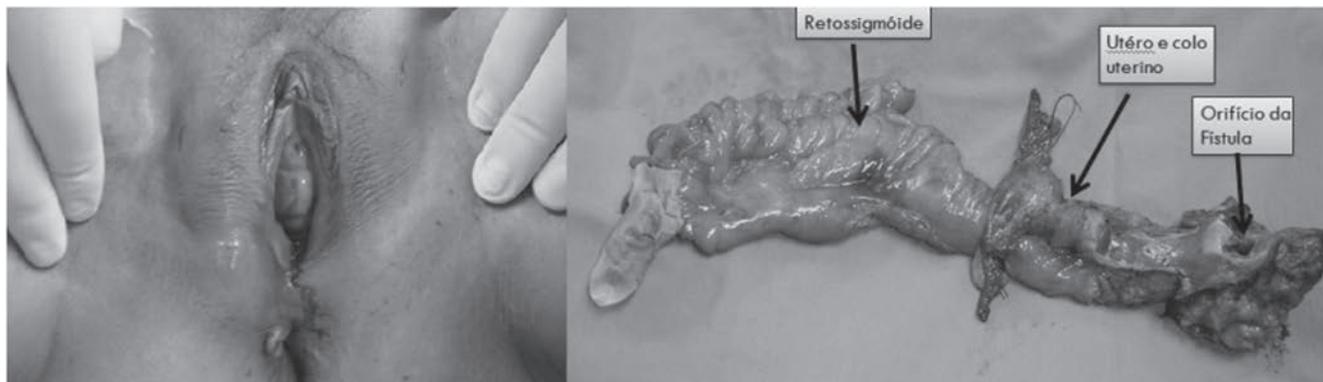
Com relação ao estado nutricional, dados antropométricos foram obtidos dos prontuários de 14 pacientes, dos quais 50% eram eutróficos. Dois pacientes (14,2%) apresentavam desnutrição, enquanto outros quatro (28,5%) eram caracterizados como sobrepeso ou obesos, pelo IMC.

Embora a parcela de pacientes com desnutrição pela classificação da Organização Mundial da Saúde<sup>16</sup> seja pequena neste estudo, é importante realçar o fato de que em 14 (58,3%) casos houve perda ponderal superior a 10% em seis meses, o que, conforme Waitzberg<sup>17</sup>, já é indicativo de desnutrição grave, aumentando a incidência de fístulas e diminuição da função da imunidade celular, com uma maior susceptibilidade a complicações infec-

ciosas. Neste trabalho, houve 57,1% de complicações no grupo com perda de peso contra 22,2% nos pacientes que não tiveram alteração de peso significativa, embora este valor não alcance significância estatística ( $p=0,197$ ), possivelmente pelo tamanho pequeno da amostra.

Todos os pacientes eram sintomáticos, com queixas objetivas, como dor crônica, sangramento importante e fístula, variando o tempo entre a sintomatologia e primeira consulta no serviço de referência de dois a 120 meses, com mediana de seis meses. Costa *et al.* apresentaram resultados semelhantes, com um total de 15 (100%) pacientes sintomáticos, dos quais sete com dois ou mais sintomas<sup>18</sup>. Dois pacientes de nossa casuística apresentavam fístulas (retovaginal ou retovesical). Ambas eram do sexo feminino e tinham comunicação do trajeto da fístula para a pele do glúteo. Em ambos os casos, assim como relatado por Costa *et al.*<sup>18</sup>, a cirurgia resolveu os sintomas de dor, sangramento e fístula, com uma melhora clara na qualidade de vida (Figura 2).

Com relação aos aspectos técnicos, é importante frisar que, embora Brunschwig<sup>5</sup> tenha descrito e detalhado a EPT, ressecções pélvicas radicais nunca podem ser consideradas cirurgias totalmente padronizadas, uma



**Figura 2** - A) Fístula reto-vaginal-cutânea. B) peça cirúrgica com orifício da fistula

vez que ressecções mais amplas podem ser necessárias para alcançar ausência de doença residual, incluindo dissecções fora do plano anatômico convencional, com, por exemplo, ureterectomia com retalho de bexiga, sacrectomia, vulvectomia, etc (Figura 3).

Neste trabalho, foram realizadas 16 EPP e oito EPT. Além disso, ressecção adicional foi necessária em 12 pacientes, conforme descrito na tabela 3. É importante salientar que em sete (29,1%) casos houve a necessidade da rotação de retalho miocutâneo com reconstrução perineal, técnica bem estabelecida para síntese dos grandes defeitos perineais e preenchimento do oco pélvico. Em duas pacientes, a reconstrução com o retalho VRAM proporcionou a manutenção da capacidade sexual pela confecção de uma neovagina. Todos os procedimentos foram realizados num mesmo tempo cirúrgico por uma equipe única.

Mesmo com toda evolução da qualidade perioperatório, a morbidade global decorrente das ressecções e reconstruções necessárias, ainda persistiu em patamar,



**Figura 3** - Campo cirúrgico após exenteração pélvica total com sacrectomia (vista posterior)

neste trabalho, de 45,8%. Na análise univariada, o único fator que apresentou significância para o aumento de complicações foi a realização de exenteração pélvica total, com uma taxa de complicação de 87,5% ( $p=0.012$ ). Resultado semelhante foi descrito anteriormente<sup>19</sup>, com morbidade de 76,9% relacionada à cistectomia radical em pacientes com pelve irradiada.

A diferença de morbidade da EPT e EPP encontrada neste estudo é fato bem estabelecido, com a morbidade da EPP mais próxima a da retossigmoidectomia clássica. Lohsiriwat *et al.* compararam um grupo de pacientes tratados com EPP com pacientes submetidos à retossigmoidectomia ou amputação abdômino-perineal do reto<sup>20</sup>. Não houve diferença entre o número de complicações e o tempo de internação hospitalar, com o tempo cirúrgico (274 vs. 157min,  $p<0.001$ ) e a perda sanguínea (769 vs. 203,  $p=0.008$ ), sendo maiores para a EPP. Assim, fica evidente que existe uma diferença clara na morbidade cirúrgica quando se acrescenta a ressecção do aparelho urinário.

Em relação ao seguimento, 13 pacientes estavam livres de doença até a última consulta de seguimento, com nove diagnósticos de recidiva (incluindo os óbitos por recidiva). Na literatura, os principais fatores determinantes de sobrevida são a presença de metástase linfonodal e invasão angiolímfática. Embora haja uma diferença de sobrevida na dependência desses fatores, não houve significância estatística, possivelmente pela limitação da amostra e tempo de seguimento curto.

Em conclusão, o tratamento cirúrgico do câncer colorretal e de canal anal localmente avançado ou recidivado é um procedimento cirúrgico complexo, que apresenta em média 50% de morbidade, chegando a

patamares superiores a 80% quando se acrescenta a ressecção do aparelho urinário numa pelve já irradiada. A evolução da técnica cirúrgica, a qualidade na assistência perioperatória associadas a uma seleção criteriosa dos pacientes têm conseguido reduzir o óbito cirúrgico a valores inferiores a 5% em centros especializados. Ainda assim, pode apresentar morbidade bastante elevada, principalmente quando se associa a cistectomia concomitante, que altera sobremaneira o perfil de complicações.

Os pacientes candidatos ao procedimento devem ser avaliados com uma seleção criteriosa, uma vez que ressecções adicionais são frequentemente necessárias, seguidas por procedimentos complexos de reconstrução. Embora haja poucas publicações nacionais no assunto, é importante destacar que séries brasileiras reportadas apresentam resultados bastante satisfatórios, tornando as grandes ressecções pélvicas procedimentos factíveis nos grandes centros especializados.

## ABSTRACT

**Objectives:** to evaluate the profile of morbidity and mortality and its predictors related to extensive pelvic resections, including pelvic exenteration, to optimize the selection of patients and achieve better surgical results. **Methods:** we performed 24 major resections for anorectal pelvic malignancy from 2008 to 2015 in the Instituto do Câncer do Ceará. The factors analyzed included age, weight loss, resected organs, total versus posterior exenteration, angiolymphatic and perineural invasion, lymph node metastasis and overall and disease-free survival. **Results:** the median age was 57 years and the mean follow-up was ten months. Overall morbidity was 45.8%, with five (20.8%) serious complications. There were no deaths in the first 30 postoperative days. The median overall survival was 39.5 months, and disease-free survival, 30.7 months. Concomitant resection of the bladder was an isolated prognostic factor for higher risk of complications (87.5% vs. 26.7%,  $p = 0.009$ ). Angiolymphatic invasion and lymph node metastasis did not reach significance with respect to disease-free survival. **Conclusion:** treatment of advanced anorectal tumors is challenging, often requiring combined resections, such as cystectomy and sacrectomy, and complex reconstructions. The magnitude of the operation still carries a high morbidity rate, but is a procedure considered safe and feasible, with a low mortality and adequate locoregional tumor control when performed in referral centers.

**Keywords:** Neoplasms. Rectal Neoplasms. Recurrence. Anal Canal. Pelvic Exenteration.

## REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines - anal carcinoma (version 2.2013). [base de dados na internet]. [acesso em 20 dez 2012]. Disponível em [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf)
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines - rectal cancer (version 4.2013). [base de dados na internet]. [acesso em 20 dez 2012]. Disponível em [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)
4. Wells BJ, Stotland P, Ko MA, Al-Sukhni W, Wunder J, Ferguson P, et al. Results of an aggressive approach to resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;14(2):390-5.
5. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera in the male for advanced carcinoma of the sigmoid invading the urinary bladder. *Ann Surg*. 1949;129(4):499-504.
6. 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.
7. Boey J, Wong J, Ong GB. Pelvic exenteration for locally advanced colorectal carcinoma. *Ann Surg*. 1982;195(4):513-8.
8. Lopez MJ, Standiford SB, Skibba JL. Total pelvic exenteration. A 50-year experience at the Ellis Fischel Cancer Center. *Arch Surg*. 1994;129(4):390-5; discussion 395-6.
9. Law WL, Chu KW, Choi HK. Total pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2000;190(1):78-83.
10. De Wever I. Pelvic exenteration: surgical aspects and analysis of early and late morbidity in a series of 106 patients. *Acta Chir Belg*. 2011;111(5):273-81.
11. Kakuda JT, Lamont JP, Chu DZ, Paz IB. The role of pelvic exenteration in the management of recurrent rectal cancer. *Am J Surg*. 2003;186(6):660-4.
12. Costa SRP, Teixeira ACP, Lupinacci RA. A exenteração pélvica para o câncer de reto: avaliação dos fatores prognósticos de sobrevida em 27 pacientes operados. *Rev bras colo-proct*. 2008;28(1):7-18.

13. Gannon CJ, Zager JS, Chang GJ, Feig BW, Wood CG, Skibber JM, et al. Pelvic exenteration affords safe and durable treatment for locally advanced rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1870-7.
14. Jimenez RE, Shoup M, Cohen AM, Paty PB, Guillem J, Wong WD. Contemporary outcomes of total pelvic exenteration in the treatment of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(12):1619-25.
15. Poletto AH, Lopes A, Carvalho AL, Ribeiro EA, Vieira RA, Rossi BM, et al. Pelvic exenteration and sphincter preservation: an analysis of 96 cases. *J Surg Oncol*. 2004;86(3):122-7.
16. Organização Mundial da Saúde. BMI Database [banco de dados da internet]. Genebra; 2012 [acesso em 20 dez 2012]. Disponível em: [www.who.int/bmi/index.jsp](http://www.who.int/bmi/index.jsp)
17. Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. Nutrição em Cirurgia; p.1712-3.
18. Costa SRP, Antunes RCP, Paula RP, Pedroso MA, Farah JFM, Lupinacci RA. A exenteração pélvica no tratamento do câncer de reto estágio T4: experiência de 15 casos operados. *Arq Gastroenterol*. 2007;44(4):284-8.
19. Eisenberg MS, Dorin RP, Bartsch G, Cai J, Miranda G, Skinner EC. Early complications of cystectomy after high dose pelvic radiation. *J Urol*. 2010;184(6):2264-9.
20. Lohsiriwat V, Lohsiriwat D. Comparison of immediate surgical outcomes between posterior pelvic exenteration and standard resection for primary rectal cancer: a matched case-control study. *World J Gastroenterol*. 2008;14(15):2414-7.

Recebido em: 30/09/2015

Aceito para publicação em: 07/03/2016

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

José Wilson Benevides de Mesquita Neto

E-Mail: [wilsonmesquita@outlook.com](mailto:wilsonmesquita@outlook.com)

# Impacto da terapia neoadjuvante na diminuição do estágio no adenocarcinoma de reto baixo: papel da ressonância magnética da pelve na determinação do estágio

## *Impact of neoadjuvant therapy in downstaging of lower rectal adenocarcinoma and the role of pelvic magnetic resonance in staging*

KARINA DAGRE MAGRI<sup>1</sup>; FANG CHIA BIN TCBC-SP<sup>1</sup>; FERNANDA BELLOTTI FORMIGA<sup>1</sup>; THIAGO DA SILVEIRA MANZIONE, ACBC-SP<sup>2</sup>; CAROLINE MERCI CALIARI DE NEVES GOMES<sup>1</sup>; PAULO DE AZEREDO PASSOS CANDELÁRI, TCBC-SP<sup>2</sup>; JORGE ALBERTO ORTIZ, TCBC-SP<sup>2</sup>; WILMAR ARTUR KLUG<sup>1</sup>; JOSÉ MANDIA NETO<sup>1</sup>; PERETZ CAPELHUCHNIK, TCBC-SP<sup>1</sup>.

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar o efeito da terapia neoadjuvante, nos pacientes portadores de adenocarcinoma de reto, sobre o estágio (TNM) e validar o emprego da ressonância magnética como método de determinação do estágio locorregional. **Métodos:** estudo retrospectivo de 157 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de reto baixo, que foram divididos em dois grupos: Grupo 1, 81 pacientes (52%), submetidos ao tratamento cirúrgico de princípio, cuja finalidade foi analisar a acurácia da determinação do estágio locorregional pela ressonância magnética da pelve, através da comparação entre os achados radiológicos e os achados anatomopatológicos; Grupo 2, 76 pacientes (48%), encaminhados à terapia neoadjuvante (quimioterapia e radioterapia), antes do tratamento cirúrgico definitivo, com o intuito de avaliar seus efeitos sobre o estágio, através da comparação dos achados clínico-radiológicos com os anatomopatológicos. **Resultados:** no grupo 1, a acurácia da determinação da profundidade da lesão (T) e do comprometimento linfonodal (N), foram de 91,4% e 82,7%, respectivamente. No grupo 2, a terapia neoadjuvante diminuiu o estágio T, estágio N e o estágio TNM em 51,3%, 21% e 48,4% dos casos, respectivamente. **Conclusão:** a terapia neoadjuvante nos pacientes com adenocarcinoma de reto é efetiva na diminuição do estágio e a ressonância magnética da pelve é eficaz na determinação do estágio locorregional.

**Descritores:** Adenocarcinoma. Neoplasias Retais. Terapia Neoadjuvante. Imagem por Ressonância Magnética. Estadiamento de Neoplasias.

### INTRODUÇÃO

A ressecção cirúrgica do câncer de reto ainda é a única possibilidade de cura e continua sendo considerada como a principal forma de tratamento por muitos autores<sup>1,2</sup>. A evolução da técnica operatória, excetuando-se as vias de acesso, atingiu o seu ponto máximo após a constatação de que a excisão total do mesorreto e a ressecção da margem circunferencial diminuem de forma significativa a recidiva local<sup>3</sup>.

Na década de 90, tornou-se consenso que, o tratamento do adenocarcinoma do reto estágios II e III demandaria além da operação, a realização de quimioterapia e radioterapia complementar, após a constatação dos seus efeitos benéficos tanto na diminuição da recidiva da doença, como no aumento das taxas de sobrevivência no longo prazo<sup>4</sup>. Apesar dessa evolução, o tratamento do câncer de reto permanece ainda desafiador, já que a sobrevivência em longo prazo ainda não evoluiu de

forma consistente<sup>5</sup>. Foram publicadas oito grandes séries clínicas que analisaram a terapia neoadjuvante no câncer de reto. Todos estes estudos evidenciaram uma superioridade desta modalidade terapêutica quando comparada à cirurgia realizada de forma exclusiva, assim como também, em relação à terapia adjuvante<sup>2</sup>.

Dentre os benefícios da radio e quimioterapia neoadjuvante, podemos citar: maior radiosensibilidade dos tecidos no pré-operatório, devido à ausência de fibrose cirúrgica, menor exposição do intestino delgado à radiação, menor toxicidade sistêmica, e diminuição do tamanho das lesões, que aumentam a ressecabilidade e a taxa de preservação esfinteriana<sup>6</sup>. Com relação às desvantagens, temos: a potencial deficiência na determinação acurada do estágio anatomopatológico, o que pode acarretar em uma falha no planejamento pós-operatório, a prorrogação da realização do tratamento cirúrgico definitivo, e um possível aumento dos índices de morbidade e letalidade operatória<sup>7</sup>. Atualmente,

1 - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; 2 - Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

pacientes que apresentam neoplasias retais baixas ressecáveis em estádios II e III, desde que não tenham contraindicações clínicas, devem ser submetidos à terapia neoadjuvante<sup>8</sup>.

Dessa forma, é essencial a determinação precisa do estágio (TNM), para que o tratamento seja bem indicado<sup>2</sup>. Como regra geral temos a tomografia computadorizada do tórax e do abdome, com excelentes resultados na detecção de doença metastática (M) e a ressonância da pelve ou a ultrassonografia endorretal, para a determinação do estágio locorregional (T e N)<sup>9</sup>. Conceitualmente, o exame ultrassonográfico é superior na análise de tumores menores e mais superficiais, quando comparado à ressonância, que apresenta melhor acurácia em tumores mais volumosos, que se estendem além da margem circunferencia<sup>10,11</sup>.

Os objetivos do presente estudo foram avaliar o efeito da terapia neoadjuvante sobre o estágio nos pacientes portadores de adenocarcinoma de reto baixo e validar o emprego da ressonância magnética como método de determinação do estágio locorregional.

## MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva de 157 prontuários de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de reto baixo, durante o período de fevereiro de 2005 a outubro de 2012. Este estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo sob o parecer número – 109.338.

Os pacientes foram divididos em dois grupos distintos de acordo com a abordagem terapêutica inicial empregada: Grupo 1, pacientes encaminhados para tratamento cirúrgico de princípio, em caráter eletivo, após determinação pré-operatória do estágio; Grupo 2, pacientes que foram, após a determinação do estágio, encaminhados para terapia neoadjuvante, antes do tratamento cirúrgico definitivo. A operação, nestes casos, foi realizada oito semanas após o término da terapia neoadjuvante, sem nova determinação do estágio por métodos de imagem.

A determinação do estágio no pré-operatório foi realizada através de exame físico, proctológico e radiológico. A tomografia do tórax e do abdome su-

perior para avaliação de doença sistêmica (metástases à distância) e a ressonância magnética da pelve para avaliar o acometimento locorregional. O estágio final foi determinado pela análise anatomopatológica dos espécimes cirúrgicos associado aos achados pré e intra-operatórios. Para a descrição do estágio, adotou-se o sistema de determinação descrito pela *American Joint Committee on Cancer*<sup>12</sup>.

Todos os exames de imagem desta casuística foram realizados pelo Serviço de Radiologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, utilizando aparelhos de ressonância magnética dos modelos Philips Intera 1.0T ou Philips Achieva 1.5T SE.

