

# CBC



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

Orgão Oficial



COLÉGIO BRASILEIRO  
DE CIRURGIÕES



Sociedade Brasileira de  
Hérnia e Parede Abdominal

Volume 43 • Nº 1  
Janeiro/ Fevereiro 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(1)

---

## EDITORIAL

---

A Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões  
*The Journal of the Brazilian College of Surgeons*  
Guilherme Pinto Bravo Neto .....

001

## ARTIGOS ORIGINAIS

---

Comparação entre colecistectomia eletiva aberta e laparoscópica em idosos, em um hospital escola  
*Comparison between open and laparoscopic elective cholecystectomy in elderly, in a teaching hospital*  
Cássio Padilha Rubert; Roberta Alves Higa; Fabiano Vilas Boas Farias .....

002

Cinquenta pancreatectomias consecutivas sem mortalidade  
*Fifty consecutive pancreatectomies without mortality*

Enio Campos Amico; Élio José Silveira da Silva Barreto; José Roberto Alves; Samir Assi João; Priscila Luana Franco Costa Guimarães;  
Joafran Alexandre Costa de Medeiros .....

006

Retenção inadvertida de corpos estranhos após intervenções cirúrgicas. Análise de 4547 casos  
*Unintentionally retained foreign bodies after surgical procedures. Analysis of 4547 cases*

Dário Vianna Birolini; Samir Rasslan; Edivaldo Massazo Utiyama .....

012

Avaliação do uso do extrato bruto de *Euphorbia tirucalli* na inibição do tumor ascítico de ehrlich  
*Use of raw Euphorbia tirucalli extract for inhibition of ascitic Ehrlich tumor*

Orlando José dos Santos; Euler Nicolau Savaia Filho; Flávia Raquel Fernandes do Nascimento; Francisco Cardoso Silva Júnior; Eder  
Magalhães Silva Fialho; Rayan Haquim Pinheiro Santos; Rennan Abud Pinheiro Santos; Izabel Cristina Portela Bogéa Serra .....

018

Avaliação epidemiológica de vítimas de trauma hepático submetidas a tratamento cirúrgico  
*Epidemiological evaluation of hepatic trauma victims undergoing surgery*

Mitre Kalil; Isaac Massaud Amim Amaral .....

022

Hiperplasia miointimal na artéria ilíaca em coelhos submetidos à angioplastia e tratados com *Moringa oleifera*  
*Iliac artery myointimal hyperplasia in rabbits submitted to angioplasty and treated with Moringa oleifera*

Jânio Cipriano Rolim; Manoel Ricardo Sena Nogueira; Paulo Roberto da Silva Lima; Francisco Chavier Vieira Bandeira;  
Mizael Armando Abrantes Pordeus; Aldemar Araújo Castro; Guilherme Benjamin Pitta; Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz;  
Adamastor Humberto Pereira .....

028

O papel da expressão imunoistoquímica do P16<sup>INK4a</sup> e do P53 na predição da recorrência da nic-ag após tratamento por conização  
*The role of P16<sup>INK4a</sup> and P53 immunostaining in predicting recurrence of HG-CIN after conization treatment*

Fernanda Villar Fonseca; Flávio Daniel S. Tomasich; Juliana Elizabeth Jung; Carlos Afonso Maestri;  
Newton Sérgio de Carvalho .....

035

Sobrevida pós exenteração de órbita em hospital de referência  
*Survival following orbital exenteration at a tertiary brazilian hospital*

Juliana Mika Kato, Fabricio Lopes da Fonseca, Suzana Matayoshi .....

042

Efeito do gel da seiva do látex da *Hevea brasiliensis* na cicatrização de lesões cutâneas agudas induzidas no dorso de ratos  
*Effect of Hevea brasiliensis latex sap gel on healing of acute skin wounds induced on the back of rats*

Maria Vitória Carmo Penhavel; Victor Henrique Tavares; Fabiana Pirani Carneiro; João Batista de Sousa .....

048

Melhora da força muscular com suplemento contendo carboidratos duas horas antes de colecistectomia por laparotomia: estudo randomizado e duplo cego

*Enhanced muscle strength with carbohydrate supplement two hours before open cholecystectomy: a randomized, double-blind study*

Marcella Giovana Gava; Heloisa Michelon Castro-Barcellos; Cervantes Caporossi; José Eduardo de Aguiar-Nascimento .....

054

---

## ENSINO

---

Projeto de ensino: modelo suíno de baixo custo para treinamento de drenagem torácica

*Teaching project: a low-cost swine model for chest tube insertion training*

Fernando Antonio Campelo Spencer Netto; Camila Garcia Sommer; Michael de Mello Constantino; Michel Cardoso;

Raphael Flávio Fachini Cipriani; Renan Augusto Pereira ..... 060

**Índice por Autores** ..... 064

**ÍNDICE DOS AUTORES  
VOLUME 42, 2015**

**A**

Amorim, Ana Carolina Ribeiro de ..... (1): 003  
 Araújo, Andre Camacho Oliveira ..... (1): 037  
 Araujo, Ivana Duval de ..... (1): 049  
 Alberti, Luiz Ronaldo ..... (1): 056  
 Almeida, Bruno Jorge de ..... (1): 067  
 Arouca, Rafael de Castro Santana ..... (2): 093  
 Andrade, Debora Almeida Roquete ..... (2): 097  
 Araujo, Antonio Luiz de ..... (2): 111  
 Assef, Jose Cesar ..... (3): 143  
 Azevedo, Renata Cruz Soares de  
   Azevedo ..... (4): 202  
 Albuquerque, Chistine Lima  
   Cavalcanti de ..... (4): 215  
 Abreu, Emanuelle Maria Sávio de ..... (4): 224; 231  
 Azevedo, Camila Issa de ..... (4): 238  
 Andrade, Mariseth Carvalho de ..... (4): 244  
 Abib, Simone de Campos Vieira ..... (4): 244  
 Assef, Jose Cesar ..... (4): 253; 265  
 Almeida, Gabriele Madeira de ..... (4): 265  
 Araujo, Tatiani Gonçalves de ..... (4): 265  
 Augusto, Samara de Souza ..... (4): 265  
 Araujo, João Luiz Vitorino ..... (5): 283  
 Almeida, Ruy França de ..... (5): 299  
 Assef, Jose Cesar ..... (5): 311  
 Andrade, Raphael Fernando Costa  
   Gomes de ..... (5): 337  
 Andrade, carlos Eduardo Mattos da  
   Cunha ..... (5): 345  
 Andreollo, Nelson Adami ..... (6): 360  
 Andres, Marina de Paula ..... (6): 372  
 Auge, Antonio Pedro Flores ..... (6): 377  
 Antunes, Fatima Gurgel ..... (6): 418

**B**

Burgos, Maria Goretti Pessoa de  
   Araújo ..... (1): 003  
 Barros, Virginia Magalhases de ..... (1): 009  
 Birolin, Claudio Augusto Vianna ..... (1): 018  
 Bellem, Bonno Van ..... (1): 037  
 Barbosa, Alfredo José Afonso ..... (1): 043

Barbuto, Rafael Calvão ..... (1): 049  
 Bonomi, Daniel de Oliveira ..... (1): 049  
 Bardin, Vinicius Silveira dos Santos ..... (1): 049  
 Barbosa, Alfredo José Afonso ..... (1): 056  
 Barros, Fernando de ..... (1): 067; (2): 069  
 Bechara, Cristiane de Souza ..... (2): 097  
 Barros, Bernardo Cunha Senra ..... (2): 111  
 Barros, Raimundo Luiz Senra ..... (2): 111  
 Bonnin, Eduardo Aimoré ..... (2): 130  
 Barros, Fernando de ..... (3): 136  
 Breigeiron, Ricardo ..... (3): 149  
 Bonadiman, Adorísio ..... (3): 154  
 Barboza, Luis Eduardo Durães ..... (3): 165  
 Beraldi, Rafael Alexandre ..... (3): 165  
 Bringheti, Rafael ..... (3): 181  
 Baracat, Emilio Carlos Elias ..... (4): 202  
 Barbosa, Leonardo de Souza ..... (4): 209  
 Braga, Fabio Brito ..... (4): 244  
 Below, Cristiano ..... (4): 265  
 Brianti, Isabela Campos ..... (4): 265  
 Bedoya, Sandro ..... (5): 289  
 Beserra, Bruna Teles Soares ..... (5): 305  
 Brito, Ana Gabriela Estevam ..... (5): 305  
 Bem, Lucas Oliveira de ..... (5): 325  
 Boasquevisque, Carlos Henrique  
   Ribeiro ..... (6): 366  
 Bella, Zsuzsanna Illona Katalin de  
   Jármy Di ..... (6): 372  
 Becker, Karin ..... (6): 382  
 Batista, Marianna Fergutz S. .... (6) 382  
 Buso, Patricia Longhi ..... (6): 382  
 Bahten, Luiz Carlos Von ..... (6): 382

**C**

Cordeiro, Fernando ..... (1): 001  
 Carvalhaes, Silvia Mandello ..... (1): 009  
 Carvalho, Alexandre Sanfurgo de ..... (1): 014  
 Castro, Mario Augusto Ferrari de ..... (1): 014  
 Coimbra, Felipe J.F. .... (1) 025  
 Cesar, Jorge Miguel Schettino ..... (1): 043  
 Cardoso, Valbert Nascimento ..... (1): 043  
 Cançado, Bruno Lopes ..... (1): 062

Couto, Bráulio Roberto Gonçalves ..... (2): 106  
 Campos, Antonio Carlos Ligocki ..... (2): 116  
 Castilho, Tiago Jacometo ..... (2): 116  
 Claus, Christiano Maggi ..... (2): 130  
 Cavazzola, Leandro Totti ..... (3): 149  
 Collares, Alessandra ..... (3): 189  
 Cipriani, Raphael Flavio Fachini ..... (3): 193  
 Constantino, Michael de Mello ..... (3): 193  
 Cardoso, Michel ..... (3): 193  
 Carreiro, Paulo Roberto ..... (4): 200  
 Chaves, Ricardo Zantieff Topolski ..... (4): 209  
 Canedo, Leonardo Fernandes ..... (4): 209  
 Cunha, André Gusmão ..... (4): 209  
 Carvalho, Fábio Henrique de ..... (4): 215  
 Collaço, Iwan Augusto ..... (4): 259  
 Campos, Tércio de ..... (4): 265  
 Corsi, Paulo Roberto ..... (5): 299  
 Cunha, Raphael Salles Granato ..... (5): 305  
 Coelho, Fabricio Ferreira ..... (5): 318  
 Ceconello, Ivan ..... (5): 318  
 Carioca, André Lanza ..... (5): 325  
 Campos, Antonio Carlos Ligocki ..... (5): 329  
 Coelho, Júlio Cesar Uili ..... (5): 329  
 Curioni, Otávio Alberto ..... (6): 356  
 Calomeni, Guilherme Delfino ..... (6): 360  
 Cardoso, Paola ..... (6): 366  
 Coelho, Sônia Maria ..... (6): 372  
 Caiel, Benedito Aparecido ..... (6): 386  
 Czezko, Nicolau Gregori ..... (6): 393  
 Cella, Igor Furlan ..... (6): 399  
 Couto, Renan Silva ..... (6): 418  
 Carneiro, Rhycktielle Gladysman  
 Ferrer ..... (6): 418

## D

Dedivitis, Rogerio Aparecido ..... (1): 014  
 Damous, Sergio Henrique Bastos ..... (1): 018  
 Diniz, Alessandro L. .... (1): 025  
 Domingues, Rodrigo Borges ..... (1): 037  
 Duarte, Ian Goedert Leite ..... (1): 049  
 Dimbarre, Danielson ..... (2): 130  
 Drumond, Domingos André  
 Fernandes ..... (4): 220; 238  
 Dias, Priscila Sequeira ..... (5): 289  
 D'Albuquerque, Luiz Augusto  
 Carneiro ..... (5): 318  
 Dedivitis, Rogerio Aparecido ..... (6): 356  
 Domenich, Thalita Russo ..... (6): 377

## E

Espinel, Julio de Oliveira ..... (3): 181  
 Espinosa, Guardencio ..... (3): 189  
 Eugeni, Caroline ..... (3): 202  
 Evora, Paulo Roberto B. .... (4): 273

## F

Ferreira, Mauro Augusto Tostes ..... (1): 009  
 Filho, Pedro Eder Portari ..... (1): 032  
 Farias, Maria Lucia Fleiuss ..... (1): 062  
 Fernandes, Nurimar C. .... (2): 070  
 Filho, Antonio Lacerda ..... (2): 097  
 Ferrari, Maria de Lourdes Abreu ..... (2): 097  
 Ferreira, José Antonio Guimarães ..... (2): 106  
 Fiorelli, Stênio Karlos Alvim ..... (2): 111  
 Filho, Antonio Cury ..... (2): 130  
 Farah, José Francisco de Mattos ..... (3): 154  
 Fonseca, Felipe ..... (3): 189  
 Fonseca, José Luis ..... (3): 189  
 Fernandes, Nurimar C. .... (3): 197  
 Fraga, Gustavo Pereira, ..... (4): 200  
 Fraga, Gustavo Pereira, ..... (4): 202  
 Filho, Fábio Mendes Botelho ..... (4): 220  
 Floriano, Caio Gomes ..... (4): 265  
 Figueredo, Sérgio Mazzola Poli de ..... (4): 265  
 Ferreira, Laura Cardoso Manduca ..... (4): 265  
 Filho, Delta Madureira ..... (5): 281  
 Ferraz, Vinícius Ricieri ..... (5): 283  
 Fernandes, Júlio Wilson ..... (5): 341  
 França, Luciano José ..... (6): 356  
 Franco, Diogo ..... (6): 366  
 Filho, João Medeiros Tavares ..... (6): 366  
 Filho, Laércio Moreto ..... (6): 366  
 Franco, Talita Romero ..... (6): 366  
 Frade, Armando Brites ..... (6): 377  
 Frade, Camila Luz ..... (6): 377  
 Filho, Jurandir Marcondes Ribas- ..... (6): 399  
 Ferrari, Renato ..... (6): 418

## G

Goveia, Vania Regina ..... (2): 106  
 Guimarães, Gilberto Lima ..... (2): 106  
 Gatts, Raphaela Ferreira ..... (2): 111  
 Grossi, João Vicente Machado ..... (3): 149  
 Grande, José Carlos Del ..... (3): 154

Gimenes, Vitoria Carneiro ..... (4): 202  
 Gonçalves, Augusto Canton ..... (4): 265  
 Godinho, Mauricio ..... (4): 273  
 Guimaraes, Carlos Alberto ..... (5): 280  
 Gagliardi, Danilo ..... (5): 299  
 Guimaraes, Carlos Alberto ..... (5): 352  
 Gomes, Mariano Tamura Vieira ..... (6): 372  
 Guareschi, Bianca Luiza Valduga ..... (6): 382

## H

Herman, Paulo ..... (1): 025  
 Herbella, Fernando Augusto  
     Mardiros ..... (3): 154  
 Haddad, Luciano ..... (5): 283  
 Herman, Paulo ..... (5): 318

## I

Iglesias, Antonio Carlos ..... (1): 032  
 Isa, Ana Cristina ..... (5): 329  
 Isa, Rosana Hapsi ..... (5): 329

## J

Jr.,- Adilson Costa Rodrigues ..... (1): 018  
 Junior, Wilson Costa ..... (1): 025  
 Junior, Wilson Campos Tavares ..... (1): 056  
 Junior, Gilberto Ferreira de Abreu ..... (2): 081  
 Junior, Fausto Miranda ..... (2): 081  
 Jr., Adilson Costa Rodrigues ..... (1): 093  
 Junior, Alvo Orlando Vizzotto ..... (2): 116  
 Junior, Pedro Laurindo Fiorio ..... (2): 125  
 Junior, João Humberto da  
     Fonseca ..... (3): 138  
 Junior, Fausto Miranda ..... (3): 138  
 Jr., Américo Helene ..... (3): 143  
 Junior, Celso Bernardo ..... (3): 159  
 Junior, Geibel Santos dos Reis ..... (4): 209  
 Junior, Adenauer Marinho de  
     Oliveira ..... (4): 244  
 Junior, Roberto Saad ..... (5): 299  
 Jozala, Debora Rodrigues ..... (5): 325  
 Junior, Valdir Tercipti ..... (6): 360  
 Junior, Roberto Saad, ..... (6): 386  
 Junior, carlos Hespánha Marinho ..... (6): 393  
 Jukonis, Lenadro Bressianini ..... (6): 399

## K

Kulczynski, Jane Ulbricht (3): 181  
 Kruger, Jaime Arthur Pirola (5): 318  
 Kozlowski, Ronaldo Kiviatcoski (6): 393  
 Kume, Marcio Hiroaki (6): 399

## L

Lopes, Raquel Virginia ..... (1): 009  
 Leite, Mateus Duarte ..... (1): 049  
 Luz, Magda Maria Profeta da, ..... (2): 097  
 Loureiro, Marcelo de Paula ..... (2): 130  
 Longhi, Joel Alex ..... (3): 175  
 Lopes, Marina ..... (3): 189  
 Lanaro, Rafael ..... (4): 202  
 Lemes, Lucas Neves de Andrade ..... (5): 283  
 Lima, Mariama Barroso de ..... (5): 295  
 Lupinacci, Renato Micelli ..... (5): 318  
 Leal, Ricardo Ary ..... (5): 337  
 Lopes, Luiz Roberto ..... (6): 360  
 Lins, Cynthia Dantas de Macedo ..... (6): 372  
 Leite, Thais Gentil ..... (6): 377

## M

Maio, Regiane ..... (1): 003  
 Montero, Edna Frasson de Souza ..... (1): 018  
 Mota, Luciene das Graças ..... (1): 043  
 Malinowski, Rodrigo ..... (1): 049  
 Magalhaes, Maria Angélica Baron ..... (1): 056  
 Martins, Silmar Grey de Oliveira ..... (1): 056  
 Miranda, Luiz Carlos ..... (1): 062  
 Madeira, Miguel ..... (1): 062  
 Marinho, Flauberto de Sousa ..... (2): 070  
 Montero, Edna Frasson de Souza ..... (2): 093  
 Mendoza, Isabel Yovana Quispe ..... (2): 106  
 Magalhães, Carlos Eduardo Virgini ..... (2): 111  
 Mello, Eneri Vieira de Souza Leite ..... (2): 116  
 Mello, Daniel Francisco ..... (3): 143  
 Malafaia, Osvaldo ..... (3): 165  
 Meyer, Fernando ..... (3): 165  
 Meyer, Fabíola Schons ..... (3): 181  
 Mazepa, Melissa Mello ..... (4): 215  
 Martini, Gabriela Soraya ..... (4): 215  
 Machado, Carla Jorge ..... (4): 224; 231  
 Martins, Rafael Krieger ..... (4): 253  
 Mazepa, Melissa Mello ..... (4): 259  
 Mello, Caio Gullo de ..... (4): 265

Miranda, Dino R. Perez ..... (4): 265  
 Matos, Thiara ..... (4): 265  
 Melo-Maria Helena de Araújo ..... (5): 289  
 Mosciaro, Manuela Salvador ..... (5): 289  
 Melo, Bruno Vaz de ..... (5): 295  
 Miranda, Rafaella Cristina  
   Dimbarre de ..... (5): 305  
 Malpaga, Juliano Mangini Dias ..... (5): 311  
 Makdissi, Fábio Ferrari ..... (5): 318  
 Matias, Jorge Eduardo Fouto ..... (5): 325  
 Muharre, Roberto Jamil, ..... (5): 337  
 Manso, José Eduardo Ferreira ..... (5): 352  
 Malafaia, Osvaldo ..... (6): 393  
 Mourão, Carlos Fernando de Almeida .... (6): 421  
 Melo, Elias Rodrigues ..... (6): 421  
 Mourão, Natália Belmock Mascarenhas  
   Freitas ..... (6): 421  
 Maia, Mônica Diuana-Calasans ..... (6): 421