Dependendo da localização da lesão e das condições intraoperatórias, as operações realizadas foram a retossigmoidectomia abdominal ou a amputação de reto com excisão total do mesorreto.

O esquema de quimioterapia empregado nos pacientes submetidos à terapia neoadjuvante foi o 5-Fluoracil na dose de 380mg/m<sup>2</sup> e Leucovorin 20mg/m<sup>2</sup> por cinco dias contínuos (D1 a D5) concomitante com a primeira e a quinta semana de radioterapia. A superfície corpórea era obtida a partir da fórmula: Peso (kg)<sup>0,425</sup> x Altura (cm)<sup>0,725</sup> x 71,84 / 10.000.

A radioterapia consistia de 28 sessões em cinco semanas e três dias de 180cGy por sessão, totalizando 5040 cGy.

Foram excluídos desta casuística os pacientes com antecedentes de cirurgia colorretal oncológica, aqueles operados no serviço de emergência ou submetidos à cirurgia paliativa; e os que abandonaram o tratamento.

Foram analisadas as variáveis sexo, idade na ocasião do diagnóstico, profundidade da invasão tumoral na parede retal (T), acometimento linfonodal (N), presença de metástases (M), estágio pré-operatório e final (TNM).

Para a análise estatística dos resultados foram empregados os testes de *Wilcoxon* e *McNemar* com o intuito de verificar possíveis diferenças entre as variáveis T, N, M e estágio de ambos os grupos. Não se realizou comparação entre os grupos 1 e 2. Foi utilizada planilha eletrônica para a organização dos dados e o pacote estatístico IBM SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), em sua versão 21.0, para a obtenção dos resultados.

## RESULTADOS

Dos 157 pacientes, 81 (52%) correspondem ao grupo 1 em que a cirurgia foi realizada de princípio e 76 (48%) ao grupo 2 em que se realizou a terapia neoadjuvante precedendo à operação.

A média etária dos pacientes do grupo 1 foi 58,27 anos ( $\pm 13,15$  anos), enquanto que no grupo 2 foi 59,96 anos ( $\pm 11,81$  anos).

Com relação ao sexo dos pacientes do grupo 1, 33 eram mulheres (41%), com média etária de 58,63 anos ( $\pm 13,44$  anos) e 48 homens (59%), média etária de 58,02 anos ( $\pm 13,09$  anos).

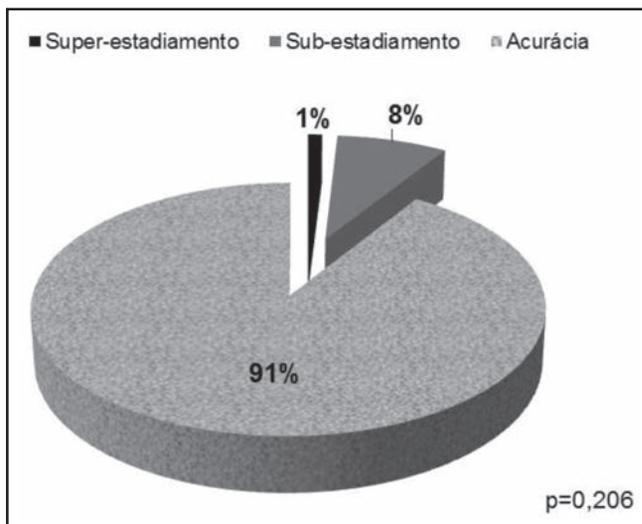
Quanto ao sexo dos pacientes do grupo 2, 37 eram mulheres (49%), com média etária de 59,56 anos ( $\pm 12,62$  anos) e 39 homens (51%), média etária de 60,33 anos ( $\pm 11,15$  anos).

### Resultados Grupo 1

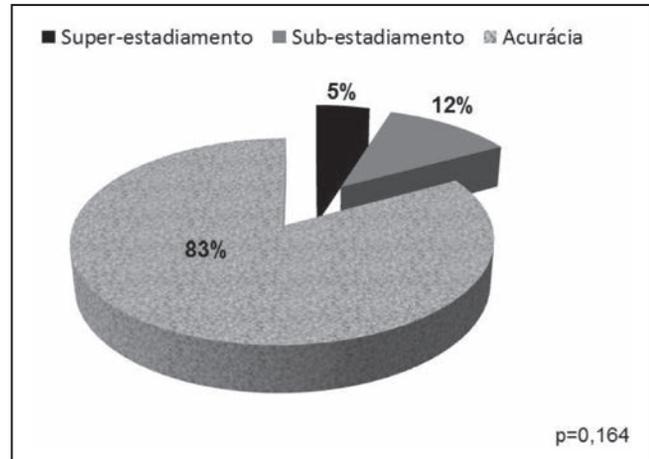
A análise da correlação radiológica e anatomopatológica da variável T não detectou variação estatisticamente significativa, revelando uma acurácia de 91% (Figura 1).

A análise da correlação radiológica e anatomopatológica da variável N não detectou variação estatisticamente significativa, revelando uma acurácia de 83% (Figura 2).

A variável M manteve-se constante, tanto no pré quanto no pós-operatório.



**Figura 1.** Correlação radiológica e anatomopatológica das alterações na variável T nos 81 pacientes do grupo 1. Fonte: ISCMSP, 2013.



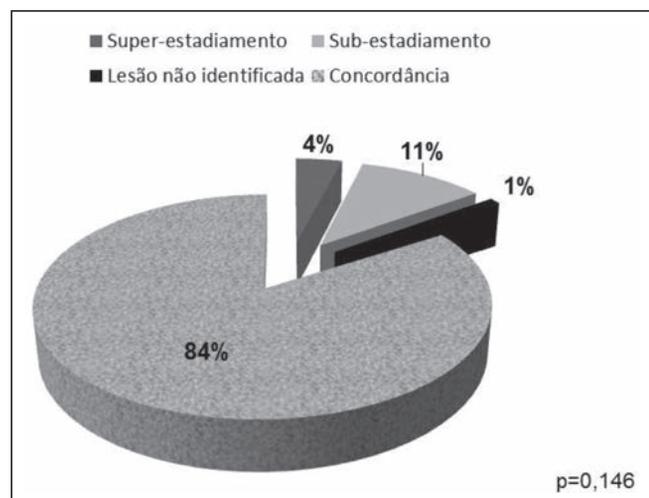
**Figura 2:** Correlação radiológica e anatomopatológica das alterações na variável N, nos 81 pacientes do grupo 1. Fonte: ISCMSP, 2013.

A correlação do estágio clínico e o estágio final constatou que houve concordância em 84% dos casos. Em 11% dos casos, o estágio foi inicialmente subestimado e em 4% superestimado. Ocorreu um caso em que a lesão não foi detectada (Figura 3).

### Resultados Grupo 2

A análise do efeito da terapia neoadjuvante na variável T demonstra que em 51% dos casos houve regressão, sendo que a resposta patológica (T0) ocorreu em 17% dos casos (Tabela 1).

A análise do efeito da terapia neoadjuvante na variável N demonstra que em 21% dos casos houve regressão (Tabela 2).



**Figura 3:** Correlação do estágio clínico e final em 81 pacientes do grupo 1. Fonte: ISCMSP, 2013.

**Tabela 1:** Comparação entre a variável T determinada radiologicamente e após análise histopatológica no grupo 2

Grupo	cT	ypT					Total	Sig. (p)
		0	1	2	3	4		
Neoadjuvância	1	1 1,3%	0 0%	0 0%	1 1,3%	0 0%	2 2,6%	< 0,001
	2	2 2,6%	1 1,3%	4 5,3%	6 7,9%	0 0%	13 17,1%	
	3	8 10,5%	1 1,3%	13 17,1%	21 27,6%	1 1,3%	44 57,9%	
	4	2 2,6%	0 0%	1 1,3%	10 13,2%	4 5,3%	17 22,4%	
	Total	13 17,1%	2 2,6%	18 23,7%	38 5%	5 6,6%	76 100%	

Fonte: ISCMSP, 2013. Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon.

A análise do efeito da terapia neoadjuvante, sobre a variável M demonstrou que houve um avanço na ocorrência de metástases à distância da ordem de 7%, sem significância estatística.

A análise do efeito da terapia neoadjuvante sobre o estádio demonstra uma regressão de 48,5% e um avanço de 20%. Observou-se uma taxa de resposta patológica completa de 14,5% que corresponde a 11 casos (Tabela 3). A exclusão dos estádios I e IV revela que a regressão do estádio ocorre em 56% dos casos, com resposta patológica completa de 16%.

## DISCUSSÃO

O primeiro grande estudo prospectivo e randomizado, que demonstrou a efetividade da quimioterapia e da radioterapia neoadjuvante, veio da Alemanha, em 2004. Foram randomizados 823 pacientes, de modo a receberem quimio e radioterapia no pré-operatório (421 casos) e pós-operatório (402 casos). Os autores verifica-

ram que a incidência de recidiva local em cinco anos foi 6% versus 13%, respectivamente. Não se observou aumento significativo da sobrevivência em cinco anos entre os grupos<sup>13</sup>.

Embora não esteja ainda bem definido o regime ideal de tratamento neoadjuvante, não há dúvida da sua eficácia, principalmente no controle da recidiva local, e, conseqüentemente, no aumento do intervalo livre de doença<sup>2</sup>. Nota-se uma polarização entre as instituições europeias e as norte-americanas. Nas publicações europeias, a preferência se dá principalmente por ciclos curtos de radioterapia neoadjuvante, por apresentarem menores índices de morbidade. Nos estudos norte-americanos, à semelhança do que foi realizado no presente trabalho, dá-se preferência aos ciclos com duração mais prolongada, defendendo que, a redução das dimensões tumorais é mais eficiente.

A intenção deste estudo foi analisar, de forma estratificada, os efeitos da terapia neoadjuvante sobre o estádio (TNM) e suas variáveis individuais, nos pacientes

**Tabela 2:** Comparação entre a variável N determinada radiologicamente e após análise histopatológica no grupo 2

Grupo	cN	ypN			Total	Sig. (p)
		0	1	2		
Neoadjuvância	0	42 55,3%	2 2,6%	5 6,6%	49 64,5%	0,036
	1	11 14,5%	7 9,2%	1 1,3%	19 25%	
	2	2 2,6%	3 3,9%	3 3,9%	8 10,5%	
	Total	55 72,4%	12 15,8%	9 11,8%	76 100%	

Fonte: ISCMSP, 2013. Teste de McNemar.

**Tabela 3:** Comparação entre o estágio clínico e final no grupo 2

Grupo	Estádio Clínico	Estádio Patológico								Total	Sig. (p)
		0	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV		
Neoadjuvância	I	1	3	5	0	1	0	0	0	10	0,012
		1,3%	3,9%	6,6%	0%	1,3%	0%	0%	0%	13,2%	
	IIA	6	8	10	1	0	1	2	2	30	
		7,9%	10,5%	13,2%	1,3%	0%	1,3%	2,6%	2,6%	39,5%	
	IIB	2	1	3	1	0	0	0	1	8	
		2,6%	1,3%	3,9%	1,3%	0%	0%	0%	1,3%	10,5%	
	IIIA	0	2	1	0	1	0	0	0	4	
		0%	2,6%	1,3%	0%	1,3%	0%	0%	0%	5,3%	
	IIIB	1	4	3	0	1	5	0	1	15	
		1,3%	5,3%	3,9%	0%	1,3%	6,6%	0%	1,3%	19,7%	
IIIC	1	0	0	1	0	2	2	1	7		
	1,30%	0%	0%	1,3%	0%	2,6%	2,6%	1,3%	9,2%		
IV	0	0	0	0	0	0	0	2	2		
	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2,6%	2,6%		
Total	11	18	22	3	3	8	4	7	76		
	14,5%	23,7%	28,9%	3,9%	3,9%	10,5%	5,3%	9,2%	100%		

Fonte: ISCMSP, 2013. Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon.

do grupo 2. Essas variáveis foram determinadas em dois momentos pontuais: no pré-operatório, com o auxílio da ressonância magnética da pelve (para a determinação do estágio locorregional – T e N) e da tomografia de tórax e abdome (para detecção de metástases à distância – M); e no pós-operatório, pelos dados da análise histopatológica.

Embora possa ser questionada a manutenção da variável M neste estudo, já que a terapia neoadjuvante apresenta efeitos essencialmente locorregionais, a análise da variável M se deu principalmente pelo fato de que a determinação correta do estágio depende fundamentalmente das três variáveis (T, N e M). Além disso, apesar de seus efeitos sistêmicos, serem ainda pouco citados, alguns autores demonstram que a quimioterapia neoadjuvante pode iniciar precocemente o tratamento sistêmico das metástases e ser utilizado como um marcador de resposta tumoral, o que poderia aprimorar o tratamento posterior<sup>14</sup>.

O grupo 1 corresponde a um período em que a terapia neoadjuvante ainda não estava instituída no serviço. A partir do final de 2007, os pacientes que se apresentavam em estágio clínico II ou III (T3 N0 M0 ou T1,2,3 N1,2 M0), passaram a ser encaminhados para a terapia neoadjuvante.

O motivo para analisar os pacientes do grupo 1, de tratamento distinto, se deu principalmente, para

avaliar a qualidade na determinação do estágio clínico em nosso serviço, já que foi o mesmo em toda a amostra desta série, tanto no grupo 1 como no grupo 2. Dessa forma, o viés do fenômeno superestadiamento ou subestadiamento, que a ressonância pode eventualmente apresentar, foi eliminado. No grupo 1 desta série, houve uma significativa concordância entre o estágio clínico e o estágio histopatológico, que ocorreu em 91% dos casos para a variável T e 83% para a variável N.

Para muitos autores, a ressonância da pelve é considerada a técnica mais adequada para determinar o estágio locorregional, uma vez que apresenta uma alta sensibilidade e especificidade na análise das estruturas adjacentes ao reto, incluindo a fâscia mesorretal<sup>15</sup>. Da mesma forma, é a única técnica disponível, para a avaliação adequada da margem circunferencial, considerada um dos fatores prognósticos de recidiva local mais importantes na atualidade. Em recente publicação americana, concluiu-se que a margem circunferencial (CRM $\leq$ 1mm) é um fator de risco independente para a recidiva local, equivalendo à margem cirúrgica comprometida; já CRM $\leq$ 2mm, está associada à ocorrência de metástases à distância, independentemente da profundidade da lesão tumoral (T) e do comprometimento linfonodal (N)<sup>16</sup>.

Segundo Mortensen *et al.*<sup>17</sup>, a acurácia da ressonância em relação à determinação da profundidade tu-

moral varia de acordo com o nível de comprometimento na parede do reto, da seguinte maneira: lesões T1 – 75%, T2 – 54%, T3 – 87%, T4 – 86%. Com relação ao envolvimento linfonodal, a ressonância apresenta acurácia de até 85%<sup>15</sup>.

Uma meta-análise publicada em 1997, envolvendo 26 publicações com 1976 pacientes, constatou que a ultrassonografia endorretal tem acurácia de 88% para a determinação do estádio<sup>17</sup>. Dentre as desvantagens relacionadas ao exame ultrassonográfico, podemos citar que é um exame operador-dependente; apresenta baixa sensibilidade em distinguir espessamentos inflamatórios, da extensão tumoral transmural propriamente dita; lesões volumosas e estenosantes são tecnicamente difíceis de serem avaliadas; sua aplicação em pacientes submetidos à terapia neoadjuvante, ainda está sendo determinada, entretanto os dados iniciais são favoráveis à ressonância da pelve<sup>9</sup>.

De fato, a ressonância é um excelente método de avaliação da invasão tumoral na parede retal, entretanto o mesmo não se pode dizer com relação ao comprometimento linfonodal, já que os dados na literatura não são tão animadores. Cada vez mais tem se dado importância às características morfológicas dos linfonodos perirretais, tais como a sua heterogeneidade e bordas irregulares, que são mais preditivas do que as suas dimensões<sup>18</sup>. Devemos ressaltar que 18% das metástases linfonodais ocorrem em linfonodos menores do que 5mm<sup>19</sup>.

Esse tópico ganha relevância ainda maior, no que diz respeito à realização de nova determinação do estádio após o término da terapia neoadjuvante. A literatura revela que os atuais métodos de diagnóstico, tais como a tomografia por emissão de pósitrons<sup>20</sup> e a ressonância de alta resolução<sup>21</sup>, são ainda inconsistentes na avaliação de doença residual, clinicamente indetectável. Nesta série, não se realizou nova determinação do estádio por acreditarmos que o tratamento oncológico ideal deve ser baseado no estádio clínico inicialmente definido, de modo que não haveria alteração no planejamento cirúrgico. Entretanto, constatamos 14,5% de resposta patológica completa, o que nos faz refletir sobre novas perspectivas de tratamento. Outro aspecto, muito relevante, reside na grande dificuldade de se realizar a ressonância magnética no serviço em que foi realizado este estudo, devido a grande demanda e ao seu alto custo.

Encontra-se muita controvérsia na literatura a respeito do intervalo de tempo ideal para realizar a operação. Os que defendem intervalos de tempo mais curto sugerem que as dificuldades operatórias são menores, devido a menor incidência de aderências e fibroses decorrentes da radiação pélvica, possibilitando a realização de uma cirurgia mais radical; defendem também que o risco de disseminação da doença, seria menor. Os que defendem intervalos de tempo mais prolongado acreditam que a incidência de resposta patológica completa é maior. Tulchinsky *et al.*<sup>22</sup>, verificaram taxas de resposta patológica completa de 35%, nos casos operados após sete semanas, ante 17%, nos operados antes deste período. Em nossa casuística, o intervalo de tempo entre o término da terapia neoadjuvante e o procedimento cirúrgico foi oito semanas, sendo que a taxa de resposta patológica completa foi semelhante ao estudo de Rödel *et al.*<sup>23</sup>, que chegou a 17%. Contudo, a regressão do estádio, no nosso estudo, foi 48,5%, índice este que se assemelha à publicação de Kuriu *et al.*<sup>24</sup>, com 40%.

Esse índice relativamente abaixo da média, no que diz respeito à resposta patológica completa que obtivemos em nossa casuística, pode ser atribuído a algumas discrepâncias de nomenclatura existentes na literatura para descrição do comportamento tumoral à terapia neoadjuvante. Está claro que termos frequentemente usados, como *downstaging*, *downsizing*, *tumor regression*, podem ser erroneamente empregados. Não necessariamente alterações isoladas das variáveis T, N ou M, podem ser interpretadas como uma diminuição de estádio. A regressão do estádio deve obrigatoriamente ser determinada pela análise combinada das variáveis (TNM)<sup>2</sup>. Cabe ressaltar que por definição, o conceito de resposta patológica completa, deve ser traduzido como TONOMO, ou seja, sem identificação de neoplasia na peça cirúrgica. Já o conceito de resposta clínica completa é a ausência de doença residual clinicamente detectável após tratamento neoadjuvante<sup>25</sup>.

Observamos, na presente casuística, que a terapia neoadjuvante regrediu o estádio T em 51% dos casos, sendo que na variável N esse índice correspondeu a 21%. Apesar dessa diferença, ambos foram significantes do ponto de vista estatístico. A resposta relativamente baixa do N em relação ao T é um dos responsáveis pela grande discussão gerada em torno da modalidade tera-

pêutica de conduta expectante diante da resposta clínica completa<sup>26,27</sup>.