## N

Nascimento, Ana Luisa Valadares ..... (1): 003  
 Nard, Carlos Eduardo Molinari ..... (1): 014  
 Neto, Antonio Calvão ..... (1): 049  
 Nahoum, Guilherme Pinheiro ..... (1): 067  
 Nunes, Tarcizo Afonso ..... (2): 075  
 Novo, Fernando da Costa Ferreira ..... (2): 093  
 Nassif, Paulo Afonso Nunes ..... (3): 165  
 Nunes, Tarcizo Afonso ..... (3): 171  
 Netto, Fernando Antonio Campelo  
   Spenser ..... (3): 193  
 Nars, Adonis ..... (4): 215  
 Nazario, Mariana ..... (4): 215  
 Neto, Mario Pastore ..... (4): 224  
 Neto, João Batista de Rezende ..... (4): 224  
 Neto, Mario Pastore ..... (4): 231  
 Neto, João Batista de Rezende ..... (4): 231  
 Nars, Adonis ..... (4): 259  
 Neto, Jamil Farhat ..... (5): 283  
 Neves, Denise Duprat ..... (5): 283  
 Nunes, Everson Araújo ..... (5): 305  
 Neto, João de Souza Coelho ..... (6): 360  
 Neto, Cristovam Scapulatempo ..... (6): 386

## O

Oliveira, Rodrigo Panno Basilio de ..... (1): 032  
 Oliveira, Carlos Alberto Basilio ..... (1): 032

Oliveira, Amanda Lima de (1): 043  
 Oliveira, Karina Diniz (4): 202  
 Oliveira, Tamara de (4): 215  
 Oliveira, Erik Haruk de (4): 265  
 Oliveira, Renato Vieira Rodrigues de (4): 265  
 Oliveira, Amanda Lima (4): 265  
 Oliveira, Cleiton da Silva (5): 305  
 Olliari, Camila Bilac (5): 311  
 Oliveira, Afrânio Coelho- (6): 366  
 Oliveira, José Aldovando de (6): 366

## P

Petroianu, Andy ..... (1): 009  
 Pflug, Adriano Ribeiro ..... (1): 018  
 Pannain, Vera Lucia Nunes ..... (1): 032  
 Petroianu, Andy ..... (1): 043; 056  
 Paiva, Edson Barreto ..... (2): 106  
 Pitta, Guilherme Benjamin Brandão ..... (2): 138  
 Périssé, Luís Gustavo Santos ..... (3): 159  
 Périssé, Paulo Cezar Marques ..... (3): 159  
 Pereira, Adamastor Humberto ..... (3): 175  
 Pereira, Renan Augusto ..... (3): 193  
 Parreira, Jose Gustavo ..... (4): 253  
 Perlingeiro, Jacqueline A. Giannini .... (4): 253; 265;  
   (5): 311  
 Pimentel, Silvania Klug ..... (4): 259  
 Parreira, Jose Gustavo ..... (4): 265  
 Padim, Pedro ..... (4): 273  
 Pochini, Celso de Castro ..... (5): 299  
 Parreira, José Gustavo ..... (5): 311  
 Perini, Marcos Vinicius ..... (5): 318  
 Pinto, Marco Aurelio Lameirão ..... (5): 337  
 Pinto, Marco Aurélio de Lacerda ..... (5): 337  
 Purim, Kátia Sheylla Malta ..... (5): 341  
 Paiva, Diógenes ..... (6): 356  
 Perez, Elizabeth de La Trinidad Castro ... (6): 372  
 Podgaec, Sergio ..... (6): 372

## R

Ribeiro, Heber Salvador C. .... (1): 025  
 Resende, Vivian ..... (1): 056  
 Rodrigues, Leonardo Brand ..... (2): 075  
 Ricci, Ellen ..... (4): 202  
 Rabello, Mayara Schiavon ..... (4): 202  
 Resende, Vivian ..... (4): 224  
 Rodrigues, Bruno de Lima ..... (4): 238

Rodrigues, Allan Dias Vasconcelos ..... (4): 244  
 Rosa, Felipe Guilherme Gonçalves da .... (4): 259  
 Rodrigues, José Mauro da Silva ..... (5): 318  
 Reis, Ricardo dos ..... (5): 345  
 Rapoport, Abrão ..... (6): 356  
 Reis, Mario Celso ..... (6): 366  
 Rocha, Augusto ..... (6): 366

## S

Souza, Amanda Fernandes de  
 Oliveira ..... (1): 003  
 Soares, Cristina Duarte Vianna ..... (1): 043  
 Silva, Francisco de Salles Collet e ..... (2): 093  
 Silva, Rodrigo Gomes da ..... (2): 097  
 Stoianoff, Maria Aparecida ..... (2): 106  
 Santos, Cintia Lourenço ..... (2): 125  
 Samary, Cyntia dos santos ..... (2): 125  
 Schanaider, Alberto ..... (2): 125  
 Swanstrom, Lee ..... (2): 130  
 Soldá, Silvia Cristine ..... (3): 143  
 Slongo, Luiz Edison ..... (3): 165  
 Santos, José Marcio Prazeres dos ..... (3): 171  
 Souza, Claudio de ..... (3): 171  
 Saueressig, Maurício Guidi ..... (3): 181  
 Steffan, Rafael ..... (3): 189  
 Souza, Hamilton Petry de ..... (4): 200  
 Scarpelini, Sandro ..... (4): 200  
 Souza, Juliana Perpetuo de ..... (4): 202  
 Solla, Davi Jorge Fontoura ..... (4): 209  
 Silva, Roberto Carlos de Oliveira e ..... (4): 220  
 Starling, Sizenando Vieira ..... (4): 220  
 Sanches, Marcelo Dias ..... (4): 224; 231  
 Starling, Sizenando Vieira ..... (4): 238  
 Santana, Aline Valente ..... (4): 238  
 Soldá, Silvia Cristine ..... (4): 253  
 Sawczyn, Guilherme Vinícius ..... (4): 259  
 Soldá, Silvia Cristine ..... (4): 265  
 Santos, Gabriella Colasuonno ..... (4): 265  
 Schues, Patrick Alexander Sauer ..... (4): 265  
 Santos, Rafael Gomes dos ..... (4): 265  
 Santos, Bruna do Nascimento ..... (4): 265  
 Sousa, Maria Daiana da ..... (4): 265  
 Scarpelini, Sandro ..... (4): 273  
 Siqueira, Felipe Guedes ..... (5): 295  
 Silveira, Paulo Oliveira ..... (5): 295  
 Soldá, Silvia Cristine ..... (5): 311  
 Silva, Luiz Gustavo de Oliveira e ..... (5): 337  
 Skinovsky, James ..... (5): 341

Souza, Ricardo Pires de ..... (6): 356  
 Sobreiro, Luís Eduardo ..... (6): 356  
 Stahlmidt, Carla Martinez Menini ..... (6): 382  
 Silva, Rosilda Mendes da ..... (6): 393  
 Silva, Cicero Evandro Soares ..... (6): 399  
 Santos, Orlando Jose dos ..... (6): 399  
 Santos, Elizabeth Gomes dos ..... (6): 407  
 Salles, Gil Fernando da Costa  
 Mendes de ..... (6): 407  
 Schanaider, Alberto ..... (6): 413

## T

Tafuri, Luciene Simões de Assis ..... (1): 049  
 Trauczinski, Pedro ..... (2): 130  
 Teixeira, Alexandre Chartuni Pereira .... (3): 154  
 Tabushi, Fernando Issamu ..... (3): 165  
 Tavares, Rivaldo ..... (3): 189  
 Tanaka, Giuliana Olivi ..... (4): 265  
 Tano, Thales Siqueira Di ..... (5): 295  
 Trindade, Erasmo Benício Santos de  
 Moraes ..... (5): 305  
 Tsunoda, Audrey Tiekko ..... (5): 345  
 Torres, Orlando Jorge Martins ..... (6): 393  
 ITabushi, Fernando Issamu ..... (6): 399

## U

Utiyama, Edivaldo Massazo ..... (1): 018; (2): 093  
 Uribe, Carolina ..... (3): 181

## V

Valadares, Leonardo J. .... (1): 025  
 Vasconcelos, Leonardo de Souza ... (1): 043; 056  
 Vasconcelos, Anilton César de ..... (3): 171  
 Votto, Karina Baruel de Camargo ..... (4): 265  
 Veiga, José Carlos Esteves ..... (5): 283  
 Viana, Débora ..... (5): 356  
 Veloso, Andrea da Costa ..... (6): 418  
 Valiense, Helder ..... (6): 421

## Z

Zacharias, Patricia ..... (3): 193  
 Zille, Diego Pereira ..... (4): 220



Zuffo, Bruno Malteze .....(4) 265  
Zeni, Lúcia Andréia Zanete Ramos .....(5): 305

## W

Wendler, Eduardo .....(3): 165

## Y

Yamamoto, Celia Toshie .....(5): 329

# A Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

## *The Journal of the Brazilian College of Surgeons*

GUILHERME PINTO BRAVO NETO, TCBC-RJ<sup>1</sup>

A Revista do CBC, publicada ininterruptamente desde 1974, vem ganhando maior visibilidade nos últimos anos, desde sua indexação na biblioteca eletrônica SciELO (Scientific Electronic Library Online) em 2005 e posteriormente no Medline/PubMed entre outras bases de dados. Nossos artigos vêm sendo lidos em todo o mundo e citados em diversas publicações internacionais de maior impacto e, nossos autores, contatados por editores de revistas estrangeiras para atuarem como revisores *ad hoc* em diversos trabalhos, tendo por base a expertise inferida através de suas publicações na Revista do CBC. Nosso fator de impacto aferido pelo JCR (Journal Citation Reports) vem aumentando progressivamente e, nacionalmente, galgamos na CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) o nível Qualis B1, grau agora estampado na capa de nossa revista. Estamos avançando, mas ainda temos muito trabalho pela frente. De forma mais premente, estamos nos esforçando para realizar avaliações mais rápidas dos trabalhos que nos são encaminhados e tentaremos reduzir substancialmente o prazo para definição quanto à aprovação, recusa ou solicitação de modificações sugeridas por nossos revisores. Para isto, contamos com a presteza e seriedade do nosso conselho editorial, que ganhará novos reforços nos próximos meses. Em breve o envio dos trabalhos será feito exclusivamente através de nossa plataforma eletrônica para submissão de artigos online, já em vigor e passível de ser acessada através do site do CBC, o que deverá agilizar ainda mais o processo de avaliação e revisão e dará maior transparência aos autores para acompanhamento do andamento do seu trabalho. Esperamos que, ainda no primeiro semestre deste ano, consigamos colocar em dia nossas publicações e que a revista possa ser acessada integralmente na base de dados SciELO e no site do CBC ainda durante o último mês de capa da revista bimestral. E que o periódico impresso chegue aos assinantes e aos membros do CBC já nos primeiros dias seguintes ao do último mês de capa. Estas perspectivas se devem não só ao respeito e atenção para com nossos autores e leitores, mas também a diretrizes traçadas para manutenção das indexações já efetivadas e para aprovação em outras plataformas eletrônicas de busca como PubMed Central, que já vem sendo alinhavada há alguns meses. Por outro lado, maiores visibilidade e impacto exigem também maior qualidade científica dos artigos publicados e, portanto, maior rigor nas avaliações pelo conselho editorial. Sabemos das dificuldades para realização de trabalhos científicos em nosso meio, particularmente de

ensaios clínicos. Políticas ineficientes de referenciamento de doentes que diluem a experiência com determinadas doenças e reduzem a eficácia do tratamento, e hospitais sucateados, especialmente os universitários, são alguns dos múltiplos obstáculos a serem enfrentados pelo pesquisador brasileiro, em particular pelo pesquisador-cirurgião. E vencidas as barreiras para realização do trabalho original, ainda é preciso lidar com as dificuldades para sua publicação, especialmente quando se opta por periódicos de alto impacto. Além da qualidade indiscutível do trabalho, precisa-se de uma tradução adequada para a língua inglesa, de preferência por profissionais experientes com a linguagem científica, e uma procedência renomada de instituição e autores. Todas estas minúcias dificultam sobremaneira as possibilidades de publicação para a maioria dos cirurgiões ativos, com todas as suas atividades profissionais, que não raro, interferem, inclusive, em seus próprios convívios familiares. Por outro lado, no meio acadêmico, a necessidade de publicar “papers” é cada vez maior, o que tem gerado distorções graves entre profissionais de uma mesma instituição universitária no que se relaciona à prática clínica e a produção científica, relação que vem se tornando, contraditoriamente, antagonista. Infelizmente não temos como modificar esta realidade, mas incentivamos nossos membros a investirem na pesquisa clínica de qualidade, capaz de divulgar e enaltecer sua atividade precípua de cirurgião. Estas dificuldades tem se refletido cronicamente nos tipos de artigos que recebemos: grande número de relatos de casos e de artigos de revisão, em detrimento de artigos originais de qualidade, estes últimos, compostos em sua grande maioria, por trabalhos experimentais e teses de mestrado e doutorado. Para publicação destes inúmeros Relatos de Casos, o CBC dispõe de uma revista eletrônica destinada exclusivamente para estes artigos e para vídeos, a Revista de Relatos de Casos Cirúrgicos, que pode ser acessada através do site do CBC e que em breve também contará com seu próprio ISSN (International Standard Serial Number). Contamos ainda com tradutores especializados que, até o momento, sem custos para os autores, traduzem seus trabalhos para a língua inglesa. Acreditamos assim, que a Revista do CBC possa não só melhorar ainda mais e contribuir para a divulgação de artigos científicos de alta qualidade, mas também estimular nossos cirurgiões a desenvolverem seu potencial científico e investigativo, com a certeza de uma boa acolhida em sua casa, o Colégio Brasileiro de Cirurgiões.

1. Departamento de Cirurgia Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**CONSELHO DE REVISORES - NOVA GESTÃO - 2016**

**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

**COPYHOLDERS COUNCIL**

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  
ALEXANDRE PIASSI PASSOS, TCBC-MG  
ÁLVARO ANTONIO BANDEIRA FERAZ – 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- UFMT-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

**CONSULTANTS EDITORS**

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  
JÚLIO SANDERSON

1973 - 1979  
HUMBERTO BARRETO

1983 - 1985  
JOSÉ LUIZ XAVIER PACHECO

1992 - 1999  
MERISA GARRIDO

1969 - 1971  
JOSÉ HILÁRIO

1980 - 1982  
EVANDRO FREIRE

1986 - 1991  
MARCOS MORAES

2000 - 2001  
JOSÉ ANTÔNIO GOMES DE SOUZA

2002 - 2005  
GUILHERME PINTO BRAVO NETO

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

Márcio Alvim de Almeida  
**PROJETO GRÁFICO - CAPA**  
Tasso

REVISTA DO COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIÕES

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



Scientific Electronic Library Online

# Comparação entre colecistectomia eletiva aberta e laparoscópica em idosos, em um hospital escola

## *Comparison between open and laparoscopic elective cholecystectomy in elderly, in a teaching hospital*

CÁSSIO PADILHA RUBERT<sup>1</sup>; ROBERTA ALVES HIGA, ACBC-MS<sup>1</sup>; FÁBIANO VILAS BOAS FARIAS<sup>1</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** analisar as diferenças nas taxas de morbimortalidade, o tempo de permanência hospitalar, o tempo de cirurgia e a taxa de conversão entre colecistectomia aberta (CA) e laparoscópica (CL) eletiva, em pacientes idosos. **Métodos:** pesquisa dos prontuários dos pacientes com 65 anos de idade ou mais, submetidos à colecistectomia aberta ou laparoscópica no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul entre janeiro de 2008 e dezembro de 2011. Foram excluídos os operados em caráter não eletivo ou que realizaram colangiografia intraoperatória. **Resultados:** foram estudados 113 pacientes, 38,1% dos quais submetidos à CA e 61,9% à CL. Mulheres corresponderam a 69% dos pacientes e homens, 31%. A taxa de conversão foi 2,9%. A média de idade e duração da operação foram 70,1 anos e 84 minutos, respectivamente, sem diferença significativa entre CA e CL. Os pacientes submetidos à CL tiveram menor tempo de internação (2,01 x 2,95 dias,  $p=0,0001$ ). Complicações operatórias foram identificadas em seis (14%) pacientes após CA, e em nove (12%) pacientes após CL, sem diferença estatística. **Conclusão:** Não houve diferença de morbidade e mortalidade quando comparadas a CA e CL. A via laparoscópica propiciou menor tempo de hospitalização. O tempo de operação não diferiu entre as duas vias de acesso. A taxa de conversão foi semelhante a outros estudos.

**Descritores:** Colecistectomia. Colecistectomia Laparoscópica. Idoso. Complicações Pós-Operatórias.

### INTRODUÇÃO

A expectativa de vida tem aumentado durante as últimas décadas. Fatores contribuintes para esta mudança incluem melhorias na prevenção primária, avanços nos cuidados médicos e os progressos na tecnologia e indústria farmacêutica. A definição tradicional da Organização Mundial da Saúde (OMS) considera como idosos as pessoas com 60 anos de idade ou mais, se elas residem em países em desenvolvimento, e com 65 anos de idade ou mais se residem em países desenvolvidos. No entanto, com o intuito de permitir comparações diretas com outros artigos (que, na maioria, são realizados em países desenvolvidos), utilizamos como ponto de corte a idade de 65 anos.

No Brasil, aproximadamente 7,3% da população tem mais de 65 anos de idade. Cerca de 50% das mulheres e 16% dos homens, aos 70 anos de idade, têm cálculos biliares<sup>1</sup>, e a colelitíase sintomática ou complicada é a indicação mais comum de operação abdominal em idosos<sup>2,3</sup>. Historicamente, as doenças associadas e o risco anestésico têm sido um obstáculo para indicar intervenções em idosos. No entanto, as recentes inovações anestésicas, cirúrgicas e de reanimação no pós-operatório, tornaram os pacientes idosos candidatos para cirurgia, mesmo os octogenários ou nonagenários<sup>4-7</sup>.

A colecistectomia laparoscópica oferece uma alternativa segura para colelitíase sintomática ou colecistite em pacientes geriátricos, e os benefícios, a menor morbidade e reduzida permanência hospitalar foram demonstrados em estudos prospectivos e meta-análises<sup>8-11</sup>.

No início da era da cirurgia minimamente invasiva, a idade avançada era contraindicação relativa para o procedimento laparoscópico. Apesar de evidências recentes demonstrarem que a videocolecistectomia é exequível em idosos, inclusive acima dos 70 ou 80 anos de idade, existem poucos estudos em nosso país sobre o tema.

O objetivo deste estudo foi comparar a colecistectomia convencional com a laparoscópica, realizadas eletivamente em pacientes idosos, em um hospital de ensino, referência no estado, principalmente em relação à morbidade ao tempo de internação, ao tempo operatório e à taxa de conversão em cirurgia laparoscópica.

### MÉTODOS

O banco de dados do SAME (Seção de Arquivo Médico) do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul – Rosa Pedrossian (HRMS), foi consultado para obter os prontuários dos pacientes com idade igual ou superior a 65

1. Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS), MS, Brasil.

anos submetidos à colecistectomia convencional e colecistectomia laparoscópica, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2011. Foram incluídos todos os pacientes admitidos para cirurgia eletiva, sendo excluídos os pacientes operados em caráter não eletivo. Foram também excluídos os pacientes submetidos à colangiografia intraoperatória.

As variáveis estudadas foram: idade, sexo, risco cirúrgico cardiovascular, duração da cirurgia, acidentes e intercorrências intraoperatórias, complicações pós-operatórias, tempo de internação, conversão para cirurgia aberta.

Variáveis nominais foram comparadas pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Variáveis ordinais foram comparadas utilizando teste U de Mann-Whitney, sendo um valor de  $p < 0,05$  aceito como significativo.

## RESULTADOS

Entre primeiro de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2011 foram realizadas 113 colecistectomias eletivas sem colangiografia em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, tendo como indicação a colelitíase sintomática, das quais 43 (38,1%) corresponderam à colecistectomia aberta (CA), e 70 (61,9%) à colecistectomia laparoscópica (CL). Com relação ao sexo, 78 (69%) pacientes eram mulheres, e 35 (31%) eram homens.

A conversão de cirurgia laparoscópica para aberta foi necessária em dois (2,9%) casos, sendo um devido à dificuldade para identificação de estruturas do triângulo de Calot, e o segundo caso foi convertido no final do procedimento, após a retirada da vesícula biliar, para realizar uma enterorráfia de lesão intestinal por punção percebida ao final do procedimento.

Globalmente, a média de idade, dias de internação e duração da cirurgia foram 70,1 anos (65 – 91), 2,3 dias (1 – 9) e 84 minutos (30 – 180), respectivamente. Quando estratificamos os grupos pelo procedimento (aberta x laparoscópica), não houve diferença na média de idade (CA 70,2 anos x CL 70 anos,  $p=0,873$ ) ou risco cirúrgico cardiovascular ( $p=0,146$ ). A duração do procedimento também não foi diferente entre os procedimentos, tendo uma média de  $76 \pm 27$  minutos (30 – 150) a CA, e de  $88 \pm 31$  minutos (40 – 180) a CL ( $p=0,582$ ).

O tempo de internação foi menor nos pacientes submetidos à CL, com média de  $2,01 \pm 0,9$  dias, enquanto o grupo da CA permaneceu por  $2,95 \pm 1,5$  dias no hospital ( $p=0,0001$ ). A distribuição do tempo de internação entre os grupos está demonstrada na figura 1.

Complicações pós-operatórias foram identificadas em seis (14%) pacientes após CA, e em nove (12%) pacientes após CL, sem diferença estatística entre os dois grupos ( $p=0,8675$ ). Na CL houve um (1,4%) caso de

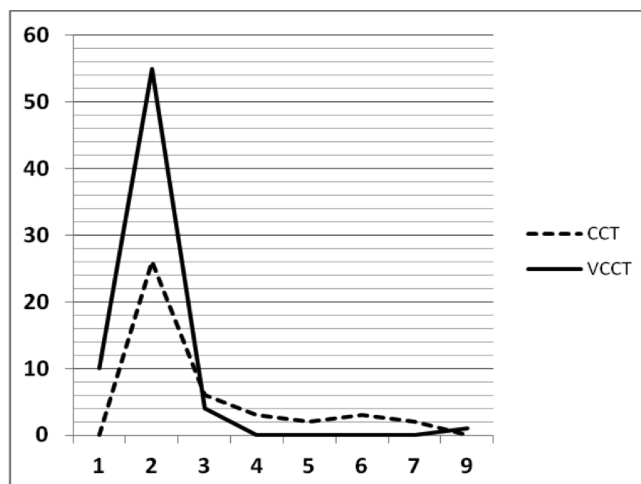


Figura 1 - Distribuição do tempo de internação dos pacientes.

dessaturação, corrigido com mudanças no ventilador mecânico, um (1,4%) caso de lesão acidental de intestino delgado, corrigida durante o procedimento. A frequência das complicações está na tabela 1 (dois pacientes do grupo CA e um do grupo CL apresentaram duas complicações simultaneamente).

## DISCUSSÃO

A colecistectomia laparoscópica (CL) proporciona menos dor no pós-operatório, menos tempo de internação, retorno mais rápido às atividades laborais e uma menor resposta endócrino-metabólico-imunológica ao trauma (REMIT)<sup>12-15</sup>. Este procedimento tem sido o padrão ouro para colecistectomia eletiva para a população em geral nas últimas duas décadas<sup>16</sup>. Pacientes idosos com doenças do trato biliar têm maiores taxas de complicações, o que explica a maior taxa de morbimortalidade nestes pacientes.

Tabela 1 - Complicações pós-operatórias.

Complicações	CA (n=43)	CL (n=70)
Seroma na incisão	3 (7%)	2 (2,9%)
Hérnia Incisional	3 (7%)	2 (2,9%)
Hematoma na incisão	1 (2,3%)	1 (1,4%)
Infecção de sítio cirúrgico	1 (2,3%)	1 (1,4%)
Fístula biliar "benigna"	0 (0%)	1 (1,4%)
Lesão de ducto cístico	0 (0%)	1 (1,4%)
Dessaturação	0 (0%)	1 (1,4%)
Lesão de intestino delgado	0 (0%)	1 (1,4%)
Total	6 (14%)	9 (12,9%)

Fonte: Banco de dados do SAME (Seção de Arquivo Médico), Hospital Regional de Mato Grosso do Sul – Rosa Pedrossian (HRMS) – jan/2008-dez/2011.

A CL poderia aumentar a morbidade e mortalidade nos pacientes idosos, muitos dos quais têm limitadas reservas cardiopulmonares. Embora Behrman *et al.*<sup>17</sup> não tenham demonstrado maior incidência de hipotensão e hipercarbia durante o procedimento em sua série, eles ainda recomendam que a CL seja realizada com cautela para a população idosa, com um baixo limiar para conversão e consideram colecistectomia aberta (CA) como indicação inicial para estes pacientes.

Contudo, entre os idosos, a CL tem demonstrado resultados superiores à CA para pacientes com colelitíase sintomática, em termos de morbidade e tempo de internação<sup>18</sup>. Há variabilidade mundial nas práticas adotadas para o tratamento desta doença em idosos, e as características sociais, fisiológicas e patológicas da população idosa também diferem bastante entre as regiões do globo. No Brasil, há ainda poucos estudos sobre o tema<sup>19-21</sup>. Quando se considera a população por nós estudada (pacientes do SUS – Sistema Único de Saúde) e procedimentos realizados em hospitais-escola do sistema público, tornam-se ainda mais escassas as pesquisas.

Ocorreram, no total, complicações em 13,3% dos pacientes, sem diferença na taxa de morbidade entre os grupos, o que difere de estudos semelhantes<sup>8,22</sup>, em que a CL resultou em menos morbidade aos pacientes. Acreditamos que esta divergência seja devido à subnotificação de casos de complicações menores. A taxa de conversão para cirurgia aberta em nossa série foi 2,9%, em comparação com 2,5-14% em séries de CL (eletiva para colelitíase sintomática) em idosos<sup>4,17-26</sup>, sendo inclusive semelhante à taxa de conversão em pacientes jovens<sup>4,27,28</sup>, ao contrário de Qasaimeh *et al.*<sup>29</sup>, que relataram maior taxa de conversão em idosos.

Muitas publicações têm relatado que a CL está associada com menor tempo de internação<sup>8,22,30</sup>. Este resultado também foi observado em nosso estudo, onde o tempo médio de permanência hospitalar foi 2,01 dias na CL, contra 2,95 dias na CA.

Assim como em outros estudos<sup>17,18</sup>, a CL não prolongou o tempo operatório, sendo em média 12 minutos maior do que a CA, porém sem significância estatística. Este resultado é por nós considerado satisfatório, visto que os procedimentos são realizados em sua maioria por médicos residentes, com menor experiência em videolaparoscopia.

Não houve nenhum caso de morte em nosso estudo, assim como relatado por Caglià<sup>31</sup> em sua série de 50 pacientes.

Ressaltamos que possíveis vieses relacionados ao estudo retrospectivo e o pequeno número de pacientes envolvidos têm que ser levados em conta ao interpretar os resultados.

Concluindo, a colecistectomia laparoscópica eletiva é um procedimento seguro em pacientes idosos, sem risco maior de complicações comparado ao procedimento aberto. A recuperação é mais rápida e tempo de internação hospitalar mais curto. É importante a correta avaliação do risco cirúrgico cardiovascular, já que este grupo de pacientes apresenta poucas reservas vitais, sendo mais sensíveis ao trauma operatório. Na era da cirurgia laparoscópica, com o aumento da experiência dos cirurgiões e o advento de novas tecnologias, a idade avançada não é mais uma contraindicação para a CL, e não há grandes complicações desta cirurgia quando realizada eletivamente.

## A B S T R A C T

**Objective:** to analyze the differences in mortality rates, length of hospital stay, time of surgery and the conversion rate between elective open cholecystectomies (OC) and laparoscopic ones (LC) in elderly patients. **Methods:** we evaluated medical records of patients 65 years of age or older undergoing open or laparoscopic cholecystectomy at the Hospital Regional de Mato Grosso do Sul between January 2008 and December 2011. We excluded individuals operated in non-elective scenarios or who underwent intraoperative cholangiography. **Results:** we studied 113 patients, of whom 38.1% were submitted to the OC and 61.9%, to LC. Women accounted for 69% of patients and men, for 31%. The conversion rate was 2.9%. The mean age and duration of the procedure was 70.1 and 84 minutes, respectively, with no significant difference between OC and LC. Patients undergoing LC had shorter hospital stays (2.01 versus 2.95 days,  $p = 0.0001$ ). We identified operative complications in six patients (14%) after OC and in nine (12%) after LC, with no statistical difference. **Conclusion:** there was no difference in morbidity and mortality when comparing OC with LC. The laparoscopic approach led to shorter hospital stay. Operative time did not differ between the two access routes. The conversion rate was similar to other studies.

**Key words:** Cholecystectomy. Cholecystectomy, Laparoscopic. Aged. Postoperative Complications.

## REFERÊNCIAS

1. Pérez Lara FJ, de Luna Díaz R, Moreno Ruiz J, Suescun García R, del Rey Moreno A, Hernández Carmona J, et al. Laparoscopic cholecystectomy in patients over 70 years of age: review of 176 cases. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98(1):42-8.
2. Lledó Bueno J, Serralta Serra A, Planells Roig M, Rodero Rodero D. Colecistectomía laparoscópica en el paciente anciano. *Cir Esp.* 2002;72(4):205-9.
3. Maxwell JG, Tyler BA, Maxwell BG, Brinker CC, Covington DL. Laparoscopic cholecystectomy in octogenarians. *Am Surg.* 1998;64(9):826-31; discussion 831-2.
4. Tambyraja AL, Kumar S, Nixon SJ. Outcome of laparoscopic cholecystectomy in patients 80 years and older. *World J Surg.* 2004;28(8):745-8.
5. Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: prospective trial. *World J Surg.* 1997;21(5):540-5.

6. García J, Vázquez J, Pérez F, Luri P, Diego M, Calpena R, et al. Colecistectomía electiva frente a urgente en el paciente anciano. *Cir Esp*. 1998;63:365-7.
7. Hoyos SI, Cock CHR, Restrepo H. Colecistectomía laparoscópica. Seguimiento de 514 casos. *Rev Colomb Cir*. 1998;13(4):261-4.
8. Lujan JA, Parrilla P, Robles R, Marin P, Torralba JA, Garcia-Ayllon J. Laparoscopic cholecystectomy vs open cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis: a prospective study. *Arch Surg*. 1998;133(2):173-5.
9. Sauerland S, Agresta F, Bergamaschi R, Borzellino G, Budzynski A, Champault G, et al. Laparoscopy for abdominal emergencies: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc*. 2006;20(1):14-29.
10. Vergnaud JP, Lopera C, Penagos S. Colecistectomía laparoscópica en colecistitis aguda. *Rev Colomb Cir*. 2002;17(1):42-7.
11. Dubecz A, Langer M, Stadlhuber RJ, Schweigert M, Solymosi N, Feith M, et al. Cholecystectomy in the very elderly—is 90 the new 70? *J Gastrointest Surg*. 2012;16(2):282-5.
12. Alponat A, Kum CK, Koh BC, Rajnakova A, Goh PM. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg*. 1997;21(6):629-33.
13. Aktan AO, Büyükgözü O, Yegen C, Yalin R. How minimally invasive is laparoscopic surgery? *Surg Laparosc Endosc*. 1994;4(1):18-21.
14. Cho JM, LaPorta AJ, Clark JR, Schofield MJ, Hammond SL, Mallory PL 2nd. Response of serum cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1994;8(12):1380-3; discussion 1383-4.
15. Mealy K, Gallagher H, Barry M, Lennon F, Traynor O, Hyland J. Physiological and metabolic responses to open and laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 1992;79(10):1061-4.
16. Dubois F, Berthelot G, Levard H. Coelioscopic cholecystectomy: experience with 2006 cases. *World J Surg*. 1995;19(5):748-52.
17. Behrman SW, Melvin WS, Babb ME, Johnson J, Ellison EC. Laparoscopic cholecystectomy in the geriatric population. *Am Surg*. 1996;62(5):386-90.
18. Lujan JA, Sanchez-Bueno F, Parrilla P, Robles R, Torralba JA, Gonzalez-Coste R. Laparoscopic vs. open cholecystectomy in patients aged 65 and older. *Surg Laparosc Endosc*. 1998;8(3):208-10.
19. Minossi JG, Picanço HC, Carvalho MA, Paulucci PRV, Vendites S. Morbimortalidade da colecistectomia em pacientes idosos, operados pelas técnicas laparotômica, minilaparotômica e videolaparoscópica. *ABCD, arq bras cir dig*. 2007;20(2):93-6.
20. Rego REC, Campos T, Moricz A, Silva RA, Pacheco Júnior AM. Tratamento cirúrgico da litíase vesicular no idoso: análise dos resultados imediatos da colecistectomia por via aberta e videolaparoscópica. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(3):293-9.
21. Loureiro ER, Klein SC, Pavan CC, Almeida LDLF, Silva FHP, Paulo DNS. Colecistectomia videolaparoscópica em 960 pacientes idosos. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(3):155-60.
22. Leardi S, De Vita F, Pietroletti R, Simi M. Cholecystectomy for gallbladder disease in elderly aged 80 years and over. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(90):303-6.
23. Majeski J. Laparoscopic cholecystectomy in geriatric patients. *Am J Surg*. 2004;187(6):747-50.
24. Magnuson TH, Ratner LE, Zenilman ME, Bender JS. Laparoscopic cholecystectomy: applicability in the geriatric population. *Am Surg*. 1997;63(1):91-6.
25. Pérez-Lara FJ, Luna Díaz R, Moreno Ruiz J, Suescun G, del Rey Moreno A, Hernández Carmona J. Laparoscopic cholecystectomy in patients over 70 years of age: review of 176 cases. *Rev esp enferm dig*. 2006;98(1):42-8.
26. Golden WE, Cleves MA, Johnston JC. Laparoscopic cholecystectomy in the geriatric population. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(11):1380-3.
27. Larson GM, Vitale GC, Casey J, Evans JS, Gilliam G, Heuser L, et al. Multipractice analysis of laparoscopic cholecystectomy in 1,983 patients. *Am J Surg*. 1992;163(2):221-6.
28. Al-Jaberi TM, Gharaibeh K, Khammash M. Empyema of the gall bladder: reappraisal in the laparoscopy era. *Ann Saudi Med*. 2003;23(3-4):140-2.
29. Qasaimeh GR, Banihani MN. Laparoscopic cholecystectomy in the elderly and young: a comparative study. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(113):22-5.
30. Chau CH, Tang CN, Siu WT, Ha JP, Li MK. Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in elderly patients with acute cholecystitis: retrospective study. *Hong Kong Med J*. 2002;8(6):394-9.
31. Caglià P, Costa S, Tracia A, Veroux M, Luca S, Zappulla E, et al. Can laparoscopic cholecystectomy be safely performed in the elderly? *Ann Ital Chir*. 2012;83(1):21-4.

Recebido em 30/05/2015

Aceito para publicação em 02/10/2015

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

#### Endereço para correspondência:

Cássio Padilha Rubert

E-mail: cassiopr85@yahoo.com.br



# Cinquenta pancreatectomias consecutivas sem mortalidade

## *Fifty consecutive pancreatectomies without mortality*

ENIO CAMPOS AMICO<sup>1,2,3</sup>; ÉLIO JOSÉ SILVEIRA DA SILVA BARRETO<sup>1,3</sup>; JOSÉ ROBERTO ALVES<sup>1,2,3</sup>; SAMIR ASSI JOÃO<sup>1,3</sup>; PRISCILA LUANA FRANCO COSTA GUIMARÃES<sup>2</sup>; JOAFRAN ALEXANDRE COSTA DE MEDEIROS<sup>1</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** apresentar uma série de casos consecutivos de ressecções pancreáticas com mortalidade nula, discutindo os aspectos relacionados ao preparo pré-operatório, técnica cirúrgica e cuidados pós-operatórios. **Métodos:** foram analisados prospectivamente 50 pacientes consecutivos submetidos à ressecções pancreáticas para o tratamento de doenças pancreáticas ou periampulares. As principais complicações locais foram definidas segundo critérios internacionais. A mortalidade intra-hospitalar foi considerada quando o óbito ocorreu nos primeiros 90 dias do pós-operatório. **Resultados:** a faixa etária variou entre 16 e 90 anos (média: 53,3 anos). Anemia (Hb<12g/dl) e icterícia pré-operatória estavam presentes, respectivamente, em 38% e 40% dos casos. A maior parte dos pacientes era portadora de tumor periampular (66%). O procedimento cirúrgico mais realizado foi a operação de *Kausch-Whipple* (70%). Em seis pacientes (12%) houve necessidade de ressecção de segmento do eixo mesentericoportal. O tempo cirúrgico médio foi 445,1 minutos. Vinte e dois pacientes (44%) evoluíram sem nenhuma complicação clínica e tiveram tempo médio de internação de 10,3 dias. As complicações mais frequentes foram: fístula pancreática (56%), retardo do esvaziamento gástrico (17,1%) e sangramento (16%). **Conclusão:** nas últimas três décadas a ressecção pancreática ainda é considerada um desafio, principalmente fora dos grandes centros especializados. Apesar disso, com uma equipe habituada com esse procedimento, um baixo índice de mortalidade é possível.

**Descritores:** Pâncreas. Procedimentos Cirúrgicos Operatórios. Pancreatectomia. Pancreaticoduodenectomia. Mortalidade.

### INTRODUÇÃO

A ressecção pancreática é ainda hoje um procedimento complexo. Embora tenha sido descrita na primeira metade do Século XX, a ressecção cefálica do pâncreas era infreqüentemente praticada em virtude dos maus resultados imediatos<sup>1</sup>. Até os anos 70, a mortalidade era alta, mesmo na América do Norte<sup>1</sup>. Mortalidade, em torno de 25%, com a duodenopancreatectomia era freqüente, o que tornava duvidosa a aplicação dessa operação no tratamento do adenocarcinoma de pâncreas<sup>1</sup>. Foi apenas a partir da década de 60, de forma pioneira com a criação de serviços especializados no tratamento das doenças pancreáticas, que o Hospital *John Hopkins*, em Baltimore, sob a liderança de John Cameron, obteve resultados melhores<sup>2</sup>. Atualmente, em grandes centros, o procedimento é realizado de forma rotineira; as indicações para algumas doenças pré-malignas ou mesmo benignas passaram a ser aceitas; o tempo de internação tornou-se menor; e, acima de tudo, a mortalidade passou a ser inferior a 3%<sup>3</sup>.

Este estudo relata uma série de casos consecutivos de ressecções pancreáticas com mortalidade nula. Aspectos relacionados a preparo pré-operatório, técnica cirúrgica e cuidados pós-operatórios foram discutidos.

### MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética dos hospitais onde os procedimentos cirúrgicos foram realizados: Hospital Universitário Onofre Lopes, Liga Norte Riograndense Contra o Câncer e Casa de Saúde São Lucas, Natal, RN, Brasil; sob o número na Plataforma Brasil: 04198212.6.0000.5292.

Foram analisados prospectivamente 50 pacientes consecutivos submetidos à ressecções pancreáticas, no período de junho de 2010 a novembro de 2013, para o tratamento de doenças pancreáticas ou de região periampular.

No pré-operatório, os pacientes acima de 60 anos de idade ou com fatores de risco cardiovascular independentemente da idade foram submetidos a exames cardiológicos com o objetivo de identificar doença coronária e insuficiência cardíaca. A avaliação nutricional foi realizada em todos os pacientes. Para os desnutridos graves, foi indicado suporte nutricional enteral pré-operatório por período não inferior a 15 dias. Não se indicou prótese endoscópica no pré-operatório de pacientes com obstrução da via biliar a menos que fosse previsto prolongado tempo de preparo pré-operatório ou na presença de colangite.

1. Hospital Universitário Onofre Lopes, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, Brasil; 2. Liga Norte Riograndense Contra o Câncer. Natal, RN, Brasil; 3. Hospital Casa de Saúde São Lucas. Natal, RN, Brasil.

Os passos técnicos dos dois principais tipos de operação realizados encontram-se descritos em publicação prévia<sup>4</sup>. Embora na primeira metade da série a anastomose pancreatojejunal terminoterminal invaginante tivesse sido preferida, a partir do 25º caso, optou-se pela anastomose pancreatojejunal terminolateral invaginante, em plano único com pontos separados (fio de prolene 5.0), para os casos de pâncreas com textura amolecida e/ou com ducto pancreático principal de calibre normal ou diminuído. Nas operações de *Kausch-Whipple* (gastroduodenopancreatectomia sem preservação do piloro) e pancreatectomias centrais eram utilizados dois drenos laminares de silicone exteriorizados um em cada flanco. Nas pancreatectomias corpocaudais utilizou-se um único dreno laminar de silicone exteriorizado em flanco esquerdo. Uma jejunostomia à *Witzel* era feita de rotina independente do tipo de procedimento.

No pós-operatório imediato até as primeiras 48 horas após a operação, utilizamos uma reposição volêmica liberal que consistiu na infusão intravenosa de cristalóide, de preferência soro ringer-lactato (60ml/kg/dia), associado a 30g/dia de albumina humana. Uma monitorização básica por meio da aferição contínua e seriada da pressão venosa central, diurese, gasometria arterial e lactato sérico, serviram de guia para ajustes da hidratação.