Não há dúvidas de que a terapia neoadjuvante traz benefícios concretos para os pacientes com adenocarcinoma retal, tais como o aumento da incidência de operações com preservação de esfíncter<sup>28</sup>, embora muitos questionamentos ainda estejam longe de serem respondidos. Entre eles, como identificar os não respondedores? Apesar da falta de significância estatística, nesta série de pacientes, constatamos que o estágio apresentou avanço em 20% dos casos. A importância em se identificar precocemente os pacientes que não responderão a essa modalidade de tratamento, provavelmente evitaria a progressão da doença, uma vez que não é desprezível o

intervalo de tempo dispensado entre o término da terapia e a cirurgia.

Com a evolução dos métodos diagnósticos de imagem e o avanço na área da biologia molecular, em um futuro próximo, novos protocolos de terapia neoadjuvante emergirão para nortear de modo mais individualizado o tratamento, diminuindo seus efeitos desfavoráveis e não postergando o tratamento cirúrgico que, sem dúvida nenhuma, ainda é a única opção de cura.

Em conclusão, a terapia neoadjuvante, nos pacientes portadores de adenocarcinoma de reto, é efetiva na diminuição do estágio e a ressonância magnética da pelve, como método de determinação locoregional do estágio, é eficaz.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the effect of neoadjuvant therapy on the stage (TNM) of patients with rectal adenocarcinoma and validate the use of MRI as a method of determining locoregional stage. **Methods:** we conducted a retrospective study of 157 patients with lower rectum adenocarcinoma, whom we divided into two groups: Group 1, 81 patients (52%) who had undergone surgical treatment initially, with the purpose to analyze the accuracy of locoregional staging by pelvic magnetic resonance imaging through the comparison of radiological findings with pathological ones; Group 2, 76 patients (48%), who had been submitted to neoadjuvant therapy (chemotherapy and radiation) prior to definitive surgical treatment, so as to evaluate its effects on the stage by comparing clinical and radiological findings with pathology. **Results:** In group 1, the accuracy of determining tumor depth (T) and lymph node involvement (N) was 91.4% and 82.7%, respectively. In group 2, neoadjuvant therapy decreased the T stage, N stage and TNM stage in 51.3%, 21% and 48.4% of cases, respectively. **Conclusion:** neoadjuvant therapy in patients with rectal adenocarcinoma is effective in decreasing disease stage, and pelvic magnetic resonance imaging is effective for locoregional staging.

**Keywords:** Adenocarcinoma. Rectal Neoplasms. Neoadjuvant Therapy. Magnetic Resonance Imaging. Neoplasm Staging.

## REFERENCIAS

1. Lange MM, Martz JE, Ramdeen B, Brooks V, Boachie-Adjei K, van de Velde CJ, et al. Long-term results of rectal cancer surgery with a systematical operative approach. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(6):1806-15.
2. Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):173-202.
3. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1(8496):1479-82.
4. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990;264(11):1444-50.
5. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(19):1420-5.
6. Willett CG, Warland G, Coen J, Shellito PC, Compton CC. Rectal cancer: the influence of tumor proliferation on response to preoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(1):57-61.
7. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer*. 1996;78(5):968-76.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines for Colon and Rectal Cancer. NCCN Version 2010. Washington, DC; 2010.
9. Samee A, Selvasekar CR. Current trends in staging rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17(7):828-34.
10. Ceelen WP. Progress in rectal cancer treatment. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:648183.

11. Marohn MRI. Endorectal ultrasound. Postgraduate course syllabus. SAGES; 1997:126-53.
  12. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer staging manual. 6<sup>th</sup> Chicago, Ill; 2002.
  13. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40.
  14. Martin LK, Bekaii-Saab T. Optimizing neoadjuvant therapy for rectal cancer with oxaliplatin. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(3):298-307.
  15. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg*. 2003;90(3):355-64.
  16. Trakarnsanga A, Gonen M, Shia J, Goodman KA, Nash GM, Temple LK, et al. What is the significance of the circumferential margin in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1179-84.
  17. Mortensen LA, Leffers AM, Holck S, Bülow S, Achiam M. Magnetic resonance imaging in the preoperative staging of rectum cancer. *Ugeskr Laeger*. 2009;171(35):2476-81.
  18. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003;227(2):371-7.
  19. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol*. 2004;52(1):78-83.
  20. Hopkins S, Fakhri M, Yang GY. Positron emission tomography as predictor of rectal cancer response during or following neoadjuvant chemoradiation. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2(5):213-7.
  21. Chang GJ, You YN, Park IJ, Kaur H, Hu CY, Rodriguez-Bigas MA, et al. Pretreatment high-resolution rectal MRI and treatment response to neoadjuvant chemoradiation. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(4):371-7.
  22. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2661-7.
  23. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):679-87.
  24. Kuriu Y, Kokuba Y, Murayama Y, Komatsu S, Shiozaki A, Ikoma H, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012;39(12):1951-3.
  25. Harb-Gama A, Perez RO, Julião GPS. Terapia neoadjuvante e adjuvante no câncer de reto. Conduta na resposta completa. In: Campos FGCM, Regadas FSP, Pinho M, editores. *Tratado de Coloproctologia*. São Paulo: Atheneu; 2012. cap.30.2, p.455-62.
  26. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg*. 2002;194(2):131-5; discussion 135-6.
  27. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-7; discussion 717-8.
  28. Habr-Gama A, Perez RO, Kiss DR, Rawet V, Scanavini A, Santinho PM, et al. Preoperative chemoradiation therapy for low rectal cancer. Impact on downstaging and sphincter-saving operations. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(60):1703-7.
- Recebido em: 01/10/2015  
Aceito para publicação em: 08/03/2016  
Conflito de interesse: nenhum.  
Fonte de financiamento: nenhuma.
- Endereço para correspondência:**  
Karina Dagre Magri  
E-mail: karinamagri@gmail.com

# O adesivo biológico de colágeno, fibrinogênio e trombina é eficaz no tratamento de lesões hepáticas experimentais

## *The collagen, fibrinogen and thrombin biological adhesive is effective in treating experimental liver injuries*

FREDERICO MICHELINO DE OLIVEIRA<sup>1</sup>; MARCUS VINÍCIUS H. DE CARVALHO<sup>1</sup>; EVALDO MARCHI<sup>1</sup>; CLÓVIS ANTÔNIO LOPES PINTO<sup>2</sup>.

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar a eficácia de um adesivo a base de colágeno associado ao fibrinogênio e trombina, no trauma hepático experimental em ratos. **Métodos:** foram incluídos no estudo 30 ratos *Wistar*, igualmente divididos aleatoriamente em três grupos: A, B e C. Todos foram submetidos à lesão traumática hepática padronizada. No grupo A, a lesão foi tratada com o adesivo, no grupo B, com sutura convencional com fio absorvível, e no grupo C, não houve tratamento da lesão. Foram analisados o tempo de hemostasia, mortalidade, ocorrência de aderências e eventuais alterações histológicas. **Resultados:** os resultados mostraram que não houve diferença estatística em relação à mortalidade ( $p=0,5820$ ). O grupo tratado com adesivo apresentou os menores tempos de hemostasia ( $p=0,0573$  e *odds ratio* 13,5) e menor ocorrência de aderências ( $p=0,0119$ ). Microscopicamente as alterações histológicas dos grupos A e B foram semelhantes, com a formação de granuloma de corpo estranho separando o material do adesivo e do fio de sutura do estroma hepático. **Conclusão:** o adesivo de colágeno associado ao fibrinogênio e trombina foi eficaz no tratamento do trauma hepático experimental, proporcionando menor ocorrência de aderências entre o fígado e as estruturas vizinhas.

**Descritores:** Ferimentos e Lesões. Fígado. Hemostáticos. Trombina. Adesivos Teciduais.

### INTRODUÇÃO

As técnicas operatórias para abordagem de hemorragias hepáticas incluem compressão local, cauterizações, ligaduras, suturas, ressecções e drenagem<sup>1,2</sup>. Nas lesões hepáticas complexas acompanhadas de instabilidade hemodinâmica está indicada a laparotomia para controle da hemorragia com eventual manobra de Pringle<sup>2-4</sup>, ligadura de vasos e ductos lesados, como descrito por Patcher<sup>2</sup>, e até mesmo cirurgia de controle de danos<sup>5</sup>.

O desenvolvimento de uma extensa variedade de agentes hemostáticos e adesivos teciduais ocorrida nos últimos anos<sup>6</sup> oferece aos cirurgiões a oportunidade de utilização desses produtos com o objetivo de atingir mais rápida e facilmente o controle da hemorragia. A gravidade e a dificuldade na condução de certos casos de trauma hepático motivam a procura de novas alternativas terapêuticas, principalmente para o controle hemorrágico. A eficiência dos novos agentes hemostáticos objetivou a hipótese de testar a eficácia do adesivo de colágeno associado ao fibrinogênio e trombina, comparando com

a sutura convencional, no tratamento da lesão traumática hepática experimental.

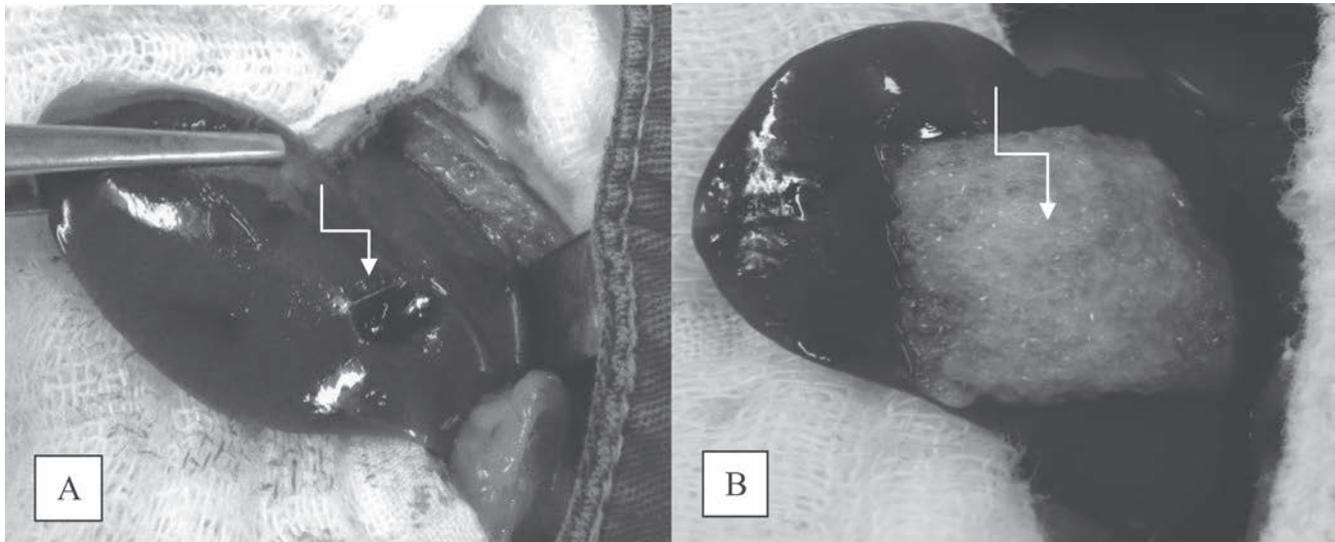
### MÉTODOS

Este estudo experimental foi realizado no Laboratório de Técnica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí-SP e foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais sob número 81/110.

Foram incluídos 30 ratos *Wistar*, machos, adultos com média de idade de 3,55 meses, pesando em média 442,80g (342g-527g). Os animais foram divididos aleatoriamente em três grupos: A, B e C, com dez indivíduos em cada grupo.

Todos os ratos receberam medicação pré-anes-tésica com atropina, na dose de 0,05mg/Kg subcutâneo, em região dorsal e acepromazina (Acepran® 1% - Univet, São Paulo) 1mg/kg pela mesma via. Após 15 minutos da aplicação da medicação pré-anes-tésica, receberam associação de tiletamina e zolazepan (Zoletil® 50 – Virbac, São Paulo) 20mg/Kg intramuscular. O procedimento operató-

1 - Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina de Jundiaí – FMJ, Jundiaí-SP, Brasil; 2 - Departamento de Morfologia e Patologia Básica, Faculdade de Medicina de Jundiaí – FMJ, Jundiaí-SP, Brasil.



**Figura 1.** A) Ferimento hepático (Aumento 2x); B) Aspecto final do adesivo, indicado pela seta, sobre a lesão hepática (Aumento 2x)

rio foi iniciado após plena ação das drogas anestésicas, monitorados pela supressão dos reflexos córneo-palpebrais e de flexão dos membros.

Todos os ratos foram submetidos à laparotomia sob técnica asséptica, iniciada a partir do apêndice xifóide, com aproximadamente 3cm de extensão. Após a abertura da parede abdominal, foi colocado um pequeno afastador ortostático e identificado o fígado, órgão escolhido para realização de traumatismo padronizado com instrumento cirúrgico de biópsia (Punch Keyes® – ABC Instrumentos Cirúrgicos, Brasil) de 5mm de diâmetro, introduzido 5mm em profundidade no parênquima (Figura 1A).

A partir de então os animais foram tratados de acordo com o grupo ao qual pertenciam. No Grupo A, após um minuto de sangramento, foi realizado tratamento da lesão utilizando adesivo cirúrgico de colágeno associado ao fibrinogênio e trombina (Tachosil® – Nycomed, Austria), previamente ativado em soro fisiológico 0,9% (Figura 1B) e posterior limpeza da cavidade e fechamento da parede abdominal. No Grupo B, após um minuto de sangramento, foi realizado tratamento da lesão com sutura do parênquima hepático, utilizando fio de poliglactina-910, 3-0 (Vicryl® – Ethicon, USA) e posterior limpeza da cavidade e fechamento da parede abdominal. O Grupo C, grupo controle, não foi realizado qualquer tratamento da lesão hepática, sendo feito apenas o fechamento da parede abdominal.

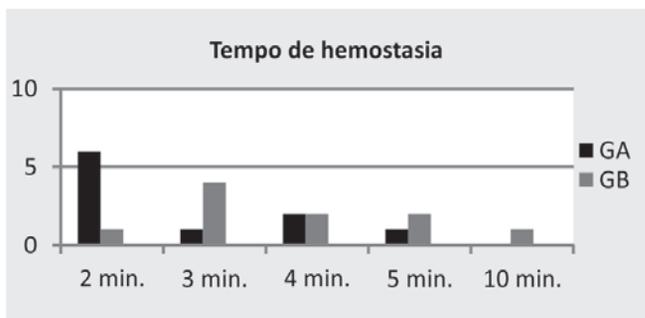
Nos experimentos realizados nos grupos A e B foram anotados os tempos de hemostasia, para poste-

rior análise. No pós-operatório, todos os ratos receberam analgesia com dipirona em gotas adicionada à água e dieta com ração apropriada à vontade. Após oito semanas, os ratos sobreviventes foram submetidos à eutanásia em câmara de gás carbônico, com imediata necropsia para observação das condições intra-abdominais e remoção dos fígados para análise histológica.

Os parâmetros objetos de estudo foram o tempo de hemostasia, a ocorrência de óbitos, a ocorrência de aderências e as eventuais alterações histológicas.

O tempo de hemostasia foi o tempo necessário para o controle da hemorragia, sendo anotado apenas nos grupos A e B. Para o grupo C, o tempo de hemostasia não foi anotado, sendo realizado o fechamento imediato da parede abdominal após o ferimento hepático. Na concepção do presente estudo foi tomada a decisão de no grupo controle não interferir de nenhum modo na hemostasia do ferimento provocado. Havia o receio de que, durante a observação do sangramento para anotar o tempo de hemostasia, diante de um sangramento mais volumoso, o pesquisador se sentisse motivado a interferir com compressão com gases ou absorvendo o sangue com gases. Atitudes como essas iriam interferir nos resultados com tendência a diminuir o grau de aderências.

As aderências foram classificadas em cinco graus, adaptando a classificação descrita em 1964 por Mazuji *et al.*<sup>7</sup>. Grau zero - ausência de aderência; Grau I - aderência do local do ferimento hepático à parede abdominal, pequena e irregular; Grau II - aderência do local



**Figura 2.** Distribuição dos tempos de reparo das lesões entre os grupos A e B. Na vertical o número de ratos e na horizontal os tempos de reparo em minutos.

do ferimento hepático à parede abdominal e ao omento, de média intensidade e de fácil separação; Grau III - aderência do local do ferimento hepático à parede abdominal, ao omento e à alça intestinal, intensa e de difícil separação; Grau IV - aderência do local do ferimento a qualquer outra região, muito intensa, homogênea e de difícil separação. Após análise das aderências, os fígados dos ratos foram removidos e colocados em formol a 10% com posterior preparo de lâminas com as colorações hematoxilina-eosina e picosirius, para análise microscópica.

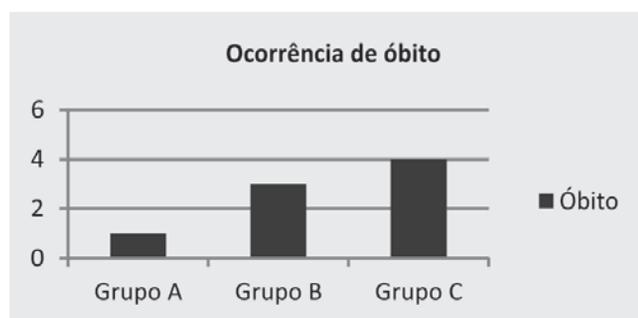
A análise estatística foi realizada com apresentação de tabelas de distribuição de frequências absolutas (n) e relativas (%) para todas as variáveis.

Foram analisadas as variáveis óbito, tempo de hemostasia e ocorrência de aderências pelo teste exato de Fisher. Para a variável qualitativa óbito, a comparação foi feita através do teste exato de Fisher, pois as condições de aplicação do teste do qui-quadrado não foram satisfeitas. Para a variável tempo de hemostasia, comparamos a ocorrência do menor tempo, que foi dois minutos entre os dois grupos (adesivo e sutura), utilizando o teste exato de Fisher, por se tratar de variável qualitativa, além disso utilizamos o cálculo do *odds ratio* com seu respectivo intervalo de confiança. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi 5%.

**Tabela 1.** Distribuição dos tempos de hemostasia iguais a dois minutos e maiores do que dois minutos nos grupos A e B em números absolutos e percentagem (entre parênteses)

	2 minutos	> 2 minutos	Total
Grupo A	6 (60%)	4 (40%)	10 (100%)
Grupo B	1 (10%)	9 (90%)	10 (100%)
Total	7 (35%)	13 (65%)	20 (100%)

Tempo de hemostasia - animais do Grupo A versus Grupo B - análise pelo teste exato de Fisher  $p=0,0573$ , e *Oddis Ratio*=13,5.



**Figura 3.** Ocorrência de óbito. Distribuição dos óbitos entre os grupos A, B e C. Na vertical o número de óbitos e na horizontal os grupos.

## RESULTADOS

### Tempo de Hemostasia

A média geral foi 3,5 minutos, com o menor tempo de dois minutos e o maior tempo de dez minutos. No Grupo A, o tempo médio foi 2,4 minutos, com o menor tempo de dois minutos e o maior tempo de cinco minutos. No Grupo B, o tempo médio foi 4,2 minutos, com o menor tempo de dois minutos e maior tempo de dez minutos.

A distribuição da ocorrência dos tempos de hemostasia de cada grupo está representados na figura 2.