Na maioria dos pacientes, para prevenção de fístula pancreática, foi utilizado octreotida por via subcutânea, a depender da disponibilidade do hospital, na dose de 0,3mg/dia, fracionada em intervalos de oito horas durante sete dias. Diariamente foi anotado o débito e realizado dosagens da amilase do líquido dos drenos no primeiro, terceiro, quinto e sétimo dias de pós-operatório. Nos últimos 15 pacientes foi mensurada também a amilase dos drenos no nono dia de pós-operatório.

Na maioria dos casos, no sétimo dia de pós-operatório, realizou-se estudo ultrassonográfico ou tomográfico de controle; a retirada dos drenos era então procedida no oitavo dia de pós-operatório para os casos com valores baixos de amilase do líquido dos drenos (inferior a três vezes o limite superior da amilase sérica normal) e exame de imagem sem coleções abdominais. Nos últimos 15 pacientes da série postergou-se em dois dias a realização do exame de imagem e a retirada dos drenos. Na presença de fístula pancreática o paciente era mantido em jejum por via oral, a nutrição enteral via jejunostomia era introduzida e o octreotida subcutâneo era mantido. Na presença de coleções abdominais, a antibioticoterapia era instituída e a drenagem percutânea da coleção indicada. Em caso de persistência de foco séptico, a reoperação para drenagem das coleções era realizada. Na ausência de coleções abdominais e nível elevado de amilase no nono dia de pós-operatório, o paciente recebia alta.

Para o diagnóstico de fístula pancreática foi utilizado o critério do Grupo Internacional de Estudo sobre a Definição de Fístula Pancreática (GIEDFP)<sup>5</sup>, e para o diagnóstico de sangramento e retardo do esvaziamento gástri-

co pós-operatório foram utilizados os critérios do Grupo Internacional de Estudo de Cirurgia Pancreática (GIECP)<sup>6,7</sup>.

A mortalidade intra-hospitalar foi considerada quando o óbito ocorreu nos primeiros 90 dias de pós-operatório.

## RESULTADOS

Cinquenta pacientes foram submetidos consecutivamente a algum tipo de ressecção pancreática. O adenocarcinoma de papila duodenal foi a doença mais frequente (Tabela 1). A faixa etária variou entre 16 e 90 anos (média= 53,5 anos) sendo a maioria do sexo masculino (42%). Anemia (Hb<12g/dl) e icterícia fizeram parte da apresentação clínica inicial em, respectivamente, 38% e 40% dos pacientes.

Dois pacientes foram diagnosticados no pré-operatório com doença coronária significativa. Em um deles a operação foi postergada após a implantação de prótese coronária e no outro, a cirurgia pancreática foi contraindicada, uma vez que havia doença coronária triarterial com indicação de revascularização do miocárdio. O reconhecimento de desnutrição grave após a avaliação nutricional também postergou o tratamento cirúrgico em ao menos sete pacientes da série.

O procedimento de *Kausch-Whipple* foi o mais realizado (Tabela 2). Houve necessidade de transfusão de concentrado de hemácias em 19 pacientes (39,5%).

Em seis pacientes (12%) houve necessidade de ressecção de segmento do eixo mesentérico-portal. O tempo operatório médio foi 445,1 minutos (165-720 minutos).

Quando excluídas as fístulas pancreáticas grau A, 22 pacientes (44%) evoluíram sem nenhuma complicação clínica e tiveram um tempo de internação médio de 10,3 dias. Os demais apresentaram uma ou mais complicações (Tabela 3).

**Tabela 1** - Distribuição das doenças.

Doenças	N
Adenocarcinoma de papila duodenal	19
Adenocarcinoma de pâncreas	12
Tumor de Frantz	6
Cistoadenoma seroso	3
Pancreatite crônica focal	3
Tumor neuroendócrino	2
Colangiocarcinoma	1
Adenocarcinoma de duodeno	1
Adenoma de duodeno	1
Cistoadenoma mucinoso	1
Insulinoma	1
TOTAL	50

Fonte: prontuários médicos dos pacientes submetidos à ressecções pancreáticas (jun/2010-nov/2013).

**Tabela 2** - Distribuição dos tipos de ressecções pancreáticas.

Procedimentos	Incidência (%)
<i>Kausch-Whipple</i>	35 (70%)
Pancreatectomia corpo-caudal com esplenectomia	5 (10%)
Pancreatectomia central	4 (8%)
Pancreatectomia corpo-caudal com esplenectomia laparoscópica	3 (6%)
Enucleação	2 (4%)
Uncinectomia	1 (2%)
Total	50 (100%)

Fonte: prontuários médicos dos pacientes submetidos à ressecções pancreáticas (jun/2010-nov/2013).

Seis pacientes apresentaram fístula pancreática tardia (>8 dias). Em quatro desses pacientes, o dreno ainda estava presente e o diagnóstico foi feito através de valores baixos de amilase pelo dreno até o sétimo dia de pós-operatório quando, a partir do nono dia, passaram a apresentar altos valores. Nos outros dois casos, os drenos já haviam sido removidos e os pacientes evoluíram com coleção abdominal infectada com altos valores de amilase. Em um destes casos a coleção foi puncionada guiada por tomografia e no outro caso, em que não havia janela para punção, um dreno tubular foi inserido pelo orifício prévio do dreno que havia sido colocado no intraoperatório (Figura 1). Estes foram exatamente os dois únicos casos de reinternação por complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico (4%).

**Tabela 3** - Distribuição das complicações pós-operatórias.

Complicações	Incidência (%)
Fístula Pancreática	28 (56%)
Grau A	11 (22%)
Grau B	13 (26%)
Grau C	4 (8%)
Retardo do Esvaziamento Gástrico (apenas após as operações de <i>Kausch-Whipple</i> )	6 (17,1%)
Grau A	2 (5,7%)
Grau B	3 (8,6%)
Grau C	1 (2,8%)
Sangramento	8 (16%)
Grau A	3 (6%)
Grau B	1 (2%)
Grau C	4 (8%)
Coleção Intra-abdominal	5 (10%)
Fístula Biliar	3 (6%)
Insuficiência Renal	2 (4%)
Infecção de Ferida	1 (2%)

Fonte: prontuários médicos dos pacientes submetidos à ressecções pancreáticas (jun/2010-nov/2013).

Nota: Quando excluídas as fístulas pancreáticas grau A, vinte e oito pacientes (56% da amostra) evoluíram com uma ou mais complicações simultâneas, das apresentadas nesta tabela.

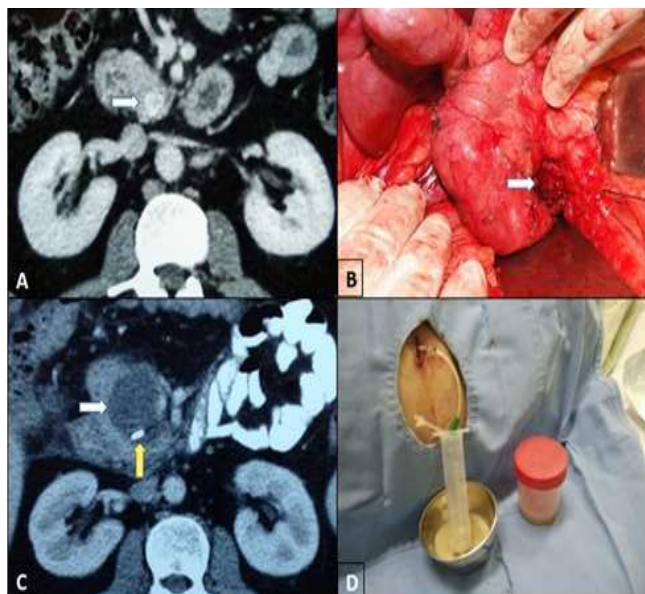
## DISCUSSÃO

No Brasil, poucas publicações são dedicadas aos resultados globais das pancreatectomias realizadas para diversas doenças em um mesmo serviço ou por um mesmo grupo de cirurgiões.

De maneira geral, os índices de mortalidade encontrados em publicações nacionais até o ano de 2012 variaram entre 4,3% e 21,9%<sup>8-14</sup>, sendo superiores àqueles descritos pela literatura internacional<sup>3</sup>.

Dois estudos nacionais recentes merecem destaque pelos excelentes resultados.

No primeiro deles, Machado *et al.* relatam um número significativo de pacientes submetidos à pancreatectomias laparoscópicas com taxa nula de morta-



**Figura 1** - A) Tomografia de abdome evidenciando lesão vascularizada em processo uncinado do pâncreas. B) Aspecto intraoperatório de cirurgia de enucleação de insulínoma. C) Coleção pós-operatória em sítio cirúrgico e clipe cirúrgico. D) Drenagem de abscesso por dreno tubular inserido pelo orifício do dreno.

lidade<sup>15</sup>. Esses autores descreveram sua experiência pessoal em 11 anos com os mais diversos tipos de ressecção pancreática que variaram desde a enucleação até a duodenopancreatectomia. A maioria dos procedimentos (91,6%) foi realizada pela técnica totalmente laparoscópica, o índice de conversão foi apenas 3,1% e a taxa de fístula pancreática de 28,1%<sup>15</sup>. Embora se possa notar um aumento progressivo na complexidade das cirurgias ao longo do tempo, a maior parte dos casos foi operada por doença benigna e submetida à ressecções de corpo e cauda do pâncreas, o que reflete uma seleção de casos menos complexos justificável para a aplicação do acesso laparoscópico.

O outro estudo<sup>16</sup>, embora tenha incluído apenas pacientes submetidos à duodenopancreatectomia, guardou maior semelhança com a presente casuística. Nele, Fontes *et al.* realizaram uma análise retrospectiva de 97 pacientes no período de 12 anos, no Serviço de Cirurgia Hepatobiliopancreática da Universidade de Ciências Médicas de Porto Alegre<sup>16</sup>. Nesse estudo, o tempo médio de internação foi 15 dias, o índice de fístula pancreática clínica, 10,3% e a taxa de mortalidade, 2,1%<sup>16</sup>.

A série de casos apresentada neste estudo foi composta essencialmente por pacientes não selecionados do ponto de vista de sua doença, atendidos, na maioria, em serviço público terciário de referência para doenças complexas do pâncreas. Pelo menos 1/3 dos pacientes encontrava-se debilitado, com icterícia e anemia. A doença maligna representou a principal indicação para a operação em 41 pacientes (82%). O procedimento mais realizado foi a cirurgia de *Kausch-Whipple* (70% dos casos), sendo que em 12% dos casos existiu a necessidade de ressecção do eixo mesentérico-portal. Embora a presente casuística seja pequena e reconheçamos que o índice de mortalidade isoladamente não necessariamente reflita a qualidade global do tratamento, principalmente em pacientes submetidos à cirurgias oncológicas, nossos resultados imediatos podem ser comparáveis àqueles de grandes serviços de referência na cirurgia pancreática<sup>2,17</sup>.

Luft *et al.*, em 1979, foram os primeiros a relacionar procedimentos cirúrgicos de alta complexidade e volume hospitalar com menores taxas de mortalidade<sup>18</sup>. Em importante publicação no *New England Journal of Medicine*, no ano de 2002, Birkmeyer *et al.* analisando os resultados de 2,5 milhões de pacientes submetidos a procedimentos cardiológicos e cirurgias oncológicas entre 1994 e 1999, observaram taxa de mortalidade após pancreatectomias nos pacientes operados em hospitais com baixo volume comparando com aqueles de alto volume de, respectivamente 16,2% e 3,8%<sup>19</sup>. Em publicação no ano seguinte, os mesmos autores, agora avaliando o volume individual de cada cirurgião, encontraram uma mortalidade três vezes superior para os cirurgiões que haviam realizado menos que duas pancreatectomias por ano<sup>20</sup>.

Mesmo quando diferentes cirurgiões operam em um mesmo serviço é possível encontrar diferentes resultados. Tseng *et al.* relatam uma "curva de aprendizado"

para as pancreatectomias a partir de uma casuística com cirurgiões do *MD Anderson Cancer Center*<sup>21</sup>. Os resultados relacionados à perda sanguínea, tempo operatório e tempo de internação foram melhores para os cirurgiões que haviam realizado mais de 60 procedimentos<sup>21</sup>. A partir dessas publicações, a regionalização para cirurgias de alta complexidade tem sido recomendada, embora com resultados conflitantes nos Estados Unidos e na Europa<sup>22</sup>.

Nossa experiência com as ressecções pancreáticas teve início em 2002, tendo sido realizadas até hoje 84 cirurgias. Nos primeiros 34 casos, a mortalidade foi 11,7%, o que comparado com a taxa de mortalidade nula obtida nos 50 últimos casos, nos permite reconhecer termos vivenciado uma real "curva de aprendizagem". Baseados nessa experiência atualizamos nosso protocolo de condutas, que hoje é aplicado em todos os hospitais onde realizamos o procedimento, que inclui uma avaliação pré-operatória rigorosa com ênfase especial na melhoria na condição nutricional pré-operatória, uma tática operatória padronizada com técnica apurada e com pouca perda sanguínea e um controle pós-operatório rigoroso, reconhecendo e tratando precocemente as complicações, especialmente as fístulas pancreáticas, quando presentes.

Recentemente tem sido bastante enfatizado na literatura a preocupação em se estabelecer estratégias que reduzam o estresse dos procedimentos cirúrgicos com a manutenção da homeostase do organismo. Amplamente descritas para as colectomias, os programas *fast-track*, têm sido aplicados também para as cirurgias pancreáticas. Desta forma, Berberat *et al.*<sup>8</sup>, Balzano *et al.*<sup>23</sup> e di Sebastiano *et al.*<sup>24</sup>, encontraram um tempo médio de internação de 10, 13 e 10 dias, respectivamente, em séries de pacientes submetidos à pancreatectomias. Restrição hídrica pós-operatória, realimentação e mobilização precoce, analgesia eficaz e retirada precoce dos drenos e sondas formam, de uma maneira geral, as principais recomendações sugeridas por esses e outros autores<sup>8,23-25</sup>. Embora concordemos com a maior parte dessas medidas, não praticamos a restrição hídrica e tampouco a remoção precoce dos drenos abdominais.

O excesso na administração de líquidos no período peroperatório tem implicado no aumento da taxa de complicações e no retardo ao retorno do trânsito intestinal em cirurgias colorretais<sup>26</sup>. Para cirurgias pancreáticas, no entanto, não existem dados suficientes. Em publicação recente, Grant *et al.* incluindo retrospectivamente 1030 pacientes submetidos à ressecção pancreática não foram capazes de encontrar qualquer correlação entre quantidade de líquidos administrados e complicações pós-operatórias<sup>27</sup>. Não nos parece razoável a comparação entre o volume do terceiro espaço que se forma na área cirúrgica após a ressecção pancreática e as demais cirurgias digestivas. A área de descolamento com a cirurgia de *Kausch-Whipple* é maior, conseqüentemente o terceiro espaço também, sendo a infusão restrita de líquidos incapaz de manter um adequado volume sanguíneo efetivo. Reconhecemos este fato claramente na parte inicial de nossa casuística quando tínhamos

uma política mais restritiva para a administração de soluções cristalóides no intra e pós-operatório das pancreatectomias, em particular nas ressecções cefálicas do órgão. Nessas circunstâncias era frequente a oligúria e até insuficiência renal aguda encontrada no pós-operatório em dois dos pacientes da presente série. A partir destes casos, iniciamos uma política liberal de reposição volêmica com solução de cristalóide e colóide. A insuficiência renal aguda pós-operatória dialítica nos parece mais deletéria que a sobrecarga hídrica que porventura venha a se desenvolver devido à infusão mais rigorosa de líquidos em pacientes com função renal e cardíaca previamente adequadas.

A retirada precoce dos drenos abdominais e até mesmo o seu não uso nas cirurgias de ressecção pancreática tem sido extensamente recomendada<sup>28-30</sup>. Contrário a essa tendência, um estudo recente multicêntrico realizado em nove centros acadêmicos norte-americanos com alto volume de cirurgias em que se randomizou o uso ou não de dreno abdominal após a cirurgia de duodenopancreatectomia, concluiu não ser seguro a abolição do dreno após o procedimento<sup>31</sup>. A mortalidade cirúrgica foi quatro vezes superior (12% x 3%) nos casos em que o dreno não foi utilizado, o que levou à interrupção do estudo<sup>31</sup>. Concordamos com a prática de utilizar o dreno abdominal rotineiramente nas pancreatectomias. Temos como política atual utilizar de rotina dois drenos abdominais (nas ressecções cefálicas) e não retirá-los antes do nono dia de pós-operatório, ocasião em que fazemos a última dosagem de amilase e o exame de imagem. Essa conduta se justifica pelos seguintes motivos: 1) não é raro o desenvolvimento de fístula pancreática tardia; 2) não dispomos, principalmente nos hospitais públicos, de profissional disponível a qualquer momento para punção percutânea de coleção abdominal em caso de necessidade; 3) uma vez que a coleção seja diagnosticada, nem sempre existe janela para punção percutânea e uma nova cirurgia pode ser necessária; e 4) a presença do dreno não inviabiliza a alta, principalmente nas ressecções pancreáticas de corpo e cauda do pâncreas.

Embora a remoção precoce dos drenos possa estar relacionada a uma redução no tempo de internação,

em particular nas ressecções cefálicas, estamos convencidos de que o fator mais importante seja, de fato, o desenvolvimento ou não de complicações, em particular a fístula pancreática. Isso pode ser constatado pelo tempo médio de internação de 10,3 dias obtidos com os nossos pacientes que não apresentaram nenhum tipo de complicação clínica. O custo de manter o paciente internado por mais dois dias não é alto uma vez que o paciente sem complicação, no oitavo dia de pós-operatório já está se alimentando, deambulando, sem acesso venoso e com controle algíco medicamentoso, por via oral, adequado. Já os pacientes que desenvolvem fístula pancreática terão tempo maior de internação dependendo das características da própria fístula. Para este grupo preferimos que o dreno colocado no intraoperatório ainda esteja no lugar, o que nos garante, associado à dieta enteral pela jejunostomia, na grande maioria dos pacientes, o tratamento suficiente da fístula.

Para a contabilização do nosso índice de complicação clínica, excluímos a fístula pancreática grau A, essencialmente por tratar-se de um diagnóstico laboratorial sem qualquer implicação na evolução clínica do paciente, o que pode ser observado em nossos pacientes<sup>32</sup>. Embora tenha sido dosado o valor da amilase no terceiro dia de pós-operatório para o diagnóstico da fístula respeitando o critério do GIEDFP<sup>5</sup> consideramos de muito maior importância prática os valores de amilase do sétimo e nono dias de pós-operatório. Embora não tenha sido objeto do presente estudo, aparentemente, níveis de amilase aumentados nesse período tiveram muito mais correlação com o desenvolvimento de fístula clínica e de uma prolongada internação.

Apesar dos grandes avanços nas últimas três décadas, a ressecção pancreática ainda é considerada um desafio, principalmente fora dos grandes centros especializados. A despeito disso, um baixo, senão nulo índice de mortalidade é possível. Com a prática acumulada de conhecimento sobre a doença e o tratamento operatório, o que permite que os pacientes sejam mais bem preparados, os passos técnicos da cirurgia se tornem padronizados e mais fáceis e as complicações pós-operatórias mais claramente reconhecidas e adequadamente tratadas.

## A B S T R A C T

**Objective:** to report the group's experience with a series of patients undergoing pancreatic resection presenting null mortality rates. **Methods:** we prospectively studied 50 consecutive patients undergoing pancreatic resections for peri-ampullary or pancreatic diseases. Main local complications were defined according to international criteria. In-hospital mortality was defined as death occurring in the first 90 postoperative days. **Results:** patients' age ranged between 16 and 90 years (average: 53.3). We found anemia (Hb < 12g/dl) and preoperative jaundice in 38% and 40% of cases, respectively. Most patients presented with peri-ampullary tumors (66%). The most common surgical procedure was the Kausch-Whipple operation (70%). Six patients (12%) needed to undergo resection of a segment of the mesenteric-portal axis. The mean operative time was 445.1 minutes. Twenty two patients (44%) showed no clinical complications and presented mean hospital stay of 10.3 days. The most frequent complications were pancreatic fistula (56%), delayed gastric emptying (17.1%) and bleeding (16%). **Conclusion:** within the last three decades, pancreatic resection is still considered a challenge, especially outside large specialized centers. Nevertheless, even in our country (Brazil), teams seasoned in such procedure can reach low mortality rates.

**Key words:** Pancreas. Surgical Procedures, Operative. Pancreatectomy. Pancreaticoduodenectomy. Mortality.

## REFERÊNCIAS

- Crile G Jr. The advantages of bypass operations over radical pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic cancer. *Surg Gynecol Obstet*. 1970;130(6):1049-53.
- Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006;244(1):10-5.
- Lillemoe KD, Rikkens LF. Pancreaticoduodenectomy: the golden era. *Ann Surg*. 2006;244(1):16-7.
- Amico EC, Alves JR, João SA, Guimarães PLFC, Barreto EJSS, Barreto LSS, et al. Complicações após pancreatomectomias: estudo prospectivo após as novas classificações GIEDFP e GIECP. *ABCD, arq bras cir dig*. 2013;26(3):213-8.
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8-13.
- Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-8.
- Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142(1):20-5.
- Berberat PO, Ingold H, Gulbinas A, Kleeff J, Müller MW, Gutt C, et al. Fast track—different implications in pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(7):880-7.
- Gestic MA, Callejas-Neto F, Chaim EA, Utrini MP, Cazzo E, Pareja JC. Surgical treatment of chronic pancreatitis using Frey's procedure: a Brazilian 16-year single-centre experience. *HPB*. 2011;13(4):263-71.
- Mali Júnior J, Carvalho GSS, Dias JA, Albagli RO. Emprego da anastomose pancreatojejunal tipo ducto-mucosa sem cateter transanastomótico em pâncreas de consistência mole e ducto fino: experiência inicial do Instituto Nacional do Câncer. *Rev Col Bras Cir*. 2007;34(4):218-21.
- Perini MV, Montagnini AL, Jukemura J, Penteado S, Abdo EE, Patzina R, et al. Clinical and pathologic prognostic factors for curative resection for pancreatic cancer. *HPB*. 2008;10(5):356-62.
- Rasslan S, Casaroli AA, Abrantes WL, Mantovani M, Gasparini Neto S, Souza HP, et al. Pancreatectomia distal no trauma: estudo multicêntrico. *Rev Col Bras Cir*. 1998;25(6):409-14.
- Rocha LCG, Queiroz FL, Magalhães EA, Santos FAV, Caldeira DAM, Ribas MA. Duodenopancreatectomia: avaliação dos resultados em 41 pacientes. *Rev Col Bras Cir*. 2006;33(6):387-92.
- Torres OJM, Barbosa ES, Barros NDC, Barros CA, Ferreira EDZ, Pereira HC. Duodenopancreatectomia: análise de 39 pacientes. *Rev Col Bras Cir*. 2007;34(1):21-4.
- Machado MAC, Surjan RCT, Goldman SM, Ardengh JC, Makdissi FF. Pancreatectomia laparoscópica. Da enucleação à duodenopancreatectomia: 11 anos de experiência. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(3):214-8.
- Fontes PRO, Waechter FL, Nectoux M, Sampaio JA, Teixeira UF, Pereira-Lima L. Low mortality rate in 97 consecutive pancreaticoduodenectomies: the experience of a group. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(1):29-33.
- Balcom JH 4th, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg*. 2001;136(4):391-8.
- Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *N Engl J Med*. 1979;301(25):1364-9.
- Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batta I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1128-37.
- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2117-27.
- Tseng JF, Pisters PW, Lee JE, Wang H, Gomez HF, Sun CC, et al. The learning curve in pancreatic surgery. *Surgery*. 2007;141(5):694-701.
- Raval MV, Bilimoria KY, Talamonti MS. Quality improvement for pancreatic cancer care: is regionalization a feasible and effective mechanism? *Surg Oncol Clin N Am*. 2010;19(2):371-90.
- Balzano G, Zerbi A, Braga M, Rocchetti S, Beneduce AA, Di Carlo V. Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg*. 2008;95(11):1387-93.
- di Sebastiano P, Festa L, De Bonis A, Ciuffreda A, Valvano MR, Andriulli A, et al. A modified fast-track program for pancreatic surgery: a prospective single-center experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396(3):345-51.
- Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguiar-Nascimento JE, Schäfer M, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg*. 2013;37(2):240-58.
- Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9320):1812-8.
- Grant FM, Protic M, Gonen M, Allen P, Brennan MF. Intraoperative fluid management and complications following pancreatectomy. *J Surg Oncol*. 2013;107(5):529-35.
- Adham M, Chopin-Laly X, Lepilliez V, Gincul R, Valette PJ, Ponchon T. Pancreatic resection: drain or no drain? *Surgery*. 2013;154(5):1069-77.
- Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252(2):207-14.
- Conlon KC, Labow D, Leung D, Smith A, Jarnagin W, Coit DG, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg*. 2001;234(4):487-93; discussion 493-4.
- Van Buren G 2nd, Bloomston M, Hughes SJ, Winter J, Behrman SW, Zyromski NJ, et al. A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage. *Ann Surg*. 2014;259(4):605-12.
- Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM Jr. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) Classification scheme. *Ann Surg*. 2007;245(3):443-51.

Recebido em 03/04/2015

Aceito para publicação em 13/10/2015

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

### Endereço para correspondência:

Enio Campos Amico

E-mail: [ecamic@uol.com.br](mailto:ecamic@uol.com.br)

# Retenção inadvertida de corpos estranhos após intervenções cirúrgicas. Análise de 4547 casos

## *Unintentionally retained foreign bodies after surgical procedures. Analysis of 4547 cases*

DÁRIO VIANNA BIROLINI<sup>1</sup>; SAMIR RASSLAN<sup>2</sup>; EDIVALDO MASSAZO UTIYAMA<sup>3</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar a experiência de cirurgiões brasileiros com a retenção inadvertida de corpos estranhos (RICE) após procedimentos cirúrgicos. **Métodos:** foi enviado por correio eletrônico um questionário para cirurgiões, de março a julho de 2012. As questões avaliavam a sua experiência com RICE, os tipos de corpos estranhos, suas manifestações clínicas, diagnósticos, fatores de risco e implicações jurídicas. **Resultados:** 2872 questionários foram analisados. Destes, 43% dos cirurgiões já teriam deixado algum corpo estranho (CE) e 73% removido um CE em uma ou mais ocasiões. De um total de 4547 CE, 90% eram têxteis, 78% foram descobertos dentro do primeiro ano, e 14% assintomáticos. No grupo dos médicos graduados há menos de cinco anos, 36% já havia deixado um CE. Os procedimentos operatórios mais relacionados eram eletivos (54%) e rotineiros (85%). Emergência (26%), ausência de contagem (25%) e condições inadequadas de trabalho também contribuíram com a ocorrência (12,5%). Em 46% dos casos os pacientes tomaram ciência da retenção e 26% deles processaram os médicos ou as instituições. **Conclusão:** situações médicas desafiadoras, omissão de protocolos de segurança e condições inadequadas de trabalho contribuíram com a RICE. Entretanto, as RICE ocorreram principalmente em operações de rotina, como cesarianas e colecistectomias, principalmente no início da carreira profissional, ressaltando, principalmente em países mais pobres, a necessidade de prevenção primária. Os têxteis predominaram, acarretando repercussões clínicas e sendo diagnosticados nos primeiros meses de pós-operatório. Os médicos foram processados em 11,3% dos casos de RICE.

**Descritores:** Corpos Estranhos. Complicações Pós-Operatórias. Instrumentos Cirúrgicos.

### INTRODUÇÃO

A Retenção Inadvertida de Corpos Estranhos (RICE) leva à reoperações em 70% das vezes<sup>1</sup>, chegando a atingir 80% de morbidade e 35% de mortalidade<sup>2,3</sup>, além de desencadear custos médicos e jurídicos significantes<sup>4,5</sup>. Entretanto, a RICE ainda representa um problema sem resolução<sup>6</sup>.

A sua natureza esporádica (1:1000 a 1:2000)<sup>7-9</sup>, bem como, o estigma de falha médica com as suas potenciais implicações jurídicas, continuam dificultando o seu entendimento.

Para que se possa avançar no entendimento da sua ocorrência, ao estudar um número maior de casos, este estudo avalia a experiência de cirurgiões com a RICE, analisando algumas de suas características e consequências.

### MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o protocolo 493/11. Trata-se de um estudo observacional

transversal, realizado por meio de um inquérito que foi desenvolvido com o auxílio da ferramenta *Jotform* ([www.jotform.com](http://www.jotform.com)), e enviado pela Internet aos membros de nove sociedades brasileiras relacionadas às especialidades de Urologia, Ginecologia, Obstetrícia, Cirurgia Geral, Oncológica, Torácica, Coloproctologia, Videolaparoscopia, e Cirurgia do Aparelho Digestivo e do Trauma. As respostas foram voluntárias e anônimas.

As sociedades começaram a enviar *emails* para os seus associados em março de 2012. Os formulários podiam ser preenchidos por um período até de três meses. Como havia superposição de endereços entre os médicos que participam de mais de uma entidade, o *site* bloqueava as respostas provenientes do mesmo *email* e ou número de Protocolo de Internet (IP), para evitar a duplicidade de respostas.

Foram excluídos os médicos sem endereço eletrônico, sem título de especialista ou com residência de especialização incompleta. No caso do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC), excluímos também membros que eram especialistas de outras áreas, como Plástica ou Cabeça e Pescoço, por exemplo.

1. Serviço de Cirurgia de Emergência, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), SP, Brasil; 2. Disciplina de Cirurgia Geral e Trauma, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), SP, Brasil; 3. Serviço de Cirurgia Geral Eletiva, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), SP, Brasil.

O questionário foi dividido em quatro partes. A primeira, referente às informações relacionadas à experiência do médico, como tempo de formado, número de operações que realiza por mês, e se já havia retirado ou deixado algum CE inadvertidamente. Nos casos em que havia ocorrido RICE, a segunda parte verificou as informações diretamente relacionadas aos CE, como tipo de instrumental, tempo de retenção e manifestações clínicas. Na terceira, investigamos os desencadeantes da RICE, analisando quais foram as intervenções com maior incidência, que fatores teriam aumentado o seu risco, e quais seriam as sugestões para minimizar sua ocorrência. Na última, estudamos como os médicos e os pacientes lidaram, do ponto de vista ético, com a RICE e se houve implicações jurídicas.

Nenhuma das respostas era obrigatória, embora algumas questões só aparecessem caso a anterior fosse respondida afirmativamente. Assim, a porcentagem de cada item foi calculada baseada no número de respostas obtidas para cada pergunta, nem sempre coincidente.

## RESULTADOS

Recebemos 2885 respostas. Desprezamos 13 formulários por preenchimento incompleto ou por estarem duplicados, restando 2872 submissões para análise.

Participaram 1021 cirurgiões (36%), 1613 ginecologistas e obstetras (56%) e 238 urologistas (8%). Em relação ao tempo de formado, 20% tinham menos de dez anos, 27% de 11 a 20, 28% de 21 a 30, e 25% com mais de 30 anos.

Quando questionados se já teriam retirado um CE deixado por outro colega, 46% dos médicos formados a menos de cinco anos respondeu afirmativamente, assim

como, 69% dos formados a até dez anos, 74% dos formados até 30 anos e 78% nos com mais de 30 anos. Em média, 73% dos participantes já retiraram algum CE.

Com menos de cinco anos de formado, 36% já teriam deixado algum CE. Esse índice se elevou para 40% no grupo com 11 a 20 anos, e atingiu 51% no grupo com mais de 30 anos de formado. Em média, 43% deixaram algum CE e, destes, 36%, mais de uma vez.

Dos 4547 CE descritos, os têxteis representaram 90% (Tabela 1). A retenção foi diagnosticada no primeiro bimestre de pós-operatório em 42% dos CE, e nos dez meses consecutivos em 36%, totalizando 78% das descobertas, ainda no primeiro ano. Sobraram 14% que foram diagnosticados entre um e cinco anos e 8%, após este período.

Quanto ao quadro clínico, 14% dos operados eram assintomáticos, 61% referiam sintomas leves, como desconforto abdominal inespecífico ou massa palpável, e 25% desenvolveram manifestações graves como peritonite, fístula ou obstrução intestinal.

Ao relacionarmos o intervalo de tempo para o diagnóstico do CE com o quadro clínico, verificamos que de dois a seis meses após a operação, 96% apresentavam algum tipo de sintoma, enquanto que, no período com mais de cinco anos, 23% estavam assintomáticos. As manifestações graves apareceram nos primeiros dois meses em 20% e reduziram para, aproximadamente, 11% até o período após cinco anos, quando voltaram a subir para 23%.

Quando analisamos o quadro clínico em relação à natureza do CE, verificamos que a retenção dos têxteis foi mais grave que a de agulhas ou de instrumental cirúrgico (Tabela 2).

A maioria das RICE ocorreu em operações a céu aberto (94%) e em caráter eletivo (54%), que os cirurgi-

**Tabela 1** - Distribuição dos corpos estranhos de acordo com a sua natureza.

Natureza dos corpos estranhos retidos	Porcentagem (%)
Compressas grandes	42,01
Compressas pequenas	26,11
Gazes	22,10
Instrumentos cirúrgicos	5,21
Agulhas	2,84
Outros	1,74

**Tabela 2** - Manifestações clínicas de acordo com a natureza do corpo estranho.

Tipo de Manifestações Clínicas	Têxteis	Corpo Estranho	
		Instrumentos cirúrgicos	Agulhas
Assintomático	12%	67%	10%
Oligossintomático	71%	33%	90%
Manifestações graves	17%	-	-



ões classificaram como habituais (85%), porém complexas (57%).

Das operações em que os cirurgiões deixaram algum CE, discriminamos 115 tipos de procedimentos, sendo cesariana, histerectomia por via abdominal, laparotomia exploradora e colecistectomia, as intervenções mais relacionadas (Tabela 3).

Quando questionados sobre qual fator isoladamente teria mais contribuído com a RICE, os entrevistados escolheram as situações de urgência/emergência (26%), a não contagem de compressas (25%) e condições inadequadas de trabalho (Tabela 4).

No grupo dos cirurgiões que já deixou CE, 54% dos doentes não foram informados do ocorrido. Dos operados que tomaram ciência do fato, 26% acabaram processando o médico e/ou a instituição. No grupo dos cirurgiões que não deixou CE, apenas 26% avisariam ao operado, caso ocorresse uma RICE.

## DISCUSSÃO

A retenção inadvertida de corpos estranhos é grosseiramente subestimada<sup>10,11</sup>. As dificuldades diagnósticas<sup>11,12</sup>, suas potenciais repercussões jurídicas<sup>1,5</sup>, bem como, a dificuldade em relatar e lidar com insucessos<sup>13,14</sup>, explicam tal fato. Para que pudéssemos colaborar com o conhecimento sobre este tema, optamos

**Tabela 3** - Número de RICE por procedimento. Sete tipos mais incidentes.

Procedimento	Porcentagem
Cesárea	17,96%
Histerectomia abdominal	16,33%
Laparotomia exploradora por abdome agudo	13,54%
Laparotomia exploradora por trauma	7,26%
Colecistectomia por incisão subcostal	6,62%
Colectomia	4,12%
Apendicectomia	3,60%

**Tabela 4** - Fatores que contribuíram com a ocorrência da RICE.

Fatores	Porcentagem (%)
Urgência / Emergência	26
Não contar compressas	25
Condições inadequadas de trabalho	12
Obesidade	11
Troca de planos inesperada ou acidente cirúrgico durante a operação	11
Fadiga	9
Troca de equipe médica durante a operação	5
Equipes de especialidades diferentes atuando simultaneamente	2

por explorá-lo sob o ângulo dos cirurgiões que já deixaram CE. Precisávamos de um instrumento que diminuísse o desconforto inerente ao assunto e que alcançasse um grande número de médicos das principais especialidades envolvidas, preservando o seu anonimato. Como, segundo Scriven *et al.*, a distância proporcionada pela internet facilita a resposta para questões mais sensíveis ou menos socialmente desejáveis<sup>14</sup>, solicitamos às sociedades brasileiras que enviassem essa pesquisa por *email* aos seus associados. Desta forma, foram excluídos os cirurgiões que estavam cursando os anos básicos da residência médica, ou com um preparo técnico insuficiente.

Tendo em vista o caráter voluntário desta pesquisa, obtivemos uma amostra por conveniência e, algumas questões como, por exemplo, a porcentagem de cirurgiões que já deixou algum CE ou que já foi processada, devem ser analisadas tendo-se em vista esta limitação. Apesar disto, o método nos permitiu analisar a experiência de 2872 especialistas com 4547 casos de RICE, representando aproximadamente 7% de todos os cirurgiões gerais, urologistas, ginecologistas e obstetras cadastrados pelo Conselho Federal de Medicina no Brasil<sup>15</sup>. Acreditamos que seja um número expressivo uma vez que Wan *et al.*, na maior revisão de casos publicada desde 1963, relataram 254 casos de compressas retidas<sup>16</sup>.

Ao analisarmos quando teria acontecido a RICE, verificamos que o grande pico de incidência se deu logo no início da carreira dos cirurgiões. Depois, este número continuou aumentando até atingir, nos formados com mais de 30 anos, metade dos entrevistados. Esses dados sugerem que a RICE seja mais frequente do que imaginamos, e que maior atenção deve ser dada aos médicos em formação, para que aprendam técnicas de prevenção antes que ocorram suas próprias falhas.

Dos 4547 CE relatados, 90% eram têxteis e, destes, as compressas grandes foram as mais frequentes. Tivemos apenas 129 casos de agulhas, superados até pelas 237 pinças cirúrgicas, tão raramente citadas na literatura médica. A medida preventiva de RICE mais difundida é a contagem que, em muitos centros cirúrgicos, não é padronizada ou apenas afere os têxteis<sup>17-19</sup>. Mesmo nos lo-

cais que seguem todas as recomendações da *Association of Perioperative Registered Nurses* (AORN), as agulhas são os itens que mais comumente têm a sua contagem discrepante<sup>20</sup>. Então, tendo em vista estes dados, nos perguntamos por que foram os têxteis, e não as agulhas ou as pinças, os objetos mais retidos<sup>21</sup>.

Esta distribuição vai ao encontro de uma explicação para a maioria das RICE, de que somente ficariam retidos nas operações, os CE que são “intencionalmente soltos” dentro da cavidade e, depois, “esquecidos” pela equipe cirúrgica. Como não soltamos, mesmo que temporariamente, um bisturi, uma pinça anatômica ou um fio agulhado no interior da cavidade, dificilmente encontramos tais instrumentais retidos.

Levando-se em conta os níveis de prevenção que Leavell *et al.* popularizaram em 1965<sup>22</sup>, a mesma ênfase dada a técnicas para detectar algo inserido na cavidade deveria ser dada para disseminar métodos de não se soltar nada na cavidade. Com o intuito de prevenir o infarto do miocárdio, por exemplo, medidas de prevenção primária para evitar o sedentarismo e o sobrepeso são mais importantes do que adotar medidas de prevenção secundária, ou seja, realizar periodicamente um estudo tomográfico das artérias coronárias. Da mesma forma, deve ser mais eficiente deixar todas as compressas presas aos reparos, colocados fora do abdome, do que conferir a sua contagem ao final dos procedimentos.

Outras medidas primárias também poderiam ser adotadas, como utilizar apenas gazes montadas, ou manter a extremidade da válvula maleável fora da incisão durante o seu fechamento. O mesmo conceito pode ser aplicado quando, por exemplo, um cirurgião exausto e com uma equipe incompleta opta por postergar uma operação complexa que não seja de extrema urgência.

Em relação ao tempo de descoberta do CE, o pico de incidência ocorreu nos dois primeiros meses, como o esperado<sup>11,16,23</sup>. Poderíamos explicar esses números pelo fato dos pacientes realizarem mais exames de imagem no pós-operatório recente e pela maior tendência, nesta fase, dos têxteis evoluírem para processos exsudativos e sintomáticos<sup>7</sup>. Nos casos tardios predomina a reação fibrótica, minimizando suas manifestações clínicas<sup>24-26</sup>. Apesar de termos detectado apenas 8% dos casos após cinco anos da operação inicial, 23% destes desenvolveram complicações graves, justificando a remoção cirúrgica ainda que os pacientes estejam assintomáticos<sup>24</sup>. Por outro lado, o tipo de CE deve ser levado em consideração. Afinal, o índice de complicações graves dobrou a cada aumento do tamanho do têxtil, sendo 6% para gaze, 12% para compressa pequena e 24% para compressas grandes.