Quando agrupamos e analisamos os resultados com tempo igual a dois minutos e tempo maior do que dois minutos, nos grupos A e B (Tabela 1), obtivemos uma significância limitrofe entre eles com o teste exato de Fisher ( $p=0,0573$ ), e quando calculamos o *odds ratio* chegamos a um resultado de 13,5 (intervalo de 1,20 a 15,2), o que significa que os animais do grupo B têm 13,5 vezes mais chances de terem tempo de hemostasia maior do que dois minutos. Portanto, este dado apresenta significado estatístico.

### Óbito

O grupo A apresentou mortalidade de 10% (1/10 animais), o grupo B apresentou mortalidade de

**Tabela 2.** Distribuição da ocorrência de óbitos em cada grupo em números absolutos e porcentagens.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Total
Óbito (n)	1	3	4	8
Óbito (%)	10	33,3	40	26,67

33,3% (3/10 animais), o grupo C apresentou mortalidade de 40% (4/10 animais). A mortalidade geral foi 26,67% (8/30 animais). A tabela 2 e a figura 3 mostram a distribuição do número de óbitos em cada grupo.

Quando comparamos, pelo teste exato de Fisher, os grupos A com o grupo B ( $p=0,5820$ ), o grupo A com o grupo C ( $p=0,3034$ ) e o grupo B com o grupo C ( $p=1,0000$ ) não identificamos diferença com significado estatístico.

**Aderências**

O grupo A apresentou três ratos com aderências de Grau 0 e seis ratos com Grau I. O grupo B apresentou dois ratos com aderências de Grau I, três com Grau II e dois com Grau III. O grupo C apresentou um rato com aderência de Grau I, quatro com Grau II e um com Grau III. Nenhum rato apresentou aderência de Grau IV.

A tabela 3 mostra a distribuição da ocorrência dos graus de aderências em cada grupo do estudo.

Quando realizamos a análise estatística da variável aderência, verificamos que o grupo A apresenta menor ocorrência em relação ao grupo B, com significado estatístico e analisado pelo teste exato de Fisher ( $p=0,0119$ ). Resultado semelhante ao encontrado quando comparamos o grupo A com o grupo C ( $p=0,0069$ ). Quando comparamos o grupo B com o grupo C não encontramos diferença estatística significativa ( $p=1,0000$ ).

**Alterações histológicas**

As alterações histológicas encontradas nas lâminas dos fígados dos ratos do grupo A foram reação do tipo corpo estranho com formação de paliçada de histiócitos, separando material amorfo (adesivo) do estroma de células hepáticas (Figura 4) e infiltrado plasmocitário e extravasamento de bilirrubina por lesão ductal. Também foi observado intenso depósito de colágeno (Figura 5), com densa fibrose. As alterações histológicas encontradas nas lâminas dos fígados dos ratos do grupo B foram reação inflamatória tipo granuloma de corpo estranho ao redor dos fragmentos de fio cirúrgico, com células gigantes multinucleadas e fibrose ausente. As lâminas dos ratos do grupo C mostraram extravasamento de hemácias, sem formação de tecido inflamatório.

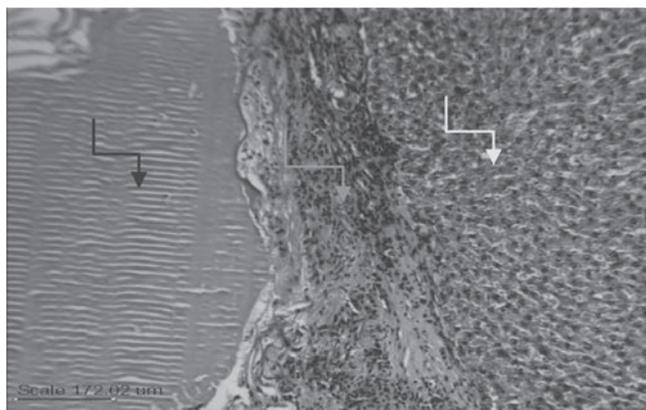
**DISCUSSÃO**

A lesão hepática criada tentou reproduzir lesões intermediárias que corresponderiam a lesões de grau III, se comparadas à classificação de trauma hepático da *American Association for the Surgery of Trauma (AAST)*<sup>1,3,8</sup>.

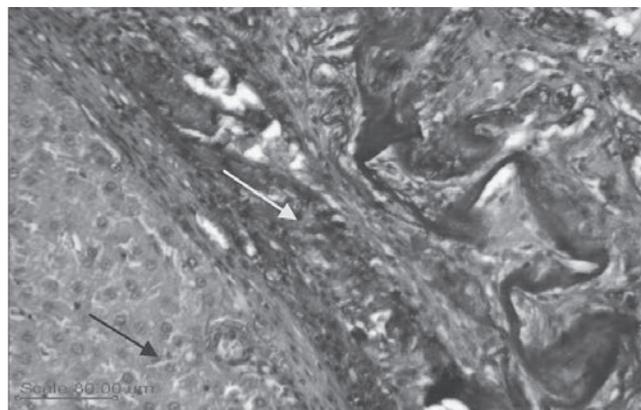
Para a escolha do adesivo tecidual, procuramos um produto que pudesse aproveitar as propriedades de barreira ao sangramento, oferecidas pelos agentes hemostáticos mecânicos associadas à ação direta na coagulação sanguínea, oferecida pelos agentes hemostáticos ativos. Assim a escolha recaiu sobre uma combinação de produtos, já disponível no mercado, representado pela

**Tabela 3.** Distribuição dos graus de aderências - animais dos grupos A, B e C.

	ADERÊNCIAS		
	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Grau zero	3	0	0
Grau I	6	2	1
Grau II	0	3	4
Grau III	0	2	1
Grau IV	0	0	0



**Figura 4.** Fotomicrografia de corte histológico corado com hematoxilina-eosina, mostrando fígado de rato do grupo A. A seta preta aponta para o material amorfo do adesivo; a seta verde aponta para área de processo inflamatório tipo granuloma de corpo estranho, com histiócitos distribuídos em paliçada, separando o material do adesivo do estroma hepático.



**Figura 5.** Fotomicrografia de corte histológico da reação bioquímica de Tricrômio de Masson, mostrando fígado de rato do grupo A. A seta amarela aponta para fibras de colágeno, coradas em vermelho que permeiam células inflamatórias linfomononucleares células gigantes multinucleadas; a seta preta aponta para o parênquima hepático.

combinação de colágeno associado ao fibrinogênio e trombina<sup>9-13</sup>. Trata-se de um produto totalmente biológico, sem o uso de componentes sintéticos. Este adesivo foi avaliado em estudos clínicos como suporte à hemostasia em distintos tipos de cirurgia, na maioria das vezes em situações eletivas, principalmente em órgãos parenquimatosos, mostrando efetividade no controle do sangramento<sup>9-13</sup>.

Frilling, em 2005, relatou superioridade do uso do adesivo em comparação ao feixe de argônio durante ressecção hepática em relação ao tempo para ocorrer hemostasia<sup>12</sup>. Achado semelhante obtivemos em nosso estudo quando avaliamos o tempo de reparo da lesão com o uso do adesivo, em relação à sutura convencional. O menor tempo de hemostasia obtido, refletindo o fácil manuseio e a eficácia do material no controle da hemorragia, fato já identificado com o uso do colágeno isoladamente, como demonstrado por Mantovani *et al.*<sup>14</sup> ou quando associado ao fibrinogênio e trombina, conforme demonstram estudos experimentais utilizando cães<sup>9</sup> e porcos<sup>10</sup>. Vale ressaltar que, em alguns ratos submetidos ao tratamento da lesão por sutura, o tempo alargado de obtenção da hemostasia se deu pela dificuldade de manipulação do tecido hepático, muito friável.

Assim como o adesivo de colágeno, fibrinogênio e trombina, outros agentes hemostáticos também são citados como eficazes no controle dos mais diversos tipos de hemorragias. de la Garza e Rumsey, em 1990, mostraram eficácia no controle da hemorragia, com o uso de cola de fibrina, em dois pacientes vítimas de trauma

hepático<sup>15</sup>. No mesmo ano, Ochsner *et al.* utilizaram este produto em 26 pacientes vítimas de traumatismos hepáticos e esplênicos também com eficaz controle da hemorragia<sup>16</sup>.

Diversos estudos experimentais mostram a efetividade do uso adesivos de fibrina no controle da hemorragia hepática em cães<sup>17</sup>, porcos<sup>18,19</sup>, ratos<sup>20</sup> e coelhos<sup>21</sup>, com boa aderência ao fígado lesado, pouca reação inflamatória local e poucas complicações. Em nosso estudo obtivemos achados semelhantes aos dos estudos citados.

A ocorrência de aderências, que pode ser classificada como uma complicação do tratamento operatório, foi estatisticamente menor no grupo tratado com o adesivo em relação ao grupo tratado com sutura ( $p=0,0119$ ). Isto pode ter ocorrido devido ao fato de que os animais do grupo tratado com sutura apresentaram maior sangramento e hematoma no local do ferimento, refletindo em maior reação inflamatória e com consequente aderência.

Frena e Martin<sup>13</sup>, em 2006, verificaram ausência de fistulas biliares com o uso deste produto em hepatectomias eletivas em humanos, fato que também ocorreu em nosso estudo, mesmo se tratando de um traumatismo hepático, o que aumenta a chance do aparecimento deste tipo de complicação.

A mortalidade encontrada no grupo tratado com o adesivo (10%) não apresentou diferença estatística significativa em relação ao grupo tratado com a sutura (33,3% /  $p=0,5820$ ) e ao grupo controle (40% /  $p=0,3034$ ). Em estudo de 1000 pacientes vítimas de trauma hepático conduzido por Feliciano *et al.*, entre 1979 e

1984, a mortalidade encontrada foi 10%<sup>22</sup> e, em outro estudo conduzido por Saaiq *et al.* em Islamabad, no Paquistão, entre 2003 e 2010, a mortalidade foi 9,73%<sup>23</sup>. Desta maneira, a mortalidade com o uso experimental do adesivo é semelhante às encontradas em tratamentos de traumatismos hepático realizados convencionalmente em humanos.

A presença de reação inflamatória do tipo corpo estranho encontrada na análise histológica dos fígados dos ratos tratados com o adesivo de colágeno associado ao fibrinogênio e trombina foi semelhante às alterações encontradas em estudos que utilizaram cola de fibrina em ratos<sup>24</sup>, adesivo de fibrina em coelhos<sup>21</sup> e malha de ácido poliglicólico em porcos<sup>25</sup>. Não encontramos achados histológicos sugestivos de necrose do tecido hepático ou degeneração vacuolar, como já descrito com o uso do cianoacrilato<sup>26</sup>, nem a presença de abscessos próximos às áreas de utilização do adesivo. O intenso depósito de colágeno identificado próximo às áreas do uso do adesivo (Figura 5) é um fato importante, se levarmos em consideração que o colágeno é essencial para o processo de reparação de tecidos lesados<sup>24</sup>.

O tratamento conservador do trauma hepático isolado tem sido cada vez mais realizado nas últimas dé-

cadadas, chegando a atingir níveis de 80% nos dias atuais<sup>27</sup>. Este fato associado ao desenvolvimento de terapias menos invasivas, como a angiografia com embolização<sup>28,29</sup>, diminui a necessidade de cirurgia para o controle da hemorragia hepática. Porém, em situações de instabilidade hemodinâmica ou de traumatismos associados em outros órgãos, sobretudo em vísceras ocas, a necessidade de tratamento operatório é quase sempre mandatória<sup>1,3,8,22,27,28</sup>. A abordagem operatória do fígado pode ser procedimento complexo, requerendo grande habilidade e experiência do cirurgião<sup>2</sup>. O estudo realizado mostrou que o adesivo de colágeno associado ao fibrinogênio e trombina foi eficaz no tratamento de lesões hepáticas traumáticas em ratos e tem potencial para ser utilizado por cirurgiões durante a mesma abordagem em humanos. A facilidade de manuseio do adesivo em relação à sutura do tecido hepático, levando a um menor tempo de controle da hemorragia e a baixa ocorrência de complicações são os principais pontos favoráveis para a utilização deste material.

Concluimos que o adesivo de colágeno associado ao fibrinogênio e trombina foi eficaz no tratamento do trauma hepático experimental, abrindo perspectivas para sua utilização nos traumatismos hepáticos em humanos.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the effectiveness of a collagen-based adhesive associated with fibrinogen and thrombin in experimental liver injuries in rats. **Methods:** we randomly divided 30 Wistar rats into three groups: A, B and C. All underwent a standard liver traumatic injury. In group A, the lesion was treated with the adhesive; in group B, with conventional, absorbable suture; group C received no treatment. We analyzed the time of hemostasis, mortality, occurrence of adhesions and any histological changes. **Results:** there was no statistical difference in relation to mortality ( $p=0.5820$ ). The adhesive treated group showed the lowest hemostasis times ( $p=0.0573$ , odds ratio 13.5) and lower incidence of adhesions ( $p=0.0119$ ). The histological alterations of the Groups A and B were similar, with foreign body granuloma formation separating the adhesive material and the hepatic stroma suture. **Conclusion:** the collagen adhesive associated with fibrinogen and thrombin was effective in treating experimental hepatic injury, providing a lower incidence of adhesions between the liver and surrounding structures.

**Keywords:** Wounds and Injuries. Liver. Hemostatics. Thrombin. Tissue Adhesives.

## AGRADECIMENTO

Agradecemos à Professora Sirlei Siani Morais pela realização da análise estatística deste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Piper GL, Peitzman AB. Current management of hepatic trauma. *Surg Clin North Am.* 2010;90(4):775-85.
2. Feliciano DV, Pachter HL. Hepatic trauma revisited. *Curr Probl Surg.* 1989;26(7):453-524.
3. Moore EE, Edgar J. Poth Lecture. Critical decisions in the management of hepatic trauma. *Am J Surg.* 1984;148(6):712-6.
4. Pringle JH. V. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg.* 1908;48(4):541-9.
5. Weber DG, Bendinelli C, Balogh ZJ. Damage control surgery for abdominal emergencies. *Br J Surg.* 2014;101(1):e109-18.

6. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg.* 2010;251(2):217-28.
  7. Mazuji MK, Kalambaheti K, Pawar B. Preventive of adhesions with polyvinylpyrrolidone. Preliminary report. *Arch Surg.* 1964;89:1011-5.
  8. Rasslan S, Monteiro RP. Tratamento não-operatório do trauma hepático. *Rev Col Bras Cir.* 1999;26(6):379-87.
  9. Schelling G, Block T, Gokel M, Blanke E, Hammer G, Brendel W. Application of a fibrinogen-thrombin-collagen-based hemostatic agent in experimental injuries of liver and spleen. *J Trauma.* 1998;28(4):472-5.
  10. Grottke O, Braunschweig T, Daheim N, Coburn M, Grieb G, Rossaint R, et al. Effect of TachoSil in a coagulopathic pig model with blunt liver injury. *J Surg Res.* 2011;171(1):234-9.
  11. Erdogan D, van Gulik TM. Evolution of fibrinogen-coated collagen patch for use as a topical hemostatic agent. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008;85(1):272-8.
  12. Frilling A, Stavrou GA, Mischinger HJ, de Hemptinne B, Rokkjaer M, Klempnauer J, et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liver resection: a randomised prospective trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2005;390(2):114-20.
  13. Frena A, Martin F. How to improve bilio-stasis in liver surgery. *Chir Ital.* 2006;58(6):793-5.
  14. Mantovani M, Vidal BC, Concon Filho A. Tamponamento das lesões hepáticas transfixantes com colágeno tipo I. *Acta cir bras.* 1998;13(2):80-5.
  15. de la Garza JL, Rumsey E Jr. Fibrin glue and hemostasis in liver trauma: a case report. *J Trauma.* 1990;30(4):512-3.
  16. Ochsner MG, Maniscalco-Theberge ME, Champion HR. Fibrin glue as a hemostatic agent in hepatic and splenic trauma. *J Trauma.* 1990;30(7):884-7.
  17. Kram HB, Reuben BI, Fleming AW, Shoemaker WC. Use of fibrin glue in hepatic trauma. *J Trauma.* 1988;28(8):1195-201.
  18. Feinstein AJ, Varela JE, Cohn SM, Compton RP, McKenney MG. Fibrin glue eliminates the need for packing after complex liver injuries. *Yale J Biol Med.* 2001;74(5):315-21.
  19. Delgado AV, Kheirabadi BS, Fruchterman TM, Scherer M, Cortez D, Wade CE, et al. A novel biologic hemostatic dressing (fibrin patch) reduces blood loss and resuscitation volume and improves survival in hypothermic, coagulopathic swine with grade V liver injury. *J Trauma.* 2008;64(1):75-80.
  20. Jakob H, Campbell CD, Stemberger A, Wried-Lübbe I, Blümel G, Replogle RL. Combined application of heterologous collagen and fibrin sealant for liver injuries. *J Surg Res.* 1984;36(6):571-7.
  21. Taha MO, De Rosa K, Fagundes DJ. The role of biological adhesive and suture material on rabbit hepatic injury. *Acta Cir Bras.* 2006;21(5):310-4.
  22. Feliciano DV, Mattox KL, Jordan GL Jr, Burch JM, Bitondo CG, Cruse PA. Management of 1000 consecutive cases of hepatic trauma (1979-1984). *Ann Surg.* 1986;204(4):438-45.
  23. Saaiq M, Niaz-ud-Din, Zubain M, Shah SA. Presentation and outcome of surgically managed liver trauma: experience at a tertiary care teaching hospital. *J Pak Med Assoc.* 2013;63(4):436-9.
  24. Fontes CER, Taha MO, Fagundes DJ, Ferreira MV, Prado Filho OR, Mardegan MJ. Estudo comparativo do uso de cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de rato. *Acta Cir Bras.* 2004;19(1):37-42.
  25. Bakker FC, Wille F, Patka P, Haarman HJ. Surgical treatment of liver injury with an absorbable mesh: an experimental study. *J Trauma.* 1995;38(6):891-4.
  26. Silveira LMG, Matera A, Cortopassi SRG, Ferrigno CRA, Xavier JG, Cunha F. Comparação entre os efeitos da associação gelatina-resorcina-formaldeído e do n-butil-2-cianoacrilato na síntese do parênquima hepático de coelhos. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 2005;42(4):284-90.
  27. Ahmed N, Vernick. Management of liver trauma in adults. *J Emerg Trauma Shock.* 2011;4(1):114-9.
  28. Bouras AF, Truant S, Pruvot FR. Management of blunt hepatic trauma. *J Visc Surg.* 2010;147(6):e351-8.
  29. Misselbeck TS, Teicher EJ, Cipolle MD, Pasquale MD, Shah KT, Dangleben DA, et al. Hepatic angioembolization in trauma patients: indications and complications. *J Trauma.* 2009;67(4):769-73.
- Recebido em: 10/10/2015  
 Aceito para publicação em: 17/03/2016  
 Conflito de interesse: nenhum.  
 Fonte de financiamento: nenhuma.
- Endereço para correspondência:**  
 Marcus Vinícius H. de Carvalho  
 E-mail: marcus.carvalho@sbccv.org.br

# Perfil epidemiológico, incidência e desfecho dos pacientes com fístula abdominal pós-operatória

## *Epidemiology and outcome of patients with postoperative abdominal fistula*

JANAINA WERCKA<sup>1</sup>; PATRICIA PAOLA CAGOL<sup>2</sup>; ANDRÉ LUIZ PARIZI MELO<sup>1</sup>; GIOVANI DE FIGUEIREDO LOCKS<sup>3</sup>; ORLI FRANZON, TCBC-SC<sup>1</sup>; NICOLAU FERNANDES KRUEL, ECBC-SC<sup>1</sup>.