Os cirurgiões brasileiros enfatizaram os mesmos fatores de risco ressaltados nos estudos de Gawande *et al.*<sup>1</sup>, Lincourt *et al.*<sup>10</sup> e Stawicki *et al.*<sup>6,27</sup>. As laparotomias exploradoras habitualmente contemplam estes fatores,

sendo operações de urgência/emergência, frequentes, complexas, com mudanças de planos operatórios, em doentes instáveis, precisando de têxteis para a hemostasia e, muitas vezes, realizadas por equipes cansadas e em ambiente inadequado. Por estes motivos, não nos surpreende a sua presença em nossa relação (20,8%). Entretanto, a maior parte das RICE ocorreu em laparotomias, de realização corriqueira e eletiva, assim como, os dados obtidos por Cima *et al.*<sup>21</sup>. Embora todas as 115 intervenções listadas possam compartilhar estas características, houve a presença marcante das operações de cesariana, histerectomia e colecistectomia (40,91%); talvez este fato possa ser explicado pela grande prevalência destas operações: 350.000 cesáreas, 61.000 colecistectomias e quase 45.000 histerectomias, no Brasil, de outubro de 2011 a março de 2012<sup>28</sup>. Entretanto, o fato mais importante, é que, nestas intervenções, as compressas são rotineiramente inseridas em recessos para expor o campo operatório. A sua retirada depende de mecanismos de prevenção secundária, expondo a sua falibilidade<sup>29-31</sup>. Nestes casos, provavelmente, muitas retenções inadvertidas de corpo estranho poderiam ser evitadas com o simples reparo das compressas. Além dos fatores previamente citados, muitos entrevistados apontaram falhas estruturais e processuais que revelaram um cenário preocupante de trabalho, exercido por boa parte dos cirurgiões brasileiros e do terceiro mundo<sup>19</sup>.

Alguns estudos importantes sobre a RICE partiram do registro de processos jurídicos<sup>1,5</sup>. Se esta metodologia fosse aplicada à nossa amostra, estaríamos avaliando apenas 11% dos casos e subestimando a sua ocorrência. Além disso, alegando ser um risco inerente à operação, com possíveis implicações jurídicas e profissionais, 74% dos cirurgiões declararam que não revelariam ao paciente operado a retirada de um CE deixado por outro colega. Portanto, precisaremos quebrar dois paradigmas, se quisermos compreender melhor este fenômeno.

Infelizmente, apesar de todos os avanços, ainda são vigentes as doutrinas do *res ipsa loquitur* (a coisa fala por si mesma) e do *captain-of-the-ship* que responsabilizam principalmente o cirurgião<sup>32</sup>. O foco no esquecimento de um CE precisaria ser mudado para o da segurança em cirurgia. E a RICE deveria ser abordada como uma falha em um sistema e, não, como o produto da negligência ou imperícia de algum profissional específico<sup>33,34</sup>.

Apesar de nem sempre dispormos da alta tecnologia, há medidas simples e acessíveis que devemos seguir e promover<sup>6,35-37</sup>. Dentre estas medidas, vale a pena enfatizar a importância da prevenção primária e de um ambiente de trabalho adequado, para que os profissionais atuem de forma digna e mais segura. Apesar de alguns destes resultados não terem se baseado em uma análise estatística de risco, eles sugerem algumas reflexões.

Concluindo, as situações médicas desafiadoras, a omissão de protocolos de segurança e as condições ina-

dequadas de trabalho contribuíram com a RICE. Entretanto, as retenções inadvertidas ocorreram principalmente em operações de rotina, como cesarianas e colecistectomias, principalmente no início da carreira médica, ressaltando, principalmente em países mais pobres, a necessidade de prevenção primária. Os têxteis predominaram, levando à repercussões clínicas e sendo diagnosticados nos primeiros meses de pós-operatório. Os médicos foram processados em 11,3% dos casos de RICE.

## Agradecimentos

Ao Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Sociedade Brasileira de Coloproctologia, Sociedade Brasileira de Videocirurgia, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, Sociedade Brasileira de Atendimento Integrado ao Traumatizado, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica, Sociedade Brasileira de Urologia.

## A B S T R A C T

**Objective:** this study aims to explore the experience of Brazilian surgeons on Unintentionally Retained Foreign Bodies (RFB) after surgical procedures. **Methods:** A questionnaire was sent to surgeons by electronic mail, between March and July 2012. The questions analyzed their experience with foreign bodies (FB), foreign bodies' types, clinical manifestations, diagnoses, risk factors and legal implications. **Results:** in the 2872 eligible questionnaires, 43% of the surgeons asserted that they had already left FB and 73% had removed FB in one or more occasions, totalizing 4547. Of these foreign bodies, 90% were textiles, 78% were discovered in the first year and 14% remained asymptomatic. Among doctors with less than five years after graduation, 36% had already left a FB. The most frequently surgical procedures mentioned were the elective (57%) and routine (85%) ones. Emergency (26%), lack of counting (25%) and inadequate conditions of work contributed (12,5%) to the occurrence. In 46% of the cases patients were alerted about the FB, and 26% of them sued the doctors or the institution. **Conclusions:** challenging medical situations, omission of security protocols and inadequate work conditions contributed to RFB. However, RFB occurs mostly in routine procedures such as cesarean or cholecystectomy, and at the beginning of the professional career, highlighting, particularly in poorest countries, the need for primary prevention. Textiles predominated causing clinical repercussions and they were diagnosed in the first postoperative months. Surgeons were sued in 11, 3% of the RFB cases.

**Key words:** Foreign Bodies. Postoperative Complications. Surgical Instruments.

## REFERÊNCIAS

- Gawande AA, Studdert DM, Orav EJ, Brennan TA, Zinner MJ. Risk factors for retained instruments and sponges after surgery. *N Engl J Med.* 2003;348(3):229-35.
- Chorvat G, Kahn J, Camelot G, Henriot P, Gillet JY, Gillet M. The fate of swabs forgotten in the abdomen. *Ann Chir.* 1976;30(8):643-9.
- Claus CMP, Conte CG, Coelho JCU, Pinho RV. Oclusão intestinal por compressas cirúrgicas intraluminais: experiência de cinco casos. *Rev Col Bras Cir.* 2007;34(4):281-2.
- Rosenthal MB. Nonpayment for performance? Medicare's new reimbursement rule. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1573-5.
- Kaiser CW, Friedman S, Spurling KP, Slowick T, Kaiser HA. The retained surgical sponge. *Ann Surg.* 1996;224(1):79-84.
- Stawicki SP, Moffatt-Bruce SD, Ahmed HM, Anderson HL 3rd, Balija TM, Bernescu I, et al. Retained surgical items: a problem yet to be solved. *J Am Coll Surg.* 2013;216(1):15-22.
- Hyslop JW, Maull KI. Natural history of the retained surgical sponge. *South Med J.* 1982;75(6):657-60.
- Serra J, Matias-Guiu X, Calabuig R, Garcia P, Sancho FJ, La Calle JP. Surgical gauze pseudotumor. *Am J Surg.* 1988;155(2):235-7.
- Rappaport W, Haynes K. The retained surgical sponge following intra-abdominal surgery. A continuing problem. *Arch Surg.* 1990;125(3):405-7.
- Lincourt AE, Harrell A, Cristiano J, Sechrist C, Kercher K, Heniford BT. Retained foreign bodies after surgery. *J Surg Res.* 2007;138(2):170-4.
- Gonzalez-Ojeda A, Rodriguez-Alcantar DA, Arenas-Marquez H, Sanchez Perez-Verdia E, Chavez-Perez R, Alvarez-Quintero R, et al. Retained foreign bodies following intra-abdominal surgery. *Hepatogastroenterology.* 1999;46(26):808-12.
- Yildirim S, Tarim A, Nursal TZ, Yildirim T, Caliskan K, Torer N, et al. Retained surgical sponge (gossypiboma) after intraabdominal or retroperitoneal surgery: 14 cases treated at a single center. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(4):390-5.
- Jones SA. The foreign body problem after laparotomy. Personal experiences. *Am J Surg.* 1971;122(6):785-6.
- Scriven A, Smith-Ferrier S. The application of online surveys for workplace health research. *J R Soc Promot Health.* 2003;123(2):95-101.
- Scheffer MBA, coordenador. Demografia médica no Brasil. Dados gerais e descrições de desigualdades. São Paulo: CREMESP, CFM; 2011. v.1, p.1-120 [acessado em: 2013 Fev 20]. Disponível em: [http://www.sbgg.org.br/profissionais/arquivo/politicas\\_publicas/demografia01.pdf](http://www.sbgg.org.br/profissionais/arquivo/politicas_publicas/demografia01.pdf)
- Wan W, Le T, Riskin L, Macario A. Improving safety in the operating room: a systematic literature review of retained surgical sponges. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(2):207-14.
- Patterson P. How ORs decide when to count instruments. *OR Manager.* 2000;16(4):1, 10, 12-4.
- Ugochukwu AI, Edeh AJ. Retained intra-abdominal artery forceps – An unusual cause of intestinal strangulation. *N Am J Med Sci.* 2011;3(7):339-43.
- Mefire AC, Tchounzou R, Guifo ML, Fokou M, Pagbe JJ, Essomba A, ET al. Retained sponge after abdominal surgery: experience from a third world country. *Pan Afr Med J.* 2009;2:10.
- Egorova NN, Moskowitz A, Gelijns A, Weinberg A, Curty J, Rabin-Fastman B, et al. Managing the prevention of retained surgical instruments: what is the value of counting? *Ann Surg.* 2008;247(1):13-8.
- Cima RR, Kollengode A, Garnatz J, Storsveen A, Weisbrod C, Deschamps C. Incidence and characteristics of potential and actual retained foreign object events in surgical patients. *J Am Coll Surg.* 2008;207(1):80-7.

22. Leavell HR, Clark EG. Preventive medicine for the doctor in his community—an epidemiologic approach. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1965.
23. Iglesias AC, Salomão RM. Gossipiboma intra-abdominal: análise de 15 casos. *Rev Col Bras Cir.* 2007;34(2):105-13.
24. Olnick HM, Weens HS, Rogers JV Jr. Radiological diagnosis of retained surgical sponges. *J Am Med Assoc.* 1955;159(16):1525-7.
25. Lauwers PR, Van Hee RH. Intraperitoneal gossypibomas: the need to count sponges. *World J Surg.* 2000;24(5):521-7.
26. Sheehan RE, Sheppard MN, Hansell DM. Retained intrathoracic surgical swab: CT appearances. *J Thorac Imaging.* 2000;15(1):61-4.
27. Stawicki SP, Evans DC, Cipolla J, Seamon MJ, Lukaszczuk JJ, Prosciak MP, et al. Retained surgical foreign bodies: a comprehensive review of risks and preventive strategies. *Scand J Surg.* 2009;98(1):8-17.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Procedimentos hospitalares do SUS – por local de internação – Brasil/2009 [acessado em: 2013 Jul 15]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>
29. Brewer GA, Marsh RL, Clark-Foos A, Meeks JT, Cook GI, Hicks JL. A comparison of activity-based to event-based prospective memory. *Appl Cogn Psychol.* 2011;25(4):632-40.
30. Rupp CC, Kagarise MJ, Nelson SM, Deal AM, Phillips S, Chadwick J, Petty T, et al. Effectiveness of a radiofrequency detection system as an adjunct to manual counting protocols for tracking surgical sponges: a prospective trial of 2,285 patients. *J Am Coll Surg.* 2012;215(4):524-33.
31. Greenberg CC, Regenbogen SE, Lipsitz SR, Diaz-Flores R, Gawande AA. The frequency and significance of discrepancies in the surgical count. *Ann Surg.* 2008;248(2):337-41.
32. Gibbs VC, Coakley FD, Reines HD. Preventable errors in the operating room: retained foreign bodies after surgery--Part I. *Curr Probl Surg.* 2007;44(5):281-337.
33. Rhodes RS. Patient safety in surgical care: a systems approach. Elements of contemporary practice. In: Souba WW, Fink MP, Jurkovich GJ, Kaiser LR, Pearce WH, Pemberton JH, Soper NJ, editors. *ACS surgery: principles and practice.* Illinois WebMD; 2007. p.1-14.
34. Schanaider A, Manso JEF. Corpos estranhos provenientes de acessos cirúrgicos à cavidade abdominal: aspectos fisiopatológicos e implicações médico legais. *Rev Col Bras Cir.* 2006;33(4):250-5.
35. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Prevention of unintentionally retained foreign objects during vaginal deliveries. Health care protocol. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2012. Available from: [https://www.icsi.org/\\_asset/3xvmi8/RFO.pdf](https://www.icsi.org/_asset/3xvmi8/RFO.pdf).
36. Gibbs VC. Policy nothing left behind®: prevention of retained surgical items multistakeholder policy. San Francisco; February 2011. Available from: [http://nothingleftbehind.org/uploads/NoThing\\_Left\\_Behind\\_Policy.pdf](http://nothingleftbehind.org/uploads/NoThing_Left_Behind_Policy.pdf)
37. American College of Surgeons. Statement on the prevention of retained foreign bodies after surgery [cited 2013 Jan 30]. Available from: [http://www.facs.org/fellows\\_info/statements/st-51.html](http://www.facs.org/fellows_info/statements/st-51.html).

Recebido em 18/05/2015

Aceito para publicação em 14/10/2015

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Dairio Vianna Biolini

E-mail: [drdario78@hotmail.com](mailto:drdario78@hotmail.com)

# Avaliação do uso do extrato bruto de *Euphorbia tirucalli* na inibição do tumor ascítico de ehrlich

## *Use of raw Euphorbia tirucalli extract for inhibition of ascitic Ehrlich tumor*

ORLANDO JOSÉ DOS SANTOS, TCBC-MA<sup>1</sup>; EULER NICOLAU SAUAIA FILHO<sup>2</sup>; FLÁVIA RAQUEL FERNANDES DO NASCIMENTO<sup>1</sup>; FRANCISCO CARDOSO SILVA JÚNIOR<sup>3</sup>; EDER MAGALHÃES SILVA FIALHO<sup>1</sup>; RAYAN HAQUIM PINHEIRO SANTOS<sup>4</sup>; RENNAN ABUD PINHEIRO SANTOS<sup>1</sup>; IZABEL CRISTINA PORTELA BOGÉA SERRA<sup>1</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar o efeito do extrato hidroalcoólico de *Euphorbia tirucalli* (ETHE) sobre o desenvolvimento do tumor de Ehrlich em sua forma ascítica. **Métodos:** quinze camundongos *Swiss* foram inoculados via intraperitoneal com  $10,44 \times 10^7$  células do tumor de Ehrlich e um dia depois foram divididos em dois grupos: Grupo ETHE (oito camundongos), tratados com a dose de 125mg/kg/dia de ETHE por cinco dias e Grupo Controle (sete camundongos), tratado apenas com 0,9% de solução salina isotônica em relação ao mesmo período. O tratamento foi realizado por gavagem. Dez dias após a inoculação, quatro animais de cada grupo foram sacrificados para a quantificação do número de células de tumor, do volume de fluido ascítico e do número de células da medula óssea. Os demais animais foram mantidos, para avaliar a sobrevivência. **Resultados:** o volume de líquido ascítico e do número de células tumorais foram menores no grupo ETHE quando comparado ao grupo controle, porém sem significância estatística. Por outro lado, a sobrevivência dos animais foi maior no grupo de ETHE, bem como, a quantidade de células de medula óssea. **Conclusão:** o tratamento com ETHE, após a inoculação do tumor, diminuiu o seu desenvolvimento e aumentou sobrevida, bem como, a celularidade da medula óssea, reduzindo assim, a mielossupressão presente nos animais portadores de tumor de Ehrlich.

**Descritores:** Fitoterapia. Extratos Vegetais. Euphorbiaceae. Carcinoma de Ehrlich. Camundongos.

### INTRODUÇÃO

*Euphorbia tirucalli* L. [Euphorbiaceae] é conhecido no Brasil como “aveloz” e seu látex tem sido usado como anti-helmíntico, antissifilítico e antitumoral na medicina tradicional<sup>1-4</sup>. Algumas propriedades biológicas da *Euphorbia tirucalli* têm sido confirmadas como atividades larvicida, moluscicida, bactericida e anti-herpética.<sup>5-9</sup> Essas atividades são comumente relacionadas à presença de fitoesteróis e triterpenos<sup>2</sup>.

O tumor de Ehrlich é um carcinoma de crescimento rápido com comportamento muito agressivo, que induz mielossupressão em camundongos e afeta fortemente a resposta inflamatória. Foi demonstrado que os níveis de prostaglandina E2 (PGE2), que estão dramaticamente aumentados em camundongos portadores do tumor, foram abolidos pelo tratamento com extrato de *E. tirucalli*<sup>10-12</sup>.

Baseado no uso popular e nos resultados acerca do efeito de *E. tirucalli* na resposta inflamatória, o objetivo do presente estudo foi avaliar a atividade antitumoral *in vivo* da *Euphorbia tirucalli*, via oral, usando o tumor de Ehrlich em sua forma ascítica.

### MÉTODOS

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), protocolo número 23115 008767/2008-40. O estudo seguiu as normas de uso de animais em experimentação, preconizadas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), e a pesquisa realizada no Departamento de Medicina II, no Departamento de Patologia e no Laboratório de Imunofisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

A amostra foi composta de 15 camundongos *Swiss* machos (*Swiss Webster*, Rodentia Mammalia), fornecidos pelo Biotério UFMA, com idades entre 60 e 100 dias (média de idade de 72 dias). O peso estava entre 20 e 25 g (22,3g de peso médio). Eles foram mantidos em grupos de cinco por gaiola padrão para a espécie no Laboratório de Pesquisa de Imunofisiologia, com ciclo claro-escuro de 12 horas e umidade 44-56%, iguais ao ambiente natural, sem qualquer regulação artificial. A temperatura era constante em  $26 \pm 2^\circ\text{C}$ . Os animais foram alimentados

1. Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil; 2. Hospital Universitário Presidente Dutra, UFMA, São Luís, MA, Brasil; 3. Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil; 4. Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil.

com ração comercial padrão e tiveram livre acesso à água durante todo o experimento.

As cascas de *E. tirucalli* foram coletadas e identificadas no Herbário Ático Seabra da UFMA (espécimens voucher nº 1373). As cascas foram mecanicamente trituradas e adicionadas a 1L de etanol (70%), sendo misturadas a cada 8h durante 72h. Após este período, o extrato hidroalcoólico foi filtrado usando um funil de algodão. Após este processo, o extrato foi concentrado através de um evaporador rotativo e novamente filtrado para se obter 190ml de extrato hidroalcoólico. Finalmente, o extrato foi seco e o resíduo obtido diluído em água destilada em uma concentração de 15mg/ml.

Com a finalidade de tratar os camundongos, o extracto de *E. tirucalli* foi diluído novamente com água e administrado por gavagem com doses únicas diárias (125mg/kg de peso corporal) durante cinco dias. O tratamento foi iniciado 24 horas após o implante do tumor de Ehrlich. O grupo controle foi tratado apenas com solução salina isotônica (0,2ml).

O tumor ascítico de Ehrlich, derivado de um adenocarcinoma murino de mama espontâneo, foi mantido na forma ascítica através de passagens intraperitoneais sucessivas em camundongos *Swiss*, por transplante semanal no Laboratório de Imunofisiologia da UFMA. O fluido ascítico foi removido por abertura do abdome e coleta cuidadosa de todo o fluido, com a ajuda de uma seringa de 3ml estéril. Contagem de células tumorais foram feitas em um hemocítometro Neubauer. As células encontradas foram mais do que 99% viáveis pelo método de exclusão do corante azul de Tripano e quantidade de  $5,22 \times 10^8$  células/ml de líquido ascítico.

Um volume de 0,2ml de células de tumor de Ehrlich foi injetado no espaço intraperitoneal para o desenvolvimento da forma ascítica. O montante final da suspensão de células tumorais utilizada em cada aplicação foi  $10,44 \times 10^7$  células viáveis.

Após a inoculação, os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: Grupo ETHE (GE), com oito camundongos, e grupo controle (GC), com sete animais. Os animais com tumor ascítico foram pesados a cada três dias.

No dia seguinte à inoculação, os animais do GE receberam diariamente 125mg/kg de extrato hidroalcoólico por gavagem e o mesmo volume de solução salina isotônica a 0,9% no GC, durante cinco dias consecutivos.