### R E S U M O

**Objetivo:** apresentar o perfil epidemiológico, incidência e desfecho em pacientes que evoluíram com fístula abdominal pós-operatória. **Métodos:** trata-se de um estudo prospectivo transversal observacional que avaliou pacientes submetidos à cirurgia abdominal. Foram estudados o perfil epidemiológico, a incidência das fístulas pós-operatórias e suas características, desfecho desta complicação e fatores preditivos de mortalidade. **Resultados:** a amostra constou de 1148 pacientes. A incidência de fístula foi 5,5%. Houve predominância de fístulas biliares (26%), seguidas de fístulas colônicas (22%) e gástricas (15%). O tempo médio para o surgimento da fístula foi 6,3 dias. Para o fechamento, a média foi 25,6 dias. A taxa de mortalidade dos pacientes com fístula foi 25,4%. Os fatores preditivos de mortalidade nos casos que desenvolveram fístula foram idade maior do que 60 anos, presença de comorbidades, tempo de fechamento da fístula superior a 19 dias, não fechamento espontâneo da fístula, desnutrição, sepse e necessidade de admissão em Unidade de Terapia Intensiva. **Conclusão:** as fístulas pós-operatórias abdominais ainda são relativamente frequentes e associadas à morbidade e mortalidade significativas.

**Descritores:** Epidemiologia. Incidência. Fístula. Fístula do Sistema Digestório. Complicações Pós-Operatórias.

### INTRODUÇÃO

Fístula digestiva ou gastrointestinal é uma das complicações pós-operatórias mais temidas, juntamente com deiscência e infecção<sup>1,2</sup>. O tema é de grande interesse para o cirurgião e, apesar de numerosas publicações a respeito, uma série de aspectos relativos às fístulas do aparelho digestivo merece sempre considerações.

Fístula gastrointestinal ou digestiva é a comunicação aberrante entre o tubo digestivo e qualquer víscera oca ou cavidade abdominal (fístula interna) ou, com a superfície cutânea (fístula externa). As fístulas podem ser classificadas quanto à localização anatômica (gástrica, pancreática, duodenal, jejunal, ileal ou colônica), débito (alto débito >500ml/24 horas e baixo débito <500ml/24 horas), origem (congenitas ou adquiridas) ou ainda como primárias (devido a processos patológicos intestinais), ou secundárias (intervenções cirúrgicas)<sup>2,3</sup>. Fístulas adquiridas podem ser de natureza inflamatória/infecciosa, neoplásicas, ou traumáticas<sup>3</sup>.

As fístulas costumam surgir na primeira semana de pós-operatório, com seu maior pico por volta do

quinto ao sétimo dia, o que demanda uma rigorosa avaliação pós-operatória, principalmente em pacientes com maior risco de evoluir com estas complicações<sup>4</sup>. As principais causas de mortalidade relacionadas às fístulas são a desnutrição, o desequilíbrio hidroeletrólítico e a sepse. Outro fator importante que se associa ao pior prognóstico é o alto débito inicial pela fístula.

Estima-se que cerca de 35% a 40% dos pacientes de Cirurgia Geral apresentam à admissão hospitalar algum grau de desnutrição que pode interferir nos resultados cirúrgicos<sup>5</sup>, com aumento no tempo de internação, a necessidade de reoperações e de complicações, que aumentamos custos hospitalares e o sofrimento do paciente.

A mortalidade para a maioria dos procedimentos cirúrgicos eletivos é menor que 2%. Porém, em pacientes com fístula digestiva a mortalidade varia de 6% a 48%, mesmo após avanços observados em seu tratamento<sup>6,7</sup>.

O tratamento de uma fístula digestiva, principalmente de alto débito, é procedimento complexo, que exige trabalho multiprofissional e condutas dinâmicas e

1 - Hospital Regional de São José Homero de Miranda Gomes, São Jose, SC, Brasil; 2 - Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL, Palhoça, SC, Brasil; 3 - Departamento de Anestesiologia da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, SC, Brasil;

particularizadas. Medidas clínicas e cirúrgicas não competem e sim, somam-se em diferentes fases do tratamento, na busca do fechamento da fístula<sup>7</sup>.

O tema é de grande interesse para o cirurgião e merece sempre considerações. Este estudo objetiva apresentar o perfil epidemiológico, incidência, fatores preditores de mortalidade e desfecho dos pacientes com fístula abdominal pós-operatória.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo transversal observacional em um serviço de referência em Cirurgia Geral. Foram avaliados pacientes submetidos à cirurgia abdominal operados pelas especialidades da Cirurgia Geral, Coloproctologia, Cirurgia Torácica e Urologia. Foram avaliados 1615 pacientes no período de 1º de abril de 2013 a 31 de junho de 2014. Foram excluídos 467 pacientes que não tiveram cirurgia com acesso ao abdômen, resultando numa amostra final de 1148 pacientes operados.

A partir de um formulário construído para este estudo, foram coletados dados epidemiológicos dos pacientes e das operações que ocorreram no período. Consideramos apenas o procedimento principal, pois alguns pacientes foram submetidos à cirurgias múltiplas.

Foi realizada uma análise da presença de fatores de risco pré-operatórios e desfecho dentre os pacientes que desenvolveram fístula pós-operatória. Doença de origem maligna, idade avançada maior ou igual a 60 anos, presença de hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, doença inflamatória intestinal e imunodepressão (definida como pacientes que faziam uso crônico de corticóides, uso prévio de quimioterapia ou radioterapia, pacientes com HIV, desnutridos com níveis de albumina menor que 3g/dl, ou transferrina abaixo de 150mg/dl), foram os fatores avaliados.

Após a cirurgia, foram observadas a ocorrência do fechamento espontâneo e a necessidade de cirurgia para tratamento da fístula ou da peritonite decorrente desta complicação. Também foram avaliadas a ocorrência de desnutrição e necessidade de uso prolongado (maior que sete dias) de nutrição parenteral total, evolução clínica com sepse, necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e a taxa de óbito dos pacientes que apresentaram fístula pós-operatória.

Os dados estão descritos como mediana, desvio padrão (mínimo e máximo) ou frequência absoluta (porcentagem). Para estudo de associação entre variáveis categóricas e óbito foi utilizado teste *Fisher* e cálculo do risco relativo e intervalo de confiança de 95%. Para determinação dos pontos de corte do número de dias para o diagnóstico e fechamento da fístula foi utilizado a mediana.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme parecer nº 645.873.

## RESULTADOS

O estudo incluiu 1148 pacientes operados num período de 14 meses. A média de idade foi 44,4 anos, variando de 14 a 94 anos. Foi observada uma ocorrência semelhante entre os sexos, com predominância de cirurgias de urgência. Foram registrados 63 casos de fístula, o que corresponde a uma incidência de 5,5%, a complicação mais frequente em cirurgias eletivas conforme descrito na tabela 1.

As cirurgias mais frequentes ocorreram por abdômen inflamatório, obstrutivo ou trauma abdominal de origem contusa, hemorrágica ou perfurativa. Os procedimentos realizados estão listados na figura 1.

Entre os 63 pacientes que desenvolveram fístula pós-operatória, 49% eram idosos ou apresentavam hipertensão ou diabetes e 29% foram submetidos à cirurgia na vigência de infecção. Os dados estão descritos na tabela 2.



Figura 1. Procedimento operatório principal realizado nos pacientes incluídos no estudo (n=1148).

**Tabela 1.** Distribuição da amostra de acordo com o sexo, idade e caráter da cirurgia (n=1148).

	Sem fístula n=1085	Com fístula n=63	P <0,005
Idade (anos)*	44 (± 17,5)	51,9 (± 15)	<0,01
Sexo			
Masculino	612 (56,4)	34 (53,4)	<0,70
Feminino	473 (43,6)	29 (46,6)	
Caráter da cirurgia			
Eletiva	420 (38,7)	38 (60,3)	<0,001
Urgência	665 (61,3)	25 (39,7)	

\*Dados demonstrados através de média e desvio padrão.

**Tabela 2.** Presença de fatores de risco entre os pacientes que desenvolveram fistula pós-operatória (n=63)

Fatores de risco prévios à cirurgia	n= 63 (%)
Doença maligna	20 (32)
Imunodepressão	26(41)
HAS/DM/Idoso	31 (49)
Cirurgia na vigência de infecção	18 (29)
Doença inflamatória intestinal	5 (8)

**Tabela 3.** Características das fistulas pós-operatórias encontradas no estudo.(n=63)

Características das fistulas	n=63 (%)
Localização	
Via Biliar	18 (28,6)
Cólon	14 (22,2)
Estômago	10 (15,9)
Jejunioileal	9 (14,3)
Esôfago	4 (6,3)
Duodeno	2 (3,2)
Pâncreas	2 (3,2)
Bexiga	2 (3,2)
Reto	2 (3,2)
Debito da Fístula	
Alto	13 (21)
Baixo	50 (79)
Local de drenagem	
Interno	12 (19)
Externo( enterocutânea)	51 (81)
Trajeto	
Longo	56(89)
Curto	7(11)

O diagnóstico de fistula pós-operatória foi realizado em média com 6,3 dias de pós-operatório, com desvio padrão de ± 3,5 dias (extremos 2 dias e 22 dias). Dentre estes pacientes, drenagem da cavidade abdominal havia sido usada em 50 casos. Houve predominância de fistulas de origem biliar com 26%. A maioria das fistulas eram de baixo débito, tipo externa e de trajeto longo (Tabela 3).

Foram observados no diagnóstico dos casos de fistula digestiva pós-operatórias alterações de sinais clínicos, com predominância de dor abdominal, alteração do exame abdominal, taquicardia, vômitos e febre. Como complementação diagnóstica foram usados tomografia computadorizada de abdômen, teste oral com azul de metileno, endoscopia digestiva, fistulografia e colonoscopia. Quanto à drenagem do conteúdo fistuloso a maioria dos pacientes tiveram exteriorização. Os métodos complementares para estabelecer o diagnóstico de fistula pós-operatória e as formas de exteriorização das fistulas estão demonstradas na tabela 4.

**Tabela 4.** Métodos diagnósticos utilizados nos pacientes que desenvolveram fistula pós-operatória.(n=63) e formas de exteriorização.

Diagnóstico	n=63(%)
Exames Diagnósticos	
Tomografia	5 (8)
Azul de metileno	7 (11)
Endoscopia Digestiva	4 (6)
Fistulografia	7 (11)
Colonoscopia	1 (2)
Exteriorização	51 (81)
Pelo dreno	33 (52)
Pela ferida operatória	7 (11)
Por dreno e ferida operatória	11 (17)

Houve fechamento espontâneo da fistula em 19 pacientes (30%). A média de tempo para fechamento da fistula foi 25,6 dias, com desvio de  $\pm$  19,3 dias (extremos de 8 a 89 dias). Houve reintervenção cirúrgica para tratamento da fistula em 32 pacientes (47,6%) e cirurgia para tratamento de peritonite foi realizada em 35 pacientes (56%). Evoluíram com desnutrição 32 pacientes (51%) e necessitaram de nutrição parenteral por mais de sete dias 11 pacientes (18%). O diagnóstico de sepse foi observado em 46 paciente (73%). Em 32 casos (51%) houve necessidade de admissão em UTI. Houve um total de 16 óbitos com taxa de mortalidade dos pacientes que desenvolveram a complicação pós-operatória de 25,4%.

Os fatores que foram associados à mortalidade entre pacientes que desenvolveram fistula foram: idade maior que 60 anos, presença de comorbidades, não fechamento espontâneo da fistula ou fechamento superior a 19 dias, ocorrência de desnutrição, sepse e necessidade de UTI (Tabela 5).

## DISCUSSÃO

Dentre a amostra de 1148 pacientes, houve 63 casos de fistulas correspondendo a 5,5%. Essa taxa encontra-se dentro do padrão de demais estudos<sup>8</sup>. A média de idade foi 44,4 anos, não havendo diferença entre os sexos. Visschers *et al.*<sup>9</sup> relataram uma média de idade de 59 anos, em que 56% eram do sexo masculino. Já Bradley *et al.*<sup>8</sup> observaram que 20% dos pacientes eram maiores de 55 anos, com uma predominância de 79% de homens<sup>8,9</sup>.

Houve predominância de cirurgias de urgência, porém a incidência de fistula foi observada com maior proporção em cirurgias eletivas (60,3%), corroborando com o estudo de Torres *et al.*<sup>5</sup> em que 69,2% das fistulas se deram em cirurgias eletivas. A condição de cirurgia de urgência é fator de risco em relação aos preparos pré-operatórios, o tempo tende a ser mais curto e atua como fator prognóstico<sup>5-9</sup>. Devido a isso, há aumento do risco de complicações, o que não foi observado nesse estudo.

As fistulas mais encontradas foram as de origem biliar e cólon, seguida da fistula gástrica, sequência esta que apresenta diferença em relação a um estudo rea-

lizado com 188 pacientes, em que houve predominância de fistulas jejunoileal (28,7%), biliopancreática (24,9%) e colônica (23,9%). As características apresentadas pela maioria das fistulas são de prognóstico favorável. A localização anatômica é de importância e avaliada como fator de risco ou piora do prognóstico<sup>10</sup>.

O tempo médio de fechamento da fistula foi 6,3 dias (2 a 22 dias). Estudo israelense, publicado por Bala *et al.* com 389 pacientes, mostrou que o tempo médio de fechamento espontâneo foi oito dias, variando de cinco a 19 dias<sup>10</sup>.

A maioria das fistulas foram de baixo débito, o que significa baixa perda de solução completa e rica em proteína, eletrólitos e complexos que possam levar ao distúrbio hidroeletrólítico do paciente<sup>11</sup>.

A nutrição parenteral total (NPT) prolongada maior que sete dias foi avaliada neste estudo e não mostrou significado estatístico. Porém, alguns estudos mostram que o uso prolongado de NPT leva a uma piora do prognóstico, reduzindo ainda mais a taxa protéica e aumentando o catabolismo. A desnutrição pode ser tanto causa, como consequência dessa instabilidade anatômica e metabólica<sup>10-12</sup>.

Pacientes sem complicações permanecem internados em média 14,24 dias a menos do que pacientes com complicações<sup>11</sup>.

O fechamento espontâneo da fistula ocorreu em 30% dos casos, em média após 25,6 dias, tempo menor do que o observado por Pepe *et al.*, em 2014, em que o tempo médio de fechamento espontâneo foi 36,4 dias<sup>4</sup>. No manejo das fistulas, 47,6% necessitaram de reintervenção cirúrgica neste estudo, índice também menor do que o observado por Pepe *et al.*, que foi 69%<sup>4</sup>.

Em nosso estudo, 16 pacientes faleceram (25,4%), uma taxa elevada, porém dentro de uma variação de 6% a 33% observada em meta-análise publicada em 2012<sup>13</sup>.

O tratamento das fistulas digestivas avançou bastante nas últimas décadas, porém ainda é um tema espinhoso para o cirurgião. O diagnóstico precoce e a instituição imediata do tratamento, com controle da infecção, orientação do trajeto fistuloso e medidas de suporte hidroeletrólítico e nutricional são capazes de reduzir complicações e mortalidade<sup>13-16</sup>.

**Tabela 5.** Fatores associados à mortalidade em pacientes com fístula.

Variável	Sobrevida (%)	Óbito (%)	p	RR(IC)
Idade >60				
Sim	10 (15,8)	9 (14,2)	0,008	1,6 (1,02- 2,50)
Não	37 (58,7)	7 (11,3)		
Sexo Masculino				
Sim	28 (44,4)	6 (9,5)	0,13	1,26 (0,92-1,7)
Não	19 (30,1)	10 (15,8)		
Cirurgia de emergência				
Sim	18 (28,5)	7 (11,3)	0,70	1,06 (0,78- 1,43)
Não	29 (46)	9 (14,2)		
Doença maligna				
Sim	13 (20,6)	7 (11,3)	0,23	0,82 (0,57-1,17)
Não	34 (53,9)	9 (14,2)		
Imunossupressão				
Sim	17 (26,9)	9 (14,2)	0,16	1,83(0,78-4,28)
Não	30 (47,6)	7 (11,3)		
HAS/DM				
Sim	18 (28,5)	13 (20,6)	0,003	4,47 (1,41- 14,1)
Não	29 (46)	3 (4,7)		
Cirurgia na vigência de infecção				
Sim	11 (17,4)	7 (11,3)	0,12	1,94 (0,85-4,42)
Não	36 (57,1)	9 (14,2)		
NPT por mais de sete dias				
Sim	8 (12,6)	3 (4,7)	0,87	1,09 (0,37- 3,19)
Não	39 (61,9)	13 (20,6)		
Cirurgia para tratamento da fístula				
Sim	22 (35)	10 (15,8)	0,28	1,61 (0,67-3,91)
Não	25 (39,6)	6 (9,5)		
Cirurgia para tratamento da peritonite				
Sim	23 (36,5)	12 (19)	0,070	2,4 (0,87- 6,63)
Não	24 (38,0)	4 (6,3)		
Sepse				
Sim	30 (47,6)	16 (25,4)	0,005	0,65 (0,52-0,85)
Não	17 (26,9)	0 (0)		
Desnutrição				
Sim	20 (31,7)	12 (19)	0,02	2,90 (1,05-8,04)
Não	27 (42,8)	4 (6,3)		
Admissão em UTI				
Sim	18 (28,5)	14 (22,2)	0,001	6,78 (1,68- 27,4)
Não	29 (46)	2 (3,17)		
Fechamento espontâneo				
Não fechou	29 (46)	15 (23,8)	0,01	1,44 (1,14- 1,82)
Fechou	18 (28,5)	1 (1,5)		
Fístula de alto débito				
Sim	7 (11,1)	4 (6,3)	0,36	1,57 (0,62-3,98)
Não	40 (63,4)	12 (19)		
Dias paradiagnóstico				
Menor 6 dias	29 (46)	9 (14,2)	0,70	1,06 (0,78-1,4)
Maior 6 dias	18 (28,5)	7 (11,1)		
Dias para fechamento				
Menor 19 dias	22 (35)	1 (1,5)	0,004	1,53 (1,19-1,97)
Maior 19 dias	25 (39,6)	15 (23,8)		

\* O intervalo de confiança adotado para esta amostra foi de 95%.

Concluindo, a incidência de fistula pós-operatória foi 5,5%, sendo mais de 50% em cirurgias eletivas

e do tipo biliar (26%). A maior parte foi de baixo débito e trajeto longo. A mortalidade foi 25,4%.

## ABSTRACT

**Objective:** to present the epidemiological profile, incidence and outcome of patients who developing postoperative abdominal fistula.

**Methods:** This observational, cross-sectional, prospective study evaluated patients undergoing abdominal surgery. We studied the epidemiological profile, the incidence of postoperative fistulas and their characteristics, the outcome of this complication and the predictors of mortality. **Results:** The sample consisted of 1,148 patients. The incidence of fistula was 5.5%. There was predominance of biliary fistula (26%), followed by colonic fistulas (22%) and stomach (15%). The average time to onset of fistula was 6.3 days. For closure, the average was 25.6 days. The mortality rate of patients with fistula was 25.4%. Predictors of mortality in patients who developed fistula were age over 60 years, presence of comorbidities, fistula closure time more than 19 days, no spontaneous closure of the fistula, malnutrition, sepsis and need for admission to the Intensive Care Unit. **Conclusion:** abdominal postoperative fistulas are still relatively frequent and associated with significant morbidity and mortality.