No décimo dia após a inoculação, quatro camundongos de cada grupo foram mortos por dose letal de 2% xilazina (20mg/kg, IM) e 5% de cloridrato de quetamina (30mg/kg, IM) para contagem celular da medula óssea femoral, bem como, volume e celularidade do líquido ascítico. Os camundongos remanescentes (quatro do GE e três de GC) foram mantidos para avaliar a sobrevivência.

Os resultados foram expressos como a média  $\pm$  desvio padrão de quatro animais por grupo. A avaliação estatística foi feita pelo teste ANOVA. A sobrevivência dos

animais foi demonstrada pela curva de Kaplan-Meier e foi aplicado o teste estatístico de Log-Rank para comparar as curvas. As diferenças foram consideradas significativas a  $p < 0,05$  e são representados por um asterisco. Todos os experimentos foram repetidos ao menos duas vezes.

## RESULTADOS

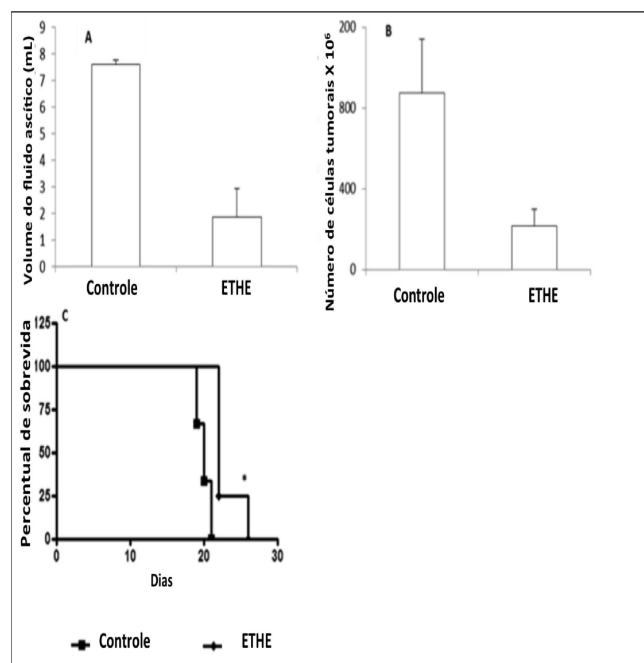
Volume total ascítico de Ehrlich e o número total de células tumorais foram menores nos camundongos tratados com *E. tirucalli* (125mg/kg), mas sem significância estatística (Figura 1 A e B). Os tratamentos com *E. tirucalli* também aumentaram significativamente a expectativa de vida (Figura 1C).

Houve também um aumento significativo no número de células da medula óssea do fêmur no GE (Figura 2).

Os pesos médios foram significativamente menores no GE (Figura 3).

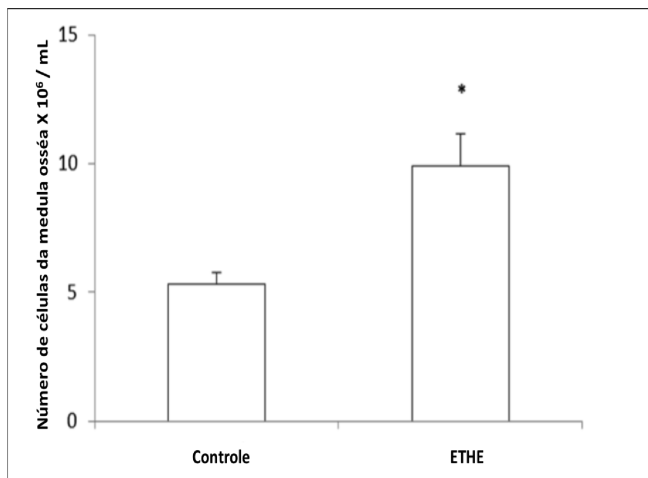
## DISCUSSÃO

Foi demonstrado aqui que o volume de fluido ascítico e o número de células de tumor de Ehrlich no peritônio foram menores em camundongos tratados com *E. tirucalli*, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. Apesar disso, esta diminuição pode demonstrar



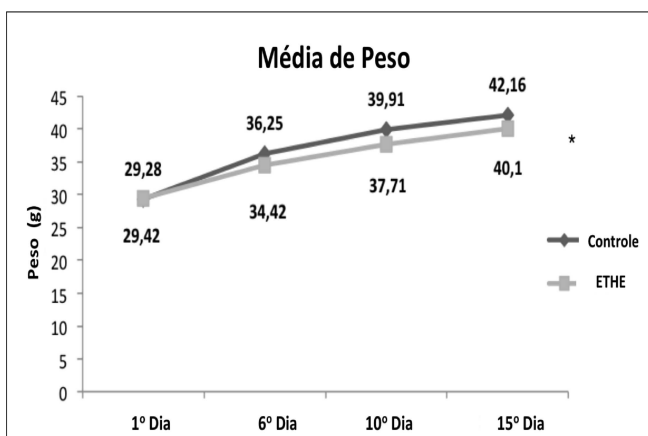
**Figura 1 -** Efeito de *E. tirucalli* em tumor de Ehrlich ascítico no volume de fluido ascítico (A), o número de células de tumor do fluido ascítico (B) e sobrevivência dos camundongos (C).

\*  $p < 0,05$  em comparação com o grupo de controle.



**Figura 2** - Efeito da *E. tirucalli* no número de células da medula óssea do fêmur em camundongos portadores de tumor de Ehrlich.

\*  $p < 0,05$  quando comparado ao grupo controle.



**Figura 3** - Evolução do peso médio do GE e GC no primeiro, sexto, décimo e 15º dias do ensaio.

\*  $p < 0,05$  quando comparado ao grupo controle.

a inibição do crescimento de ascite em camundongos do GE. Este fato, em conjunto com os pesos médios significativamente inferiores no GE, sugere retardamento do crescimento do tumor em animais tratados com o extrato.

O mecanismo exato pelo qual a *E. tirucalli* medeia o seu efeito antitumoral é desconhecido. No entanto, alguns dos compostos presentes em *E. tirucalli*, tais como terpenos, poderiam explicar estes resultados<sup>13</sup>. Estes compostos têm sido mencionados como antioxidante e, conseqüentemente, podem ser envolvidos nas atividades antitumorais<sup>14</sup>. Os extratos derivados da planta contendo os princípios antioxidantes mostraram citotoxicidade para células tumorais e atividade antitumoral em animais experimentais<sup>15-17</sup>.

A resposta inflamatória é, de fato, indispensável para modular o desenvolvimento de tumores. Foi demonstrado que a resposta inflamatória de neutrófilos é essencial para o controle do tumor de Ehrlich. No entanto, o elevado influxo destas células promove o desenvolvimento do tumor<sup>18</sup>. Este efeito é, provavelmente, relacionado com a angiogênese e fatores de crescimento induzidos por inflamação, que são necessárias para o desenvolvimento do tumor. A implantação do tumor ascítico de Ehrlich induz, por si só a uma reação inflamatória local, com aumento da permeabilidade vascular, o que resulta na formação de intenso edema, migração celular e formação progressiva do fluido ascítico<sup>19</sup>. O fluido ascítico é essencial para o crescimento do tumor, uma vez que constitui a fonte nutricional direta para as células tumorais<sup>20</sup>.

O crescimento do tumor de Ehrlich induz à inibição da enzima superóxido dismutase e catalase, que são fundamentais para a eliminação de radicais livres, como o superóxido e o peróxido de hidrogênio<sup>21,22</sup>. Em camundongos portadores de tumor de Ehrlich, a atividade antioxidante atua por um mecanismo que envolve a modulação da peroxidação lipídica e aumenta o sistema de defesa antioxidante<sup>20</sup>.

Propomos que a aditiva e sinérgica atividade antioxidante de fitoquímicos, como terpenóides, presentes na *E. tirucalli* sejam responsáveis por sua atividade antitumoral potente, que pode ser inferida a partir do aumento da expectativa de vida de camundongos com tumores e pela inibição do crescimento ascítico.

No que diz respeito à celularidade da medula femoral, verificou-se um aumento significativo no número de células medulares no grupo tratado com Aveloz, um resultado que é consistente com o que foi exposto por Valadares *et al.*<sup>23</sup>. Este autor descreveu a propriedade do extrato de *Euphorbia tirucalli* em restaurar mielopoiese medular suprimida pelo tumor de Ehrlich durante o seu curso natural, não encontrando, no entanto, diferenças entre as três doses (125, 250 e 500 mg/kg). Estudos em camundongos inoculados com o tumor de Ehrlich mostrou uma diminuição rápida de unidades formadoras de colônias de granulócitos e macrófagos (CFU-GM) na medula óssea, ao passo que foi observado um aumento progressivo no número de células e de CFU-GM no baço, seguido de esplenomegalia<sup>24</sup>.

Quanto à sobrevivência dos animais, verificou-se, em nosso estudo, aumento estatisticamente significativo na sobrevivência dos animais tratados com Aveloz. O mesmo foi relatado no estudo de Valadares *et al.* para todas as doses disponíveis (125, 250, e 500 mg/kg/dia, durante cinco dias), sugerindo um aumento dose dependente na sobrevivência (sobrevivência maior em animais tratados com o extrato de 500mg/kg)<sup>23</sup>.

## A B S T R A C T

**Objective:** to evaluate the effect of the *Euphorbia tirucalli* hydroalcoholic extract (ETHE) on the development of Ehrlich Tumor, in its ascitic form. **Methods:** Fifteen mice Swiss were inoculated intraperitoneally with  $10,44 \times 10^7$  cells of Ehrlich Tumor and one day after were divided in two groups: ETHE Group (8 mice), treated with dose of 125mg/kg/day of ETHE for five days, and Control Group (7 mice), treated only with 0.9% isotonic saline solution over the same period. The treatment was done by gavage. Ten days after inoculation, four mice from each group were sacrificed for quantification of tumor cell number, ascitic fluid volume and bone marrow cell number. The remaining animals were maintained to evaluate the survival. **Results:** the ascitic fluid volume and the tumor cell number were decreased in ETHE group when compared to control group, but with no statistical significance. On the other hand, the survival of mice was higher in the ETHE group as well as the number of bone marrow cells. **Conclusion:** treatment with ETHE, after the inoculation of tumor, decrease its development and increase the survival and the bone marrow cellularity, reducing so, the myelosuppression present in the Ehrlich Tumor bearing mice.

**Key words:** Physical Therapy Specialty. Plant Extracts. Euphorbiaceae. Carcinoma, Ehrlich Tumor. Mice.

## REFERÊNCIAS

- Hecker E. Cocarcinogenic principles from seed oil of *Croton tiglium* and from other Euphorbiaceae. *Cancer Res.* 1968;28(11):2338-49.
- Khan AQ, Ahmed Z, Kazmi NU, Malik A. Further Triterpenes from the Stem Bark of *Euphorbia tirucalli*. *Planta Med.* 1987;53(6):577.
- Rezende JR, Rodrigues SB, Jabor IAS, Pamphie JA, Rocha LMSC. Efeito antimutagênico do látex de *Euphorbia tirucalli* no sistema metionina em *Aspergillus nidulans*. *Acta sci biol sci.* 2004;26(4):481-4.
- Silva AC, Faria DE, Borges NB, Souza IA, Peters VM, Guerra Mde O. Toxicological screening of *Euphorbia tirucalli* L.: developmental toxicity studies in rats. *J Ethnopharmacol.* 2007;110(1):154-9.
- Tiwari S, Singh P, Singh A. Toxicity of *Euphorbia tirucalli* plant against freshwater target and non-target organisms. *Pak J Biol Sci.* 2003;6(16):1423-9.
- Jurberg P, Cabral Neto JB, Schall VT. Molluscicide activity of the "Avelós" plant (*Euphorbia tirucalli*, L.) on *Biomphalaria glabrata*, the mollusc vector of schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1985;80(4):423-7.
- Betancur-Galvis LA, Morales GE, Forero JE, Roldan J. Cytotoxic and antiviral activities of colombian medicinal plant extracts of the *Euphorbia* genus. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97(4):541-6.
- Lirio LG, Hermano ML, Fontanilla MQ. Note antibacterial activity of medicinal plants from the Philippines. *Pharm Biol.* 1998;36(5):357-9.
- Fürstenberger G, Hecker E. On the active principles of the Euphorbiaceae, XII. Highly unsaturated irritant diterpene esters from *Euphorbia tirucalli* originating from Madagascar. *J Nat Prod.* 1986;49(3):386-97.
- Segura JA, Barbero LG, Márquez J. Ehrlich ascites tumour unbalances splenic cell populations and reduces responsiveness of T cells to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B stimulation. *Immunol Lett.* 2000;74(2):111-5.
- Baiocchi E, Bigonha JG, Heymann RE, Feder D, Cabral M, Zyngier SB. Estrógeno em tumor de Ehrlich: estudo da sobrevivência e avaliação da resposta imunológica. *Arq méd ABC.* 1986;9(1-2):22-7.
- Zyngier S, Bueno MAS, Krybus J, Novak A, Feder D, Cabral M, et al. Alteração da resposta inflamatória e imunológica em animais portadores de tumor experimental. *Arq méd ABC.* 1991;14(1):24-7.
- Kiuchi F, Itano Y, Uchiyama N, Honda G, Tsubouchi A, Nakajima-Shimada J, et al. Monoterpene hydroperoxides with trypanocidal activity from *Chenopodium ambrosioides*. *J Nat Prod.* 2002;65(4):509-12.
- Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr.* 2004;134(12 Suppl):3479S-85S.
- Li JJ, Oberley LW. Overexpression of manganese-containing superoxide dismutase confers resistance to the cytotoxicity of tumor necrosis factor alpha and/or hyperthermia. *Cancer Res.* 1997;57(10):1991-8.
- Ruby AJ, Kuttan G, Babu KD, Rajasekharan KN, Kuttan R. Antitumor and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett.* 1995;94(1):79-83.
- Nascimento FR, Cruz GV, Pereira PV, Maciel MC, Silva LA, Azevedo AP, et al. Ascitic and solid Ehrlich tumor inhibition by *Chenopodium ambrosioides* L. treatment. *Life Sci.* 2006;78(22):2650-3.
- Bergami-Santos PC, Mariano M, Barbutto JA. Dual role of polymorphonuclear neutrophils on the growth of Ehrlich ascites tumor (EAT) in mice. *Life Sci.* 2004;75(2):245-55.
- Fecchio D, Sirois P, Russo M, Jancar S. Studies on inflammatory response induced by Ehrlich tumor in mice peritoneal cavity. *Inflammation.* 1990;14(1):125-32.
- Gupta M, Mazumder UK, Kumar RS, Kumar TS. Antitumor activity and antioxidant role of *Bauhinia racemosa* against Ehrlich ascites carcinoma in Swiss albino mice [corrected]. *Acta Pharmacol Sin.* 2004;25(8):1070-6.
- Sun XS, Xu Y, Xia YJ. Determination of E-rosette-forming lymphocytes in aged subjects with Taichiquan exercise. *Int J Sports Med.* 1989;10(3):217-9.
- Rushmore TH, Pickett CB. Glutathione S-transferases, structure, regulation, and therapeutic implications. *J Biol Chem.* 1993;268(16):11475-8.
- Valadares MC, Carrucha SG, Accorsi W, Queiroz ML. *Euphorbia tirucalli* L. modulates myelopoiesis and enhances the resistance of tumour-bearing mice. *Int Immunopharmacol.* 2006;6(2):294-9.
- Queiroz ML, Valadares MC, Bincoletto C, Dieamant GC. Ehrlich ascites tumor as a tool in the development of compounds with immunomodulatory properties. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2004;26(4):511-25.

Recebido em 08/04/2015

Aceito para publicação em 26/11/2015

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

### Endereço para correspondência:

Orlando José dos Santos

E-mail: orlanddojs@hotmail.com



# Avaliação epidemiológica de vítimas de trauma hepático submetidas a tratamento cirúrgico

## *Epidemiological evaluation of hepatic trauma victims undergoing surgery*

MITRE KALIL, RCBC-ES<sup>1</sup>; ISAAC MASSAUD AMIM AMARAL<sup>2</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar as variáveis epidemiológicas e as modalidades diagnósticas e terapêuticas relacionadas ao trauma hepático de pacientes submetidos à laparotomia exploradora em um hospital público de referência da Região Metropolitana de Vitória-ES. **Métodos:** estudo retrospectivo de revisão de prontuários dos pacientes vítimas de trauma com lesão hepática isolada ou associada a outros órgãos, submetidos à laparotomia exploradora, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013. **Resultados:** foram estudados 392 pacientes submetidos à laparotomia, dos quais 107 com lesões hepáticas. A relação masculino:feminino foi 6,6:1 e a média de idade dos pacientes foi 30,12 anos. O trauma hepático penetrante ocorreu em 78,5% dos pacientes, principalmente por arma de fogo. Lesões associadas ocorreram em 86% dos casos e as lesões intra-abdominais foram mais comuns no trauma penetrante ( $p < 0,01$ ). A técnica operatória mais utilizada foi a hepatorrafia, e a cirurgia para controle de danos foi feita em 6,5% dos pacientes. A quantidade média de hemoderivados utilizados foi 6,07 unidades de hemoderivado e 3,01 unidades de plasma fresco. A incidência de complicações pós-operatórias foi 29,9%, e as mais frequentes foram as infecciosas, incluindo pneumonia, peritonite e abscesso intra-abdominal. A taxa de sobrevivência dos pacientes acometidos de trauma contuso foi 60% e de trauma penetrante, 87,5% ( $p < 0,05$ ). **Conclusão:** apesar dos avanços tecnológicos de diagnósticos e tratamentos, as taxas de morbimortalidade nos traumas hepáticos permanecem elevadas, especialmente nos pacientes acometidos de trauma hepático contuso em relação ao trauma penetrante.

**Descritores:** Fígado. Traumatismos Abdominais. Ferimentos e Lesões. Armas de Fogo. Acidentes de Trânsito.

### INTRODUÇÃO

O trauma constitui um problema de saúde pública de grande magnitude no Brasil. É uma das principais causas de morte na atualidade, ocasionado pelo aumento da violência urbana e pelo avanço tecnológico da indústria automotiva, que possibilitou a fabricação de veículos automotores de maior potência<sup>1,2</sup>.

O trauma abdominal pode ser classificado em dois tipos distintos: penetrante ou contuso. O trauma contuso normalmente é decorrente de acidentes envolvendo veículos automotores, quedas, explosões e lesões esportivas. Já o trauma penetrante pode ser ocasionado por arma branca ou por projétil de arma de fogo<sup>3</sup>.

Os órgãos mais comumente acometidos no trauma abdominal contuso são o baço (40 a 55%), o fígado (35 a 45%) e o intestino delgado (5 a 10%). Os ferimentos causados no trauma abdominal penetrante por arma branca, por sua vez, atingem normalmente o fígado (40%), o intestino delgado (30%), o diafragma (20%) e o cólon (15%). Já os ferimentos causados por projétil de arma de fogo atingem geralmente o intestino

delgado (50%), os cólons (40%), o fígado (30%) e vasos abdominais (25%)<sup>1,4</sup>.

As altas taxas estatísticas de lesões no fígado justificam-se devido ao seu tamanho e posição anatômica<sup>5,6</sup>. O lobo direito do fígado, por ser a porção do parênquima hepático mais volumosa, constitui a região mais atingida durante a lesão abdominal<sup>7</sup>.

O presente estudo tem por objetivo avaliar as variáveis epidemiológicas e as modalidades diagnósticas e terapêuticas dos pacientes acometidos de trauma hepático de abordagem cirúrgica atendidas em um hospital de referência em trauma.

### MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo de revisão de prontuários dos pacientes submetidos à laparotomia exploradora, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013, no Hospital Estadual São Lucas, centro de referência para trauma, localizado na Região Metropolitana de Vitória-ES.

1. Departamento de Clínica Cirúrgica - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM; 2. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM.

Foram incluídos na pesquisa os pacientes vítimas de trauma com lesão hepática isolada ou associada a outros órgãos intra e extra-abdominais. Foram excluídas reabordagens cirúrgicas de pacientes operados em outros serviços e, posteriormente, transferidos para o hospital em questão. Constituiu-se, assim, uma amostra com 107 pacientes operados de trauma hepático nesse período.

As variáveis analisadas foram as seguintes: idade, sexo, dia e horário da admissão, horário da primeira operação, tempo de internação, mecanismo de trauma, presença de lesões intra e extra-abdominais associadas, técnica cirúrgica empregada, necessidade de hemoderivados intra-operatória, necessidade de drenagem peri-hepática, complicações pós-operatórias e taxa de mortalidade.