**Keywords:** Epidemiology. Incidence. Fistula. Digestive System Fistula. Postoperative Complications.

## REFERÊNCIAS

- Pfeifer J, Tomasch G, Uranues S. The surgical anatomy and etiology of gastrointestinal fistulas. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2011;37(3):209-13.
- Polk TM, Schwab CW. Metabolic and nutritional support of the enterocutaneous fistula patient: a three-phase approach. *World J Surg.* 2012;36(3):524-33.
- Lundy JB, Fischer JE. Historical perspectives in the care of patients with enterocutaneous fistula. *Clin Colon Rectal Surg.* 2010;23(3):133-41.
- Pepe G, Magalini S, Callari C, Persiani R, Lodoli C, Gui D. Vacuum assisted closure (VAC) therapy<sup>TM</sup> as a swiss knife multi-tool for enteric fistula closure: tips and tricks: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(17):2527-32.
- Torres OJM, Salazar RS, Costa JVG, Correa FCF, Malafaia O. Fistulas enterocutâneas pós-operatórias: análise de 39 pacientes. *Rev Col Bras Cir.* 2002;29(6):359-63.
- Campos AC, Meguid MM, Coelho JC. Factors influencing outcome in patients with gastrointestinal fistula. *Surg Clin North Am.* 1990;76(5):1191-8.
- Souza HP, Gabiatti G, Dotta F. Fistulas digestivas no trauma. *Rev Col Bras Cir.* 2001;28(2):138-45.
- Bradley MJ, Dubose JJ, Scalea TM, Holcomb JB, Shrestha B, Okoye O, et al. Independent predictors of enteric fistula and abdominal sepsis after damage control laparotomy: results from the prospective AAST Open Abdomen registry. *JAMA Surg.* 2013;148(10):947-54.
- Visschers RG, Olde Damink SW, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Treatment strategies in 135 consecutive patients with enterocutaneous fistulas. *World J Surg.* 2008;32(3):445-53.
- Bala M, Gazalla SA, Faroja M, Bloom AI, Zamir G, Rivkind AI, et al. Complications of high grade liver injuries: management and outcome with focus on bile leaks. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:20.
- Thieme RD, Cutchma G, Chieferdecker MEM, Campos ACL. Nutricional risk index is predictor of postoperative complication in operations of digestive system or abdominal wall? *ABCD, arq bras cir dig.* 2013;26(4):286-92.
- Marinis A, Gkiokas G, Argyra E, Fragulidis G, Polymeneas G, Voros D. "Enteroatmospheric fistulae"--gastrointestinal openings in the open abdomen: a review and recent proposal of a surgical technique. *Scand J Surg.* 2013;102(2):61-8.
- Rahbour G, Siddiqui MR, Ullah MR, Gabe SM, Warusavitarn J, Vaizey CJ. A meta-analysis of outcomes following use of somatostatin and its analogues for the management of enterocutaneous fistulas. *Ann Surg.* 2012;256(6):946-54.
- Mawdsley JE, Hollington P, Bassett P, Windsor AJ, Forbes A, Gabe SM. An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(9):1111-21.

15. Lu CY, Wu DC, Wu IC, Chu KS, Sun LC, Shih YL, et al. Serum albumin level in the management of postoperative enteric fistula for gastrointestinal cancer patients. *J Investig Surg.* 2008;21(1):25-32.
16. Visschers RG, van Gemert WG, Winkens B, Soeters PB, Olde Damink SW. Guided treatment improves outcome of patients with enterocutaneous fistulas. *World J Surg.* 2012;36(10):2341-8.

Recebido em: 09/12/2015

Aceito para publicação em: 28/03/2016

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Janaina Wercka

E-mail: drajanainawercka@yahoo.com.br

# Análise, mediante cromatografia/espectrometria de massas, da fumaça gerada por eletrocautério

## *Analysis of electrocautery generated smoke by chromatographic-mass spectrometry*

JEFFERSON KALIL<sup>1</sup>; FRANCISCO B. T. PESSINE<sup>2</sup>; CARLOS H. V. FIDELIS<sup>2</sup>; FABIO H. MENEZES<sup>3</sup>; PAULO CESAR RODRIGUES PALMA, TCBC-SP<sup>3</sup>.

### R E S U M O

**Objetivo:** analisar quimicamente os componentes da fumaça do eletrocautério, provenientes da coagulação de tecidos, muscular e hepático de suíno. **Métodos:** coleta de fumaça produzida por eletrocauterização de tecido porcino em frascos previamente evacuados com análise qualitativa e quantitativa dos compostos presentes, através de técnica hifenada, cromatografia a gás/espectrometria de massas. **Resultados:** houve presença majoritária do aldeído decanal nas fumaças provenientes dos tecidos subcutâneo, muscular e hepático. Fumaças dos tecidos subcutâneo e muscular mostraram também a presença de hexanal e fenol. Nas fumaças dos tecidos subcutâneo e hepático foram encontrados ainda tolueno e limoneno e, por fim, nonanal estava presente nas fumaças dos tecidos muscular e hepático. **Conclusão:** há número crescente de evidências mostrando que fumaça proveniente de eletrocauterização de tecidos subcutâneo, muscular e hepático é nociva à saúde de seres humanos. Portanto, há necessidade de reduzir a exposição a ela ou usar máscara com filtro capaz de reter essas partículas.

**Descritores:** Fumaça. Tecido Subcutâneo. Espectrometria de Massas. Cromatografia Gasosa. Aldeídos.

### INTRODUÇÃO

Incisão cirúrgica, dissecação, coagulação e vaporização utilizando eletrocautério são amplamente utilizadas e reconhecidas como grande avanço na técnica cirúrgica moderna. Entretanto, essas técnicas intencionalmente destroem tecidos, criando vapores, popularmente conhecidos como fumaça cirúrgica (FC) ou do cautério<sup>1</sup>. Esta fumaça, com odor característico e constituída por partículas com tamanho micro e/ou submicro, difunde-se no ambiente, e é inalada por profissionais da equipe médica presentes em centros cirúrgicos. É produzida quando o calor atinge as células, rompe suas membranas e vaporiza seus constituintes, dispersando-os e gerando outras substâncias durante a combustão tecidual<sup>2</sup>.

Experimentos *in vitro* têm demonstrado os constituintes de fumaça, proveniente da ação do cautério sobre tecido celular subcutâneo e prostático, em procedimentos de mamoplastia, laparotomia exploradora e RTU de próstata<sup>3,4</sup>. É conhecido hoje que vários desses constituintes são tóxicos, mutagênicos, tal como os da fumaça de cigarro, sendo que a fumaça gerada por um grama de tecido destruído equivale a de seis cigarros sem filtro<sup>5</sup>.

Os constituintes presentes em maior quantidade na fumaça de tecido celular subcutâneo são os hidrocarbonetos e os compostos nitrogenados, sendo o cianeto de hidrogênio, formaldeído e benzeno os mais tóxicos<sup>5</sup>. O número, a proporção, a quantidade e a natureza das substâncias presentes na fumaça dependem do tecido, de sua condição e da área submetida ao tratamento com eletrocautério, da duração do procedimento, da potência elétrica e da técnica utilizada (incisão, coagulação, vaporização ou dissecação)<sup>6</sup>.

Apesar de haver número razoável de estudos que analisam esses constituintes, o tamanho e o formato das partículas presentes na fumaça, a interferência na visão do campo cirúrgico<sup>7</sup> e o uso de aspiradores de fumaça<sup>8</sup>, estas análises foram feitas apenas sobre o tecido subcutâneo. Todavia, o eletrocautério é amplamente usado em outros tecidos, como o muscular e o hepático, produzindo grande quantidade de fumaça. Desta forma, este estudo visa demonstrar comparativamente quais os compostos presentes na fumaça de três tecidos eletrocauterizados: subcutâneo, muscular e hepático, provenientes de porco.

1 - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil; 2 - Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil; 3 - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

**Tabela 1.** Compostos presentes na amostra ar ambiente.

Substância	% (área)	Tempo de eluição (minuto)	Qualidade
dióxido de carbono	12,35	1,464	4
óxido de etileno	12,35	1,464	3
acetonitrila	12,71	1,719	7
etilamina	12,71	1,719	5
óxido de trimetilfosfina	30,75	2,956	9
dimetilsilanodiol	30,75	2,956	9
2 cloro 2 nitro propano	30,75	2,956	4
hexametilciclotrisiloxano	13,48	5,925	91

## MÉTODOS

O tecido utilizado para a pesquisa foi o do suíno da raça *Large-White*, o que mais se aproxima de tecido humano<sup>5</sup>. O animal utilizado teve seu uso aprovado para ensino e pesquisa, pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas.

A coleta foi realizada no Núcleo de Cirurgia Experimental da Universidade Estadual de Campinas, com tecidos frescos, utilizando eletrocautério monopolar com potência de 30w, durante o tempo suficiente para produzir fumaça.

As amostras foram coletadas em quatro ampolas, previamente evacuadas e hermeticamente fechadas. Uma das ampolas foi utilizada para coletar ar na sala operatória, antes do uso do cautério, servindo de controle. Em outras três ampolas foram coletadas fumaça proveniente do uso do cautério no modo coagulação puro, imediatamente ao local de sua produção, nos tecidos subcutâneo, muscular e hepático.

Essas ampolas foram feitas de vidro Pyrex, providas de torneira de alto vácuo de teflon, previamente evacuadas, com torneira tampa rosqueável contendo septo de silicone para introdução da agulha contendo a fibra absorvedora dos gases e em seguida introduzida no cromatógrafo, usando o hélio como gás de arraste. Antes da introdução das amostras foi feita o cromatograma/espectro de massas da referência (apenas a fibra) para verificar se os picos referentes às amostras eluídas do cromatógrafo não eram devidos à referência. Os cromatogramas/espectros de massa foram comparados com os cromatogramas/espectros de massa da biblioteca de amostras existentes no equipamento para identificar as substâncias responsáveis pelos picos cromatográficos e presentes nas amostras coletadas.

O equipamento usado na análise foi o Cromatógrafo a gás (Agilent modelo 7890A) acoplado ao Espectrômetro de massas (Agilent, modelo 5975C). A técnica empregada na amostragem foi *Solid Phase Micro Extraction* (SPME), usando uma agulha com fi-

**Tabela 2.** Compostos presentes na amostra tecido celular subcutâneo.

Substância	% (área)	Tempo de eluição (minuto)	Qualidade
tolueno	9,93	4,395	91
hexanal	0,85	5,251	90
1,3 dimetil benzeno	0,32	7,597	93
o-xileno	0,32	7,597	93
p-xileno	0,32	7,597	93
fenol	6,82	13,445	94
limoneno	0,64	15,992	90
dodecano	0,55	27,525	90
decanal	0,54	27,921	90

**Tabela 3.** Compostos presentes na amostra músculo.

Substância	% (área)	Tempo de eluição (minuto)	Qualidade
hexanal	2,97	5,238	91
tetracloroetileno	0,77	5,501	97
heptanal	2,57	9,064	95
fenol	2,48	13,479	95
octanal	6,10	14,581	90
nonanal	13,17	21,092	91
decanal	17,84	27,900	91

bra tripla SUPELCO, absorvedora dos gases: 50/30mm DVB/CAR/PDMS (polydimethylsiloxane), aquecida a 100°C, durante 40 minutos, para liberar os compostos adsorvidos.

Os dados foram tabulados e apresentados de forma qualitativa, não tendo sido realizado nenhum estudo estatístico.

## RESULTADOS

Os resultados obtidos na análise dos componentes de cada amostra estão nas tabelas 1, 2, 3 e 4, sendo, respectivamente, amostra controle do ar ambiente, tecido subcutâneo, músculo e fígado. Nas tabelas estão indicadas as substâncias químicas, a porcentagem de área do pico cromatográfico referente a cada composto, seu tempo de eluição (em minutos), e a qualidade. Este último parâmetro refere-se ao grau de similaridade entre a substância detectada e os compostos existentes no banco de dados do espectrômetro de massas.

Decanal foi encontrado nos três tecidos; as substâncias comuns às fumaças do tecido subcutâneo e músculo foram o hexanal e o fenol; os compostos comuns às fumaças do tecido subcutâneo e fígado foram o tolueno e o limoneno; e o composto comum às fumaças do músculo e do fígado foi o nonanal.

**Tabela 4.** Compostos presentes na amostra fígado.

Substância	% (área)	Tempo de eluição (minuto)	Qualidade
tolueno	21,75	2,906	95
d-limoneno	2,68	15,540	94
nonanal	3,04	20,877	86
decanal	1,43	27,822	86

## DISCUSSÃO

O hidrocarboneto aromático tolueno tem sido encontrado amplamente em fumaça de tecido subcutâneo<sup>3</sup>. Entretanto, não se tinha evidência na literatura de sua presença na fumaça do tecido hepático. Aldeídos também têm sido amplamente citados na literatura como presentes em fumaça de tecido subcutâneo e, conforme demonstrado neste estudo, não são restritos ao mesmo, estando também presentes na fumaça do músculo e fígado, nas formas de hexanal, nonanal e decanal. A presença de d-limoneno não foi relatada em outros estudos feitos com o tecido subcutâneo.

Wenig *et al.*<sup>9</sup> ao avaliar a exposição à fumaça do cauterio em ratos notou que eles ficaram lentificados durante o período de exposição, com retorno ao normal após período livre da exposição. Além disso, estes autores, ao analisarem os pulmões dos ratos verificaram que apresentavam hipertrofia dos vasos, congestão alveolar e alterações enfisematosas. Sustentaram a ideia de que essas alterações eram provenientes da exposição ao benzeno, formaldeído e acroleína, substâncias presentes nas fumaças de tecido subcutâneo, músculo e fígado.

A presença de compostos orgânicos voláteis nesta fumaça, como mencionado por Moot *et al.*<sup>10</sup>, apesar de ser em concentrações baixas, pode, cronicamente, significar os mesmos riscos à saúde de fumantes passivos.

Além disso, duas substâncias identificadas por esse grupo, o cianeto de hidrogênio e o butadieno, estão implicadas como cardiotóxico e carcinógeno, respectivamente. Ainda mostraram que benzeno, butadieno e deceno são substâncias carcinogênicas<sup>10</sup>.

El Ghawabi *et al.*<sup>11</sup> e Chandra *et al.*<sup>12</sup> mostraram que a exposição crônica à pequenas concentrações de hidrocarbonetos – hexanal, heptanal, octanal, nonanal e decanal – causa cefaleia, fraqueza, alterações de tato e olfato, lacrimejamento, salivação, dor abdominal em cólica e instabilidade nervosa. Além disso, Blanc *et al.*<sup>13</sup> mostraram que hidrocarbonetos podem levar à deficiência de vitamina B12 e folato e aumento do hormônio estimulador da tireoide (TSH), levando ao bócio. Laugesen *et al.*<sup>14</sup>, numa revisão, mostraram que, na fumaça de cigarros, o butadieno correspondeu a 45% do risco de câncer, hidrocarbonetos corresponderam a 89% do risco de doença cardiovascular e acroleína (aldeído, tal como os demais encontrados nos três tecidos) correspondeu a 97% do risco de doença pulmonar.

Por fim, com o número crescente de evidências de que a fumaça produzida por eletrocautério quando utilizado em tecidos biológicos, tanto o tecido subcutâneo, músculo ou fígado, é nociva à saúde de seres humanos. Fica evidente a necessidade de reduzir essa exposição mediante aspiração dessa fumaça por meio de dispositivos apropriados ou usar instrumentos cirúrgicos que não geram calor, como alguns tipos de laser.

Por fim, com o número crescente de evidências de que a fumaça produzida por eletrocautério quando utilizado em tecidos biológicos, tanto o tecido subcutâneo, músculo ou fígado, é nociva à saúde de seres humanos. Fica evidente a necessidade de reduzir essa exposição mediante aspiração dessa fumaça por meio de dispositivos apropriados ou usar instrumentos cirúrgicos que não geram calor, como alguns tipos de laser.

## ABSTRACT

**Objective:** to analyze the chemical components of the smoke from electrocautery from coagulating muscle and liver tissues of pigs. **Methods:** we collected smoke produced by electrocautery applied to porcine tissue in previously evacuated bottles., with qualitative and quantitative analysis of the compounds present through the hyphenated technique gas chromatography / mass spectrometry. **Results:** there was a majority of decanal aldehyde in the fumes from the subcutaneous, muscle and liver tissues. Fumes of subcutaneous and muscular tissues also showed the presence of hexanal and phenol. In the fumes of subcutaneous and liver tissues we also found toluene and limonene and, finally, nonanal smoke was present in the muscle and liver tissues. **Conclusion:** there is increasing evidence showing that smoke from electrocautery used in subcutaneous, muscle and liver tissue is harmful to human health. Thus, there is need to reduce exposure to it or wear masks with filters capable of retaining these particles.

**Keywords:** Smoke. Subcutaneous Tissue. Mass Spectrometry. Chromatography, Gas. Aldehydes.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Henrique José Virgili Silveira pela contribuição durante o ato operatório experimental, e aos funcionários do Núcleo de Cirurgia Experimental.

## REFERÊNCIAS

1. Bigony L. Risks associated with exposure to surgical smoke plume: a review of the literature. *AORN J.* 2007;86(6):1013-20.
2. Lewin JM, Brauer JA, Ostad A. Surgical smoke and the dermatologist. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):636-41.
3. Mowbray N, Ansell J, Warren N, Wall P, Torkington J. Is surgical smoke harmful to theater staff? a systematic review. *Surg Endosc.* 2013;27(9):3100-7.
4. Weston R, Stephenson RN, Kutarski PW, Parr NJ. Chemical composition of gases surgeons are exposed to during endoscopic urological resections. *Urology.* 2009;74(5):1152-4.
5. Hill DS, O'Neill JK, Powell RJ, Oliver DW. Surgical smoke – a health hazard in the operating theatre: a study to quantify exposure and a survey of the use of smoke extractor systems in UK plastic surgery units. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(7):911-6.
6. Waldron RP, Copeland GP, Murphy AF. Surgical diathermy: a potential hazard. *Br J Clin Pract.* 1984;38(7-8):283.
7. Weld KJ, Dryer S, Ames CD, Cho K, Hogan C, Lee M, et al. Analysis of surgical smoke produced by various energy-based instruments and effect on laparoscopic visibility. *J Endourol.* 2007;21(3):347-51.
8. Schultz L. An analysis of surgical smoke plume components, capture, and evacuation. *AORN J.* 2014;99(2):289-98.
9. Wenig BL, Stenson KM, Wenig BM, Tracey D. Effects of plume produced by the Nd:YAG laser and electrocautery on the respiratory system. *Lasers Surg Med.* 1993;13(2):242-5.

10. Moot AR, Ledingham KM, Wilson PF, Senthilmohan ST, Lewis DR, Roake J, et al. Composition of volatile organic compounds in diathermy plume as detected by selected ion flow tube mass spectrometry. *ANZ J Surg.* 2007;77(1-2):20-3.
11. El Ghawabi SH, Gaafar MA, El-Saharti AA, Ahmed SH, Malash KK, Fares R. Chronic cyanide exposure: a clinical, radioisotope, and laboratory study. *Br J Ind Med.* 1975;32(3):215-9.
12. Chandra H, Gupta BN, Bhargava SK, Clerk SH, Mahendra PN. Chronic cyanide exposure--a biochemical and industrial hygiene study. *J Anal Toxicol.* 1980;4(4):161-5.
13. Blanc P, Hogan M, Mallin K, Hryhorczuk D, Hessl S, Bernard B. Cyanide intoxication among silver-reclaiming workers. *JAMA.* 1985;253(3):367-71.
14. Laugesen M, Fowles J. Scope for regulation of cigarette smoke toxicity according to brand differences in published toxicant emissions. *N Z Med J.* 2005;118(1213):U1401.

Recebido em: 29/11/2015

Aceito para publicação em: 28/03/2016

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Jefferson Kalil

E-mail: jeffkalil@terra.com.br

# Avaliação preliminar do procedimento videolaparoscópico híbrido para ressecção de tumores gástricos submucosos

## *Preliminary analysis of hybrid laparoscopic procedure for resection of gastric submucosal tumors*

PEDRO HENRIQUE LAMBACH CARON<sup>1</sup>; MARIANA ISMAEL DIAS MARTINS<sup>1</sup>; PEDRO LUIZ BERTEVELLO<sup>1</sup>.

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar a viabilidade, segurança e vantagens da cirurgia minimamente invasiva para ressecção de tumores submucosos gástricos (TUSG). **Métodos:** estudo retrospectivo dos prontuários de pacientes submetidos à ressecção videolaparoscópica assistida por endoscopia digestiva alta para tumores submucosos gástricos (coletados prospectivamente) de 2011 a 2014. Os fatores avaliados foram dados clínicos, abordagem cirúrgica, características clinicopatológicas dos TUSG (tamanho, localização, exame anatomopatológico e imuno-histoquímico), resultados e acompanhamento dos pacientes. **Resultados:** foram avaliados seis pacientes, 50% do sexo masculino, com média de idade 52±18 anos e sintomas comuns de pirose e plenitude gástrica. Todos os pacientes foram submetidos ao procedimento híbrido e sem comprometimento anatômico do órgão. O tempo médio de internação foi 3,5 dias e o tamanho médio dos tumores foi 2,0±0,8cm, cinco deles (83%) no terço proximal do estômago. Os exames anatomopatológicos e imuno-histoquímicos das peças cirúrgicas demonstraram um caso de pâncreas ectópico (17%), um tumor neuroendócrino grau 2 (17%), um lipoma (17%), um GIST (17%) e dois leiomiomas (32%). Não houve episódios de ruptura do tumor nem complicações intraoperatórias e nenhuma conversão para cirurgia aberta. Durante o período de acompanhamento pós-operatório nenhum dos pacientes apresentou recidiva, metástase, fístula ou estenose. **Conclusão:** os resultados obtidos mostraram que a ressecção laparoscópica assistida por endoscopia é viável e segura para pacientes com TUSG. A endoscopia mostrou-se fundamental na localização das lesões e suporte intraoperatório, principalmente na tentativa de preservar a cárdia e o piloro durante a cirurgia.

**Descritores:** Procedimentos Cirúrgicos Operatórios. Cirurgia Videassistida. Leiomioma.

### INTRODUÇÃO

As lesões subepiteliais gástricas são achados comuns durante endoscopia digestiva alta de rotina, normalmente identificadas como massa, protuberância ou impressão coberta por mucosa normal. A incidência real destas lesões é difícil de estimar, podendo ser encontrada em até 0,4% da população<sup>1,2</sup>. Exibem um amplo espectro macroscópico, podem ser benignos ou malignos e os tumores estromais gastrointestinais (GIST) são o tipo mais comum. Atualmente, está indicada a realização de ultrassonografia endoscópica com punção aspirática por agulha fina (PAAF) para o diagnóstico dos tumores gástricos submucosos<sup>1,2</sup>.

A excisão local com margens cirúrgicas adequadas é indicada na maioria dos casos de tumores gástricos submucosos (TUGS)<sup>2</sup>. Dependendo de suas características, podem ser ressecados por via endoscópica, por via laparoscópica<sup>3</sup> ou através de procedimento híbrido. A técnica de ressecção laparoscópica foi aplicada pela primeira vez por Ohgami *et al.*, em 1999<sup>4</sup>. Contudo, a utilização do méto-

do laparoscópico pode apresentar limitações metodológicas para ressecção, como por exemplo, o tamanho da lesão<sup>1-3</sup>. A endoscopia digestiva alta no intraoperatório ajuda na localização do tumor e avalia com segurança a ressecção cirúrgica. Desta forma, a ressecção laparoscópica assistida por endoscopia digestiva alta é indicada para a remoção de TUGS (leiomiomas, lipomas e schwannomas), pólipos de base larga, degeneração tumoral epitelial gástrica (hiperplasia atípica moderada ou grave), pâncreas ectópico, lesões com baixo potencial de malignidade (tumor carcinóide e GIST), e de alguns casos de carcinoma gástrico precoce<sup>3,5</sup>.

Diante do exposto e da literatura escassa, o objetivo deste estudo foi avaliar a viabilidade, segurança e vantagens da aplicação de método híbrido para ressecção de tumores submucosos gástricos em um serviço especializado.

### MÉTODOS

Estudo descritivo em que foram analisados os prontuários hospitalares de seis pacientes submetidos à

1. Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – Pro Gastro, São Paulo, SP, Brasil.

ressecção videolaparoscópica assistida por endoscopia digestiva alta para tumores submucosos gástricos, de março de 2011 a maio de 2014, pela equipe de gastrocirurgia (ProGastro) na Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo.

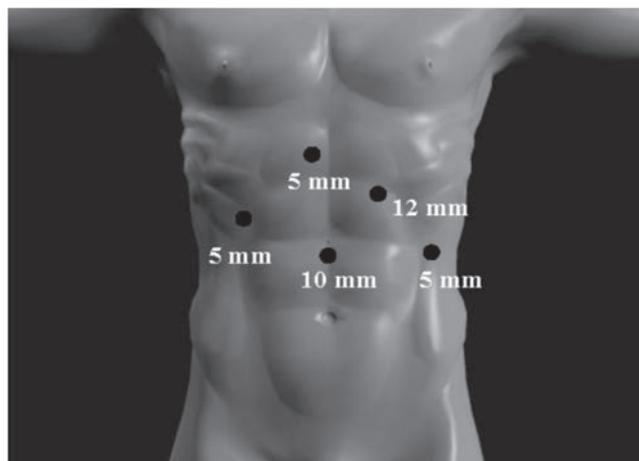
Todos os pacientes foram submetidos à endoscopia digestiva alta com biópsia, ultrassonografia de abdome total e/ou tomografia computadorizada, exames laboratoriais (incluindo marcadores tumorais) e ultrassonografia endoscópica em casos selecionados.

Foram analisadas características demográficas e clínicas pré-operatórias (sexo, idade e duração do procedimento operatório e os dados pós-operatórios incluíram possíveis complicações cirúrgicas e tempo de internação. As características clinicopatológicas dos TUGS ressecados que foram estudadas incluíram tamanho, localização, análise histopatológica e imuno-histoquímica (Tabela 1).

Quanto ao procedimento cirúrgico, os pacientes foram colocados em decúbito dorsal horizontal sob anestesia geral, de acordo com a Técnica Americana (TA)<sup>6</sup>, estando o cirurgião posicionado à direita do paciente. Os monitores de vídeo foram colocados lateralmente aos ombros do paciente. A cavidade abdominal é acessada com punção por agulha de Veress para confecção do pneumoperitônio e passagem de trocar de óptica (10mm) na linha média, aproximadamente 10 a 12 cm do apêndice xifoide. Quatro trocarter adicionais (três de 5mm e um com 12mm de diâmetro) foram inseridos conforme esquematizado na figura 1, sob visão direta de um laparoscópio rígido de 30°.

A endoscopia digestiva alta intraoperatória foi realizada para definir a localização da lesão, determinar a técnica mais apropriada para a ressecção, avaliar as margens de ressecção e a integridade das linhas de sutura após a ressecção. As lesões não foram manipuladas diretamente com instrumentos laparoscópicos para evitar o risco de ruptura do tumor.

Com o paciente anestesiado, o endoscópio é introduzido através da orofaringe. A mucosa do esôfago e estômago era avaliada com cuidado para não insuflar demasiadamente o estômago. A localização do tumor submucoso gástrico era confirmada, todos os líquidos e gás retirados da câmara gástrica e o endoscópio retraído através da cárdia para permanecer no esôfago.



**Figura 1.** Esquema de inserção dos trocarter para realização da ressecção laparoscópica de tumores submucosos gástricos após confecção do pneumoperitônio.

Os tumores localizados na parede anterior do estômago foram ressecados após localização endoscópica dos pontos cardinais da lesão para definir a ressecção com margem de segurança. Os tumores foram ressecados com tesoura de coagulação ultrassônica. A gastrotomia é fechada com sutura contínua de fio multifilamentar absorvível em dois planos, quando nova endoscopia era realizada para assegurar a ressecção completa da lesão e proceder à manobra de hiperinsuflação para descartar extravasamento e revisão hemostática da linha de sutura. Os espécimes ressecados eram acondicionados em saco de recuperação endoscópico e retirados da cavidade abdominal. Os tumores da parede posterior do estômago foram ressecados após a liberação da curvatura gástrica mais próxima do tumor para sua exposição, utilizando a tesoura de coagulação ultrassônica. A seguir, a parede posterior era exposta e o tumor retirado através de técnica semelhante à descrita para as lesões anteriores.

A técnica transgástrica foi utilizada em um caso do nosso estudo, com gastrotomia da parede anterior e ressecção da lesão da parede posterior com eletrocautério e tesoura coaguladora ultrassônica. Posteriormente foi realizado fechamento da gastrotomia da parede anterior com sutura contínua de fio multifilamentar absorvível.

Um dos pacientes que apresentava tumor na grande curvatura gástrica, após liberação do grande omento, teve sua lesão ressecada com grameador laparoscópico.

No primeiro dia de pós-operatório era instituída dieta líquida fracionada com progressão da alimentação

até aceitação de dieta regular, quando era dada alta hospitalar. As visitas ambulatoriais de rotina eram instauradas com 10 e 30 dias de pós-operatório. A endoscopia digestiva alta era realizada aproximadamente seis meses e um ano de pós-operatório e repetida anualmente por dois anos. Acompanhamento com exames de imagem,

como tomografia computadorizada de tórax ou abdome, ressonância magnética de tórax ou abdome e *pet scan*® eram solicitados se encontrada alguma anormalidade. O seguimento dos pacientes variou de seis meses a um ano.

Foi realizada a estatística descritiva e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do

**Tabela 1.** Características clínico-patológicas pré-operatórias dos tumores submucosos gástricos submetidos a endoscopia digestiva alta (EDA) e/ou endoscopia (ECO-EDA) com biópsia por punção aspirativa com agulha fina (PAAF).

SEXO/IDADE (anos)	EDA* PRE-OPERATORIA	LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	ECO ENDOSCOPIA	BIÓPSIA
Feminino/ 61	Tumor subepitelial com aspecto estromal	Fundo gástrico	Não	Não
Feminino/ 31	Gastrite, lesão subepitelial ,2cm	Subcárdica	Lesão móvel na região cárdica na camada muscular (leiomioma? GIST?). Lesão hipocócica, regular e heterogênea, 1,7x1,5cm.	Leiomioma (neoplasia mesenquimal). Atividade mitótica não detectada, necrose não detectada, leve pleomorfismo
Masculino/50	Lesão elevada, lobulada, recoberta por mucosa íntegra, medindo 3cm, que se projeta a partir da cárdica para pequena curvatura(GIST?).	Cárdica	Lesão subepitelial na camada muscular própria compatível com leiomioma	Neoplasia mesenquimal de baixo grau (leiomioma). Estruturas irregulares: 3,5x2,7x1,8cm e 5,3x0,3x3,0cm
Feminino/85	Lesão elevada em grande curvatura de ± 2cm	Grande curvatura	Não	Não
Masculino/31	Lesão elevada de corpo gástrico 1,3cm em corpo proximal em pequena curvatura, não foi feita biópsia	Parede posterior gástrica	Lesão elevada na parede posterior gástrica distando 5cm da TEG**, de superfície lisa, hiperemica, com discreta depressão apical, de consistência firme, com irregularidade dos vasos submucosos de 1,3cm.	Biópsia da lesão em TEG, neoplasia/tumor neuroendócrino grau 2 histológico em mucosa de padrão cárdica
Masculino/58	Lesão subepitelial lisa de aproximadamente 12mm na face posterior do antro medial. Acanthose glicogênica do esôfago.	Antro gástrico	Lesão submucosa 1,3cm	Não

\* EDA - Endoscopia digestiva alta; \*\* TEG - Transição esofagogástrica.

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo com o parecer nº-1035/2014 com consentimento informado dos participantes.

## RESULTADOS

Foram analisados os dados dos seis pacientes da amostra que se submeteram à ressecção videolaparoscópica assistida por endoscopia digestiva alta de tumores submucosos gástricos, no período de março de 2011 a maio de 2014. Destes pacientes, três eram do sexo masculino e três do sexo feminino. A média de idade foi  $52 \pm 18$  anos (variando de 31 a 85 anos). Os sintomas mais comuns entre os pacientes foram pirose, azia e plenitude gástrica. Todos os pacientes foram submetidos à EDA pré-operatória com a realização de bióp-

sia macroscópica. Dentre estes, quatro pacientes foram submetidos ao ECO-endoscopia com punção aspirativa com agulha fina (Tabela 1).

O tempo médio de cirurgia foi  $181 \pm 41$  minutos (variando de 145 a 250 minutos). Além da ressecção em cunha laparoscópica, um paciente também foi submetido à hernioplastia inguinal direita videolaparoscópica, sendo esta a cirurgia que durou mais tempo (250 minutos).

O tempo médio de internação foi 3,5 dias, variando de três a quatro dias.

O tamanho médio dos tumores foi  $2,0 \pm 0,8$  cm (variando de 1,0 a 3,4 cm) e cinco deles (83,33%) situavam-se no terço proximal do estômago. A localização dos tumores foi a seguinte: dois no cárdia, dois no fundo gástrico, um no corpo e um no antro. Os tumores da cárdia estavam localizados na parede anterior do estômago,

**Tabela 2.** Características clínico-patológicas dos tumores submucosos gástricos ressecados (tamanho, localização, exame anatomopatológico e imuno-histoquímico)

Paciente	Tamanho	Localização	Anatomopatológico	Imuno-histoquímica
Feminino/61 anos	1,0cm	Fundo gástrico	Pâncreas Ectópico Ausência de neoplasia	_____
Feminino/31 anos	1,5cm	Cárdia / Parede anterior	Leiomioma Ausência de necrose tumoral, atipia celular ou mitoses	Leiomioma Vimentina + / Actina + / Desmina + / Ki 67 + em menos de 1% / HHF-35 +
Masculino/50 anos	3,0cm	Cárdia / Parede anterior / Pequena curvatura	Leiomioma Ausência de necrose tumoral, atipia celular ou mitoses	Leiomioma Actina difusamente + / Desmina difusa / Ki 67 + em menos de 1%
Feminino/85 anos	3,4cm	Fundo gástrico / Grande curvatura	Tumor estromal (GIST) Necrose presente (3%) Atividade mitótica: 04/10 CGA	GIST CD-117 + / c-kit + / CD-34 +
Masculino/31 anos	1,3cm	Corpo alto / Parede posterior / Pequena curvatura	Tumor neuroendócrino grau 2 (NET G2) Atividade mitótica: 01/10 CGA	NETG2 CK 8/CK 18 + / cromogranina + / sinaptofisina + / CD 56 + / Ki 67 + (3-5% das células neoplásicas) / somatostatina - / glucagon - / serotonina - / insulina - / gastrina -
Masculino/58 anos	2,0cm	Antro / Parede posterior	Lipoma	_____

sendo um deles próximo à pequena curvatura gástrica. Dos tumores do fundo gástrico, um estava localizado na grande curvatura. O tumor de corpo alto estava localizado na parede posterior e próximo à pequena curvatura gástrica. E o tumor de antro estava localizado na parede posterior do estômago.

No estudo anatomopatológico pré-operatório, obtivemos os seguintes resultados: um caso de lesão endoscópica sugestiva de GIST (1,7x1,5 cm) e PAAF sugerindo leiomioma; um caso de lesão 3,5x2,7 cm sugestiva de leiomioma; um caso de lesão 1,3cm com PAAF suspeita de tumor neuroendócrino; um caso de lesão 1,2cm com PAAF inconclusivo. Em dois casos não foram realizados PAAF, em um destes, o aspecto endoscópico era de tumor estromal de 1,2cm e o outro, com lesão de 2cm em fundo gástrico, apresentou problemas técnicos para a realização da biópsia na eco-endoscopia.

No estudo anatomopatológico pós-ressecção, obtivemos os seguintes resultados: um pâncreas ectópico, dois leiomiomas, um GIST, um tumor neuroendócrino grau 2 e um lipoma. Este, operado devido à suspeita endoscópica pré-operatória de GIST. Um leiomioma apresentou à análise imuno-histoquímica: Vimentina (+); Actina (+); Desmina (+); Ki 67 (+) em menos de 1% e HHF-35 (+). O outro leiomioma teve como resultado: Actina difusamente (+); Desmina difusa e Ki 67 (+) em menos de 1%. A análise imuno-histoquímica do GIST demonstrou: CD-117 (+); c-kit (+) e CD-34 (+). Já o tumor neuroendócrino grau 2 (NET G2) teve como resultado: CK 8/CK 18 (+); cromogranina (+); sinaptofisina (+); CD 56 (+); Ki 67 (+) (3-5% das células neoplásicas); somatostatina (-); glucagon (-); serotonina (-); insulina (-) e gastrina (-) (Tabela 2).

Não houve episódios de ruptura do tumor, complicações intraoperatórias, e nenhuma conversão para cirurgia aberta. Nenhum deles apresentou complicações pós-operatórias imediatas ou tardias.

## DISCUSSÃO

As técnicas cirúrgicas videolaparoscópicas e endoscópicas têm evoluído e gerado bons resultados no tratamento de doenças gastrointestinais benignas e malignas. Até a presente data, apenas relatos de casos têm sido publicados sobre a aplicação de uma abordagem

laparoendoscópica para ressecção de (TUSG)<sup>7</sup>, por isso, a relevância deste estudo.

Os TUSG são lesões raras que vêm sendo diagnosticadas com maior frequência em virtude da facilidade e da conscientização da importância do exame endoscópico de rotina. Normalmente são observados como massa, protuberância, ou impressão coberta por mucosa normal. A taxa de incidência real destas lesões é difícil de estimar, podendo ser encontrada em até 0,4% da população<sup>1,8,9</sup>.

Com relação à localização em 83,3% dos casos, os TUSG se encontravam no estômago proximal corroborando a literatura que refere que dois terços destes tumores localizam-se nesta região<sup>10</sup>. Em 59,1% dos pacientes, os tumores estavam localizados no fundo e a ressecção próxima à cárdia poderia resultar em sintomas de refluxo gastroesofágico<sup>9,11,12</sup>.

Outro ponto de discussão levado em consideração é que os tumores localizados no terço médio do estômago podem ser facilmente tratados por videolaparoscopia, já tumores nos terços proximal e distal do estômago, na proximidade da cárdia e piloro, apresentam risco aumentado de estenose pós-ressecção. Assim, alguns autores recomendam cirurgia aberta para estas localizações. Recentemente, para evitar deformidade ou estenose destas áreas, várias técnicas minimamente invasivas com preservação do órgão estão sendo desenvolvidas<sup>1,7,11,13</sup>.

Quanto ao tempo de internação, o estudo de De Vogelaere *et al.*<sup>14</sup> relata que para o grupo laparoscópico foi sete dias, em comparação com 14 dias para o grupo aberto<sup>4</sup>. Em nosso estudo, o tempo de internação dos nossos pacientes foi, em média, de 3,5 dias, ficando abaixo da média dos estudos encontrados<sup>7,14,15</sup>. Outros trabalhos demonstram ainda menor incidência de dor pós-operatória, tamanho da ferida menor, retorno precoce da função intestinal com a retomada no início da dieta e menor tempo de internação pós-operatória<sup>15,16</sup>.

Em nossa casuística, a abordagem de um tumor estromal (GIST), seguiu a estratégia principal de alcançar uma ressecção anatômica ou não anatômica com margens livres de tumor. Esta característica única tem permitido papel mais amplo de técnicas minimamente invasivas, especialmente a gastrectomia laparoscópica em cunha, e foi concordante com outros estudos referentes ao tratamento do GIST.<sup>2,4,8-11,14,17</sup>. Também com relação á

idade do nosso paciente, vários estudos descrevem que a maioria dos pacientes portadores de GIST gástrico estão em sua sexta ou sétima década de vida, com apenas 10% dos pacientes com menos de 40 anos de idade<sup>12,14,15</sup>. De acordo com a classificação publicada por Fletcher *et al.*<sup>18</sup>, o GIST apresentado no trabalho foi considerado como de baixo risco e não necessitou de terapia adjuvante. As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network*<sup>19</sup>, antes de 2007, não recomendavam a cirurgia laparoscópica para ressecção do GIST, com exceção de tumores menores do que 2cm de diâmetro e com um baixo risco de ruptura<sup>9</sup>. Embora o tumor avaliado neste estudo seja maior do que 2cm de diâmetro, optou-se por ressecção laparoscópica, e confirmou-se a não violação da cápsula, o que nos permite reforçar a indicação laparoscópica, independentemente do tamanho do tumor. Este resultado indica que o desempenho das técnicas laparoscópicas e

endoscópicas por operadores qualificados, sem contato com o tumor durante a cirurgia e o uso de um saco de recuperação da amostra são fatores essenciais para bons resultados cirúrgicos. Assim, como no estudo de Novitsky *et al.*<sup>20</sup>, foi preservada margem cirúrgica de 1 a 2 cm. Os nossos resultados convergem com os do autor, que demonstraram oferecer abordagem curativa para todos os GIST, mesmo que sejam de maior risco e com diâmetro acima de 5cm.

Concluindo, neste estudo demonstrou-se a viabilidade e resultados cirúrgicos satisfatórios após a ressecção laparoscópica assistida por endoscopia digestiva alta para lesões gástricas benignas e GIST. A endoscopia foi importante para localizar o tumor e avaliar a ressecção. A técnica híbrida proposta, por conseguinte, mostrou ser um procedimento alternativo de ressecção gástrica em cunha com mínima deformidade do estômago.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the feasibility, safety and benefits of minimally invasive surgery for resection of gastric submucosal tumor (GSMT).

**Methods:** we conducted a retrospective study of medical records of patients undergoing endoscopy-assisted laparoscopic resection of gastric submucosal tumors (prospectively collected) from 2011 to 2014. We evaluated clinical data, surgical approach, clinicopathological characteristics of the GSMT (size, location, histopathological and immunohistochemical exams), outcome and patients follow-up. **Results:** we evaluated six patients, 50% male, mean age 52±18 years and common symptoms of heartburn and gastric fullness. All patients underwent hybrid procedure without anatomical impairment of the organ. The average length of stay was 3.5 days and the average size of the tumors was 2.0±0.8cm, five of them (83%) in the proximal third of the stomach. The surgical specimens pathological and immunohistochemistry examination revealed one case of ectopic pancreas (17%), one grade 2 neuroendocrine tumor (17%), one lipoma (17%), one GIST (17%) and two leiomyomas (32%). There were no episodes of tumor rupture or intraoperative complications and no conversion to open surgery. During the postoperative follow-up period, none of the patients had recurrence, metastasis, fistula or stenosis. **Conclusion:** the results showed that endoscopy-assisted laparoscopic resection is feasible and safe for patients with GSMT. Endoscopy proved to be essential in the location of lesions and as intraoperative support, especially when attempting to preserve the pylorus and cardia during surgery.

**Keywords:** Surgical Procedures, Operative. Video-Assisted Surgery. Leiomyoma.

## REFERÊNCIAS

1. Jeong IH, Kim JH, Lee SR, Kim JH, Hwang JC, Shin SJ, et al. Minimally invasive treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic and endoscopic approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012;22(3):244-50.
2. Sexton JA, Pierce RA, Halpin VJ, Eagon JC, Hawkins WG, Linehan DC, et al. Laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc.* 2008;22(12):2583-7.
3. Wilhelm D, von Delius S, Burian M, Schneider A, Frimberger E, Meining A, et al. Simultaneous use of laparoscopy and endoscopy for minimally invasive resection of gastric subepithelial masses – analysis of 93 interventions. *World J Surg.* 2008;32(6):1021-8.
4. Linhares E, Gonçalves R, Valadão M, Vilhena B, Herchenhorn D, Romano S, et al. Gastrointestinal stromal tumor: analysis of 146 cases of the center of reference of National Cancer Institute – INCA. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(6):398-406.

5. Catena F, Di Battista M, Fusaroli P, Ansaloni L, Di Scioscio V, Santini D, et al. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(3):561-8.
  6. Creuz O, Sorbello AA, Buzaid Neto A. Colectistectomia vídeo-laparoscópica: técnica cirúrgica. In: Creuz O, editor. *Manual de cirurgia vídeo-endoscópica.* Rio de Janeiro: Revinter; 1993. p. 135-50.
  7. Barajas-Gamboa JS, Acosta G, Savides TJ, Sicklick JK, Fehmi SM, Coker AM, et al. Laparo-endoscopic transgastric resection of gastric submucosal tumors. *Surg Endosc.* 2015;29(8):2149-57.
  8. Vecchio R, Marchese S, Amore FF, La Corte F, Ferla F, Spataro L, et al. Laparoscopic-endoscopic rendez-vous resection of iuxta-cardial gastric GIST. *G Chir.* 2013;34(5-6):145-8.
  9. Tsujimoto H, Yaguchi Y, Kumano I, Takahata R, Ono S, Hase K. Successful gastric submucosal tumor resection using laparoscopic and endoscopic cooperative surgery. *World J Surg.* 2012;36(2):327-30.
  10. Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, et al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc.* 2008;22(7):1729-35.
  11. Kang WM, Yu JC, Ma ZQ, Zhao ZR, Meng QB, Ye X. Laparoscopic-endoscopic cooperative surgery for gastric submucosal tumors. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34): 5720-6.
  12. Kim KH, Kim MC, Jung GJ, Kim SJ, Jang JS, Kwon HC. Long term survival results for gastric GIST: is laparoscopic surgery for large gastric GIST feasible? *World J Surg Oncol.* 2012;10:230.
  13. Dong HY, Wang YL, Li J, Pang QP, Li GD, Jia XY. New-style laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastric stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2013;19(16):2550-4.
  14. De Vogelaere K, Hoorens A, Haentjens P, Delvaux G. Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc.* 2013;27(5):1546-54.
  15. Campos Jr E, Borim AA, Parra FG, Luz GRL; Alvarenga VSF, Gonçalves SP. Lipoma submucoso gástrico: relato de um caso. *Arq ciênc saúde.* 2013;20(1) 27-9.
  16. Waseda Y, Doyama H, Inaki N, Nakanishi H, Yoshida N, Tsuji S, et al. Does laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastric submucosal tumors preserve residual gastric motility? Results of a retrospective single-center study. *PLoS One.* 2014;9(6):e101337.
  17. Lee CM, Kim HH. Minimally invasive surgery for submucosal (subepithelial) tumors of the stomach. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):13035-43.
  18. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasotta J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-65.
  19. Wood EH. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *J Med Libr Assoc.* 2004;92(3):382-3.
  20. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg.* 2006;243(6):738-45; discussion 745-7.
- Recebido em: 25/10/2015  
Aceito para publicação em: 18/03/2016  
Conflito de interesse: nenhum.  
Fonte de financiamento: nenhuma.
- Endereço para correspondência:**  
Pedro Henrique Lambach Caron  
E-mail: pedrocaron29@hotmail.com

# Inclusão do duodeno no trânsito alimentar para prevenção ou correção de deficiências nutricionais resultantes da derivação gástrica em Y de Roux no tratamento da obesidade

## Duodenum inclusion in alimentary transit for preventing or correcting nutritional deficiencies resulting from Roux-en-y gastric bypass in obesity treatment

REGINALDO CENEVIVA, ECBC-SP<sup>1</sup>

### RESUMO

Complicações nutricionais e metabólicas podem se desenvolver após a derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) quando há uma resposta exagerada às mudanças anatômicas e funcionais ou quando há suplementação nutricional inadequada. A desnutrição grave é rara, mas deficiências de vitamina B12, ferro, cálcio e tiamina, doença óssea metabólica e cálculos biliares são comuns após a DGYR. Dessas deficiências mencionadas, a de vitamina B12, de ferro, de cálcio e também a colelitíase, são causadas, ao menos parcialmente, pela exclusão do duodeno e jejuno proximal. Um novo procedimento com a manutenção do duodeno e do jejuno proximal no trânsito gastrointestinal, mediante interposição de alça jejunal, foi idealizado como operação primária para prevenir essas deficiências ou como cirurgia corretiva de desnutrição grave após DGYR com falha na resposta a exaustivas tentativas de tratamento conservador.

**Descritores:** Obesidade Mórbida. Derivação Gástrica. Anastomose em-Y de Roux. Desnutrição. Cirurgia de Revisão.

### INTRODUÇÃO

A derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) é a técnica mais aceita universalmente para o tratamento cirúrgico da obesidade mórbida, com perda de peso significativa e frequente resolução das comorbidades na maioria dos pacientes.

As alterações anatômicas que são impostas pela DGYR levam à redução dramática da quantidade de nutrientes disponíveis para os pacientes. Complicações nutricionais e metabólicas podem se desenvolver quando há uma resposta exagerada às alterações anatômicas e funcionais ou quando há suplementação nutricional inadequada.

Na DGYR o volume do estômago é reduzido; o cirurgião cria uma bolsa gástrica proximal com capacidade para 30 a 50 ml, anastomosada a uma alça jejunal de cerca de 70 a 100 cm, com reconstrução do trânsito em Y de Roux mediante jejunojejunostomia a 50-70cm do ângulo de Treitz. A exclusão do estômago distal, duodeno e jejuno proximal causa uma marcada redução da capacidade absorptiva de nutrientes, eletrólitos e sais biliares<sup>1</sup>, podendo, também, haver prejuízo da circulação êntero-hepática dos sais biliares.

Complicações como desnutrição grave (4,7%)<sup>2</sup>, hipoalbuminemia (5,3%)<sup>3</sup> má-absorção de gorduras, deficiência de folato e de vitaminas lipossolúveis são pouco frequentes; deficiência de vitamina B12 (mais de 30%)<sup>1</sup>, de ferro (20 a 49%)<sup>1</sup>, de cálcio (16,7%)<sup>4</sup> e de tiamina, doença óssea metabólica e colelitíase (50%)<sup>1</sup> são comuns após DGYR. A fisiopatologia dessas deficiências na DGYR está relacionada à ingestão reduzida de nutrientes, diminuição de ácido, pepsina e fator intrínseco pela redução do estômago e pela exclusão do meio ácido do estômago e da superfície absorptiva do duodeno e do jejuno proximal.

Dessas deficiências citadas após a DGYR, as de vitamina B12, ferro e cálcio, e também a colelitíase, têm como causa, ao menos em parte, a exclusão do duodeno e da porção proximal do jejuno.

Por outro lado, há pesquisas que apontam excelentes resultados do tratamento de deficiências nutricionais graves após gastrectomia ampla pela conversão da reconstrução à Billroth II para Henley, com reintrodução do duodeno no trânsito alimentar através de interposição de alça jejunal entre o coto gástrico e o duodeno<sup>5</sup>.

O interesse em prevenir ou minimizar essas complicações pós-operatórias justifica a tentativa de mo-

1. Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

dificar a técnica de DGYR mediante a manutenção do duodeno e jejuno proximal no trânsito alimentar.

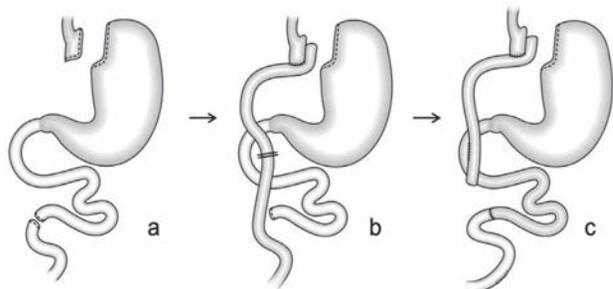
## PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

O procedimento cirúrgico é feito de acordo com as ilustrações esquemáticas da técnica idealizada pelo autor (Figuras 1 e 2).

A operação primária segue os passos técnicos da DGYR (Figura 1a) excetuando-se a reconstrução do trânsito alimentar: após a anastomose gastrojejunal a alça de jejuno, levada ao andar supramesocólico e seccionada a aproximadamente 25 a 30 cm da anastomose gastrojejunal (Figura 1b), é anastomosada laterolateralmente à segunda porção do duodeno, complementando-se a reconstrução do trânsito com anastomose jejunojejunal inframesocólica termino-terminal (Figura 1c) ou, de preferência, laterolateral.

A alça jejunal interposta entre estômago e duodeno de 20 a 30 cm é tão efetiva quanto a derivação em Y de Roux em promover a redução do refluxo enterogástrico<sup>6</sup>.

A inclusão do duodeno no trânsito alimentar pode também ser utilizada como cirurgia corretiva em pacientes que apresentam grave desnutrição proteico-



**Figura 1** - Derivação gástrica em Y de Roux modificada pela inclusão do duodeno e do jejuno proximal no trânsito alimentar como cirurgia primária. a - confecção da bolsa gástrica e secção do jejuno a 70cm do ângulo de Treitz; b - anastomose gastrojejunal e secção da alça alimentar a 20 a 30 cm da gastrojejunostomia; c - reconstrução do trânsito com anastomoses jejunoduodenal laterolateral e jejunojejunal termino-terminal.

## ABSTRACT

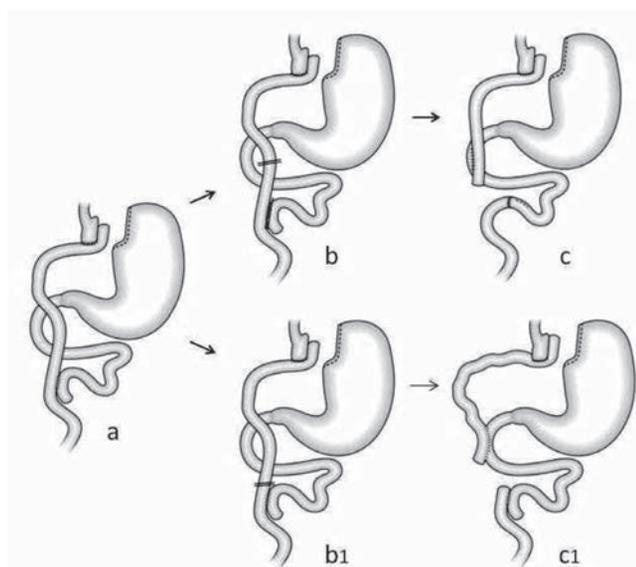
Nutritional and metabolic complications can develop after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) when there is an exaggerated response to the anatomical and functional changes or when there is inadequate nutritional supplementation. Severe malnutrition is rare, but deficiencies of vitamin B12, iron, calcium and thiamin, metabolic bone disease and gallstones are common after RYGB. Shortage of vitamin B12, iron, calcium and also cholelithiasis are caused at least partially by excluding the duodenum and proximal jejunum from food transit. We designed a new procedure, with the maintenance of the duodenum and proximal jejunum in the gastrointestinal transit through interposition of jejunal loop, as a primary operation to prevent such deficiencies or as corrective surgery for severe malnutrition after RYGB with failure in responding to conservative treatment.

**Keywords:** Obesity, Morbid. Gastric Bypass. Anastomosis, Roux-en-Y. Malnutrition. Second-Look Surgery.

lórica não solucionada por tentativas exaustivas de tratamento conservador e pode ser feita mediante opção entre duas técnicas (Figura 2).

A primeira técnica envolve duas secções e duas anastomoses (Figuras 2b e 2c) e a segunda apenas uma secção e uma anastomose (Figuras 2b1 e 2c1), mas a primeira, com alça jejunal interposta curta, deve ser a escolhida quando a alça alimentar da DGYR original (Figura 2a) for exuberante, favorecendo angulações.

Os resultados da evolução clínica e de aspectos nutricionais e metabólicos de pacientes submetidos a essa técnica como cirurgia primária ou corretiva de desnutrição proteicoalébrica grave com falha do tratamento conservador foram satisfatórios e, oportunamente, serão objeto de publicação.



**Figura 2** - Inclusão do duodeno e do jejuno proximal no trânsito alimentar com interposição de alça jejunal como cirurgia corretiva após derivação gástrica em Y de Roux. a - derivação gástrica em Y de Roux; b - secção por grampeamento da alça alimentar a 20 a 30 cm da anastomose gastrojejunal e da alça biliopancreática junto à anastomose jejunojejunal; c - reconstrução do trânsito com anastomoses jejunoduodenal e jejunojejunal; b1 - secção por grampeamento da alça alimentar junto à anastomose jejunojejunal; c1 - reconstrução do trânsito com anastomose jejunoduodenal.

## **REFERÊNCIAS**

1. Malinowski SS. Nutritional and metabolic complications of bariatric surgery. *Am J Med Sci.* 2006;331(4):219-25.
2. Faintuch J, Matsuda M, Cruz ME, Silva MM, Teivelis M, Garrido AB Jr, et al. Severe protein-calorie malnutrition after bariatric procedures. *Obes Surg.* 2004;14(2):175-81.
3. Dalcanale L, Oliveira CP, Faintuch J, Nogueira MA, Rondó P, Lima VM, et al. Long-term nutritional outcome after gastric bypass. *Obes Surg.* 2010;20(2):181-7.
4. Bavaresco M, Paganini S, Lima TP, Salgado W Jr, Ceneviva R, Dos Santos JE, et al. Nutritional course of patients submitted to bariatric surgery. *Obes Surg.* 2010;20(6):716-21.
5. Ramus NI, Williamson RC, Johnston D. The use of jejunal interposition for intractable symptoms complicating peptic ulcer surgery. *Br J Surg.* 1982;69(5):265-8.
6. Sousa JE, Troncon LE, Andrade JI, Ceneviva R. Comparison between Henley jejunal interposition and Roux-en-Y anastomosis as concerns enterogastric biliary reflux levels. *Ann Surg.* 1988;208(5):597-600.

Recebido em: 07/11/2015

Aceito para publicação em: 08/03/2016

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

### **Endereço para correspondência:**

Reginaldo Ceneviva

E-Mail: rceneviv@gmail.com