Os dados coletados foram tabulados em planilhas eletrônicas e as análises estatísticas foram realizadas conforme Levine *et al.*, em 2012<sup>8</sup>. Foi feita análise descritiva das variáveis categóricas, expressa em números absolutos e percentuais, e as variáveis métricas foram expressas em medidas de posição. Para comparar os mecanismos de trauma em relação às variáveis categóricas, foi usado o teste de Qui-quadrado. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significante.

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, no dia 30 de abril de 2014, sob o número 632.212.

## RESULTADOS

Durante o período avaliado, de janeiro de 2011 a dezembro de 2013, 392 pacientes foram submetidos à laparotomia e em 107 deles ocorreram lesões hepáticas. Destes, 93 eram do sexo masculino (86,9%) e 14 do sexo feminino (13,1%). A média das idades dos pacientes acometidos de trauma hepático foi 30,12 anos, variando de 14 a 72 anos (mediana = 28 anos), sendo que 83,2% encontravam-se nas primeiras quatro décadas de vida.

Quanto ao mecanismo de trauma, o mais frequente foi o trauma penetrante, que ocorreu em 84 pacientes (78,5%). Destes, os ferimentos por arma de fogo (FAF) foram responsáveis por 72 casos (85,7%) e os ferimentos por arma branca (FAB) foram responsáveis por 12 casos (14,3%). Já o trauma contuso ocorreu em 23 pacientes (21,5%), cujas origens foram: 12 acidentes motociclísticos (52,2%), seis acidentes automobilísticos (26,1%), duas quedas de altura (8,7%), dois atropelamentos (8,7%) e uma não identificada (4,3%).

Quanto à localização anatômica da lesão hepática, o lobo direito do fígado foi o mais acometido (46,73%), seguido do lobo esquerdo (25,23%) (Tabela 1). Observa-se, ainda, na tabela 1, que o lobo caudado foi o menos atingido, ocorrendo em apenas um caso (0,93%). Lesões simultâneas dos lobos direito e esquerdo ou dos lobos di-

reito e caudado ocorreram em apenas 5,61% e 0,93% dos pacientes, respectivamente.

Lesões associadas, intra (Tabela 2) e extra-abdominais (Tabela 3), foram encontradas em 92 pacientes (86%). Lesões intra-abdominais associadas ocorreram em 67 pacientes (62,6%), e os órgãos mais lesados foram o diafragma, o cólon e o estômago. Já lesões extra-abdominais concomitantes foram encontradas em 77 pacientes (72%), sendo a maioria no tórax.

Quanto às lesões extra-abdominais associadas (Tabela 3), houve maior ocorrência de lesões cranianas associadas ao trauma contuso (30% dos casos) em relação ao trauma penetrante (10,9% dos casos).

Os dias da semana em que houve mais atendimentos às vítimas de trauma hepático foram domingo (25,2%), quarta-feira (16,8%) e sábado (15,9%) (Tabela 4). Já os dias em que menos houve atendimentos foram segunda-feira (14%), sexta-feira (10,3%), quinta-feira (9,3%) e terça-feira (8,4%).

O tempo decorrido entre a admissão no hospital e a realização da primeira cirurgia foi menor do que duas horas em 48,8%, entre duas e quatro horas em 17,9% pacientes, e mais que quatro horas em 33,3%. A média de tempo de internação para pacientes com trauma con-

**Tabela 1** - Lobos anatômicos do fígado atingidos em pacientes vítimas de trauma hepático.

Lobo do fígado	Frequência	%
Direito	50	46,73
Esquerdo	27	25,23
Caudado	1	0,93
Direito e esquerdo	6	5,61
Direito e caudado	1	0,93
Não identificado	22	20,56
Total	107	100,00

Fonte: prontuários médicos do Hospital Estadual São Lucas (janeiro de 2011 a dezembro de 2013).

**Tabela 2** - Lesões intra-abdominais associadas em pacientes vítimas de trauma hepático.

Órgão lesado	Frequência	%
Diafragma	30	20,27
Cólon	26	17,57
Estômago	25	16,89
Rim	17	11,49
Intestino delgado	17	11,49
Baço	10	6,76
Via biliar extra-hepática	9	6,08
Grandes vasos	8	5,4
Pâncreas	6	4,05
Total	148	100,00

Fonte: prontuários médicos do Hospital Estadual São Lucas (janeiro de 2011 a dezembro de 2013).

**Tabela 3** - Lesões extra-abdominais associadas em pacientes vítimas de trauma hepático.

Região acometida	Frequência	%
Tórax	64	54,7
Membros	37	31,62
Crânio	13	11,11
Pescoço	3	2,56
Total	117	100,00

Fonte: prontuários médicos do Hospital Estadual São Lucas (janeiro de 2011 a dezembro de 2013).

**Tabela 4** - Dias da semana em que foi prestado o atendimento médico aos pacientes vítimas de trauma hepático.

Dia da semana	Frequência	%
Domingo	27	25,2
Segunda-feira	15	14
Terça-feira	9	8,4
Quarta-feira	18	16,8
Quinta-feira	10	9,3
Sexta-feira	11	10,3
Sábado	17	15,9

Fonte: prontuários médicos do Hospital Estadual São Lucas (janeiro de 2011 a dezembro de 2013).

tuso foi 13,96 dias e para pacientes com trauma penetrante, 12,23 dias.

Em relação à técnica operatória utilizada para controlar o sangramento hepático, a hepatorrafia foi a mais empregada (80,37%) (Tabela 5). A eletrocauterização da lesão hepática foi descrita em quatro casos (3,74%), sendo medida única e suficiente para estancar o sangramento em dois destes pacientes. Foram descritas também a utilização de agentes hemostáticos tópicos em dois casos

(1,87%) e a epiplonplastia em apenas um caso (0,93%). Em 12 pacientes (11,21%) nenhuma medida de hemostasia foi necessária, pois a lesão hepática não apresentava sangramento ativo. A segmentectomia foi realizada em dois pacientes (1,87%) e apenas um deles (0,93%) necessitou de hepatectomia esquerda. A cirurgia para controle de danos foi realizada em sete pacientes (6,54%). Necessitaram de nova intervenção cirúrgica 18 pacientes (16,82%), a maioria para se retirar as compressas da cavidade peritoneal. A laparotomia foi não terapêutica em quatro pacientes (3,74%).

Vinte e oito pacientes necessitaram de hemoderivados no intra-operatório (26,2%) e a quantidade média de hemoderivados utilizados foi 6,07 unidades de hemoconcentrado e de 3,01 unidades de plasma fresco. A drenagem peri-hepática foi realizada em 27 casos (25,2%), e o dreno de penrose o mais utilizado (n=15).

A incidência de complicações pós-operatórias foi 29,9%, e as mais frequentes foram as infecciosas, incluindo a pneumonia, peritonite e abscesso intra-abdominal, que representaram 73,9% das complicações. Hemobilia ocorreu em apenas um paciente, que foi tratado com a embolização da artéria hepática.

A taxa de sobrevida nos pacientes com trauma hepático contuso foi 60% e nos pacientes com traumatismo penetrante, 87,5% ( $p < 0,05$ ) (Tabela 6). O índice de mortalidade foi 17,8% (n=19), sendo as causas mais comuns de óbito o choque hemorrágico, responsável por dez óbitos (52,6%), e o choque séptico, responsável por quatro óbitos (21%).

## DISCUSSÃO

O trauma hepático ocorreu com maior frequência em indivíduos do sexo masculino (86,9%), e que se encontram nas primeiras quatro décadas da vida (83,2%). Esses resultados são similares àqueles alcançados por vários pesquisadores<sup>2,3,9,10</sup>. A maior incidência de trauma em adultos

**Tabela 5** - Técnicas cirúrgicas empregadas no tratamento das lesões hepáticas dos pacientes vítimas de trauma hepático.

Técnica	Pacientes*	%
Hepatorrafia	86	80,37
Segmentectomia	2	1,87
Hepatectomia esquerda	1	0,93
Eletrocauterização	4	3,74
Agentes hemostáticos tópicos	2	1,87
Epiplonplastia	1	0,93
Controle de danos	7	6,54
Nenhuma medida (lesão hepática sem sangramento ativo)	12	11,21
Laparotomia não terapêutica	4	3,74

Fonte: prontuários médicos do Hospital Estadual São Lucas (janeiro de 2011 a dezembro de 2013).

\* Em alguns pacientes, mais de uma abordagem foi realizada.

**Tabela 6** - Lesões intra-abdominais associadas e a taxa de sobrevida nos traumas contuso e penetrante em pacientes vítimas de trauma hepático.

	Trauma contuso(n=20)	Trauma penetrante(n=64)
Lesões intra-abdominais associadas*	6 (30%)	46 (71,9%)
Taxa de sobrevida**	12 (60%)	56 (87,5%)

Fonte: prontuários médicos do Hospital Estadual São Lucas (janeiro de 2011 a dezembro de 2013).

\*O resultado do teste Qui-quadrado indicou a rejeição da hipótese nula no nível de significância  $<1\%$  ( $p<0,01$ ).

\*\*O resultado do teste Qui-quadrado indicou a rejeição da hipótese nula no nível de significância  $<5\%$  ( $p<0,05$ ).

jovens do sexo masculino está associada ao comportamento de risco aumentado, devido à exposição ao álcool e a drogas ilícitas<sup>10</sup>.

Em virtude do aumento de acidentes de trânsito e da violência no Brasil, a proporção de internações por trauma tem aumentado progressivamente e, conseqüentemente, a proporção de gastos do governo. Da mesma forma, os custos hospitalares são diretamente proporcionais ao tempo de permanência hospitalar<sup>10</sup>. No presente estudo, a média de tempo de internação para pacientes com trauma contuso foi 13,96 dias e para pacientes com trauma penetrante, 12,23 dias, concordando com a média encontrada na literatura<sup>9</sup>.

Lima *et al.* estudaram o perfil epidemiológico de vítimas de trauma abdominal submetidas à laparotomia exploradora e, assim como em nosso trabalho, observaram que houve maior predominância do trauma no final de semana<sup>10</sup>.

A mortalidade no trauma hepático, na maioria dos estudos está próxima de 20%, considerando todos os casos admitidos no hospital<sup>9</sup>. O índice de mortalidade encontrado neste estudo foi 17,8%. Dos onze óbitos decorrentes de trauma penetrante, dez foram conseqüência de ferimentos por arma de fogo.

A concomitância de lesões intra-abdominais com o trauma hepático foi mais comum no traumatismo penetrante ( $p<0,01$ ), conforme ilustrado na tabela 6. No trauma abdominal penetrante, destacam-se as lesões de grandes vasos intra-abdominais<sup>11</sup>. Neste estudo, todas as oito lesões de grandes vasos intra-abdominais foram causadas por traumatismo penetrante, sete delas por arma de fogo. Os vasos acometidos foram os seguintes: veia cava inferior, veia hepática média, artéria esplênica, veia e artéria ilíacas comuns direitas, veia e artéria mesentéricas superiores.

A hepatorrafia foi a técnica operatória mais empregada para controlar o sangramento hepático. Outras técnicas incluem a ligadura direta dos vasos sangrantes, a eletrocauterização, o uso de agentes hemostáticos tópicos, a ressecção hepática parcial e a ligadura da artéria hepática. Em casos selecionados, hemorragias refratárias podem ser controladas com o tamponamento hepático com compressas, que constitui a cirurgia para controle de danos<sup>6</sup>.

A cirurgia para controle de danos foi realizada em sete casos (6,54%) e a sobrevida desses pacientes foi 100%, o que reafirma a cirurgia para controle de danos

como medida que aumenta a taxa de sobrevivência de pacientes gravemente traumatizados, que se encontram na chamada tríade da morte – hipotermia, coagulopatia e acidose metabólica<sup>6,11,12</sup>.

Pesquisas sobre o tratamento operatório do trauma hepático começaram a crescer no início do Século XX. A manobra de Pringle e a técnica de tamponamento hepático foram descritas em 1908, dando origem ao conceito de cirurgia de controle de danos<sup>11,13</sup>. O tamponamento hepático com compressas tornou-se uma prática comum alguns anos depois, durante as duas grandes Guerras Mundiais. Nessa época, a mortalidade relativa ao trauma hepático era de 60%<sup>13,14</sup>.

Após a II Guerra Mundial, a mortalidade do trauma hepático diminuiu, devido ao aumento da experiência no reparo das lesões. Isso levou ao abandono da cirurgia para controle de danos, que, na época, foi associada a uma alta incidência de sepse tardia e ressangramento após remoção das compressas. A partir da década de 70, a cirurgia para controle de danos recuperou a sua importância em pacientes selecionados<sup>14</sup>.

Até o início da década de 90, o tratamento operatório era o tratamento padrão das lesões hepáticas<sup>15</sup>. A partir de então, a abordagem diagnóstica e terapêutica da vítima de trauma abdominal sofreu intensas mudanças<sup>6</sup>. Inicialmente, foi constatado que a maioria das lesões hepáticas para de sangrar espontaneamente<sup>6,16</sup>. Em 1908, Pringle já havia sugerido que lesões hepáticas menores ocasionalmente poderiam curar sem a intervenção cirúrgica<sup>13</sup>. Todavia, pouco foi publicado sobre tratamento não operatório até a década de 80 e os cirurgiões eram resistentes ao tratamento conservador, sobretudo no trauma contuso<sup>16,17</sup>.

Essa resistência resultava principalmente de três fatores: a crença de que a hemorragia hepática não cessaria a menos que controlada cirurgicamente; a preocupação de que a falta de drenagem da bile resultaria em fístulas biliares e complicações infecciosas; e a preocupação de haver lesões associadas diante de um lavado peritoneal positivo<sup>17</sup>.

Com o avanço tecnológico dos exames de imagem e a maior acessibilidade à tomografia computadorizada e à ultrassonografia FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma) o tratamento conservador tornou-se possível para os pacientes com trauma hepático contu-

so estáveis hemodinamicamente<sup>15,18</sup>, o que contribuiu para a redução de laparotomias desnecessárias<sup>7,12,18-21</sup>. Desse modo, há uma tendência em se evitar a laparotomia de rotina, em especial para pacientes com trauma hepático contuso hemodinamicamente estáveis e sem sinais de peritonite<sup>19</sup>.

Além da vantagem de evitar a morbidade de uma laparotomia desnecessária<sup>15</sup>, o tratamento conservador tem mostrado outras vantagens sobre o tratamento cirúrgico, como menor taxa de complicações, menor necessidade de transfusões de hemoderivados, menor tempo de internação hospitalar, especialmente em Unidades de Terapia Intensiva, e menor taxa de mortalidade<sup>15,16,19,21</sup>.

A ultrassonografia FAST é um exame de alta sensibilidade para o diagnóstico de hemoperitônio em pacientes hemodinamicamente instáveis, bem como, para a identificação de lesões hepáticas<sup>18,22</sup>. Uma das grandes vantagens deste exame é que ele pode ser feito à beira leito, sem a necessidade de locomover o paciente da sala de emergência<sup>18</sup>.

Por outro lado, quando o paciente está estável hemodinamicamente, a tomografia computadorizada com triplo contraste é o método de escolha em pacientes com trauma abdominal contuso. A tomografia computadorizada permite determinar a extensão da lesão hepática, documentar a presença de hemorragia ativa e detectar lesões associadas<sup>22</sup>. É muito útil na definição da gravidade da lesão hepática e na decisão do tratamento conservador<sup>18</sup>.

Já o lavado peritoneal diagnóstico (LPD) é um exame útil para o diagnóstico de hemoperitônio quando o paciente está instável hemodinamicamente e com alteração sensorial, e quando não há ultrassonografia e tomografia computadorizada disponíveis na instituição. Portanto, o LPD pode ser substituído pela ultrassonografia e, em pacientes mais estáveis, pela tomografia computadorizada<sup>22</sup>.

Segundo Zago *et al.*, tem ocorrido, nos últimos anos, uma diminuição da incidência de traumatismo penetrante e aumento da incidência de traumatismo contuso no Brasil<sup>9</sup>. Entretanto, o presente estudo observou maior

prevalência de traumatismo penetrante (76,2%). Essa discrepância pode ser explicada pelo fato de que o nosso estudo analisou somente os pacientes operados, sendo que os pacientes tratados conservadoramente – a maioria vítima de trauma contuso – não foram contabilizados. Vale ressaltar que o tratamento conservador do trauma hepático contuso em pacientes com estabilidade hemodinâmica tornou-se padrão na maioria dos centros de trauma<sup>16,22</sup>.

No presente estudo, o lobo direito do fígado foi o mais acometido, o que também foi demonstrado por Talving *et al.*<sup>23</sup>. Segundo Romano *et al.*, o lobo direito do fígado é o mais acometido, porque é a parte mais volumosa do parênquima hepático<sup>7</sup>. Lesões associadas foram encontradas em 72 pacientes (85,7%). O alto número de lesões associadas representa um grande desafio para a condução dos pacientes, pois a sua presença dificulta a decisão do tratamento conservador<sup>2,3</sup> e, muitas vezes, determina a evolução do paciente<sup>12</sup>.

Observou-se que houve baixa incidência de complicações pós-operatórias (29,9%). Essa taxa de complicações obtida encontra-se abaixo dos parâmetros encontrados em alguns estudos sobre a epidemiologia do trauma hepático, cujas taxas variam de 36 a 38,9%<sup>9,24</sup>.

Constatou-se (Tabela 6) que a taxa de mortalidade para pacientes com trauma hepático foi maior para o trauma contuso (40%) do que para o trauma penetrante (12,5%), possivelmente pela maior taxa de lesões cranianas associadas ao trauma contuso, como consequência de trauma cranioencefálico grave. Resultados semelhantes foram notados por Zago *et al.*, cuja taxa de mortalidade foi 26,5% para o trauma contuso e 15,8% para o trauma penetrante<sup>9</sup>.

Apesar dos avanços tecnológicos de diagnósticos e tratamentos, e da sistematização do atendimento ao politraumatizado proposta pelo *Advanced Trauma Life Support (ATLS®)*, as taxas de morbimortalidade nos traumas hepáticos permanecem elevadas<sup>7,24,25</sup>. Portanto, o trauma hepático representa um grave problema de saúde pública, com custos sociais e econômicos significantes, sobretudo por afetar indivíduos em idade produtiva.

## A B S T R A C T

**Objective:** to evaluate the epidemiological variables and diagnostic and therapeutic modalities related to hepatic trauma patients undergoing laparotomy in a public referral hospital in the Metropolitan Region of Vitória-ES. **Methods:** retrospective study of review of records of trauma patients with isolated liver damage or in association with other organs, submitted to laparotomy, from January 2011 to December 2013. **Results:** during the study period 392 patients underwent laparotomy 107 cases and liver lesions occurred. The male: female ratio was approximately 6.6: 1 and the average age of the patients was 30.12 years. The most common mechanism of injury was penetrating, which occurred in 78.5% of patients, and injuries by firearms primarily responsible. Associated lesions, intra and extra-abdominal, were found in 86% of patients and intra-abdominal lesions were more common in penetrating trauma. The most commonly used technique was to hepatorrhaphy and surgery to control damage was done in 6.5% of patients. The average amount of blood products used was 6.07 hemoconcentrated units and 3.01 units of fresh frozen plasma. The incidence of postoperative complications was 29.9%, the most common being infectious, including pneumonia, peritonitis and intra-abdominal abscess. The mortality rate was 17.8%, and the survival rate of patients suffering from blunt trauma was 60.0% and penetrating trauma, 87.5%. **Conclusion:** despite technological advances in diagnosis and treatment, mortality rates in liver trauma remain high, especially in patients suffering from hepatic trauma in relation to penetrating trauma.

**Key words:** Liver. Abdominal Injuries. Wounds and Injuries. Firearms. Accidents, Traffic.

## REFERÊNCIAS

- Pereira Júnior GA, Lovato WJ, Carvalho JB, Horta MFV. Abordagem geral trauma abdominal. *Medicina*. 2007;40(4): 518-30.
- Stalhschmidt CMM, Formighieri B, Marcon DM, Takejima AL, Soares LGS. Trauma hepático: epidemiologia de cinco anos em um serviço de emergência. *Rev Col Bras Cir*. 2008;35(4):225-8.
- Ribas-Filho JM, Malafaia O, Fouani MM, Justen MS, Pedri LE, Silva LMA, et al. Trauma abdominal: estudo das lesões mais frequentes do sistema digestório e suas causas. *ABCD, arq bras cir dig*. 2008;21(4):170-4.
- ATLS. Trauma abdominal e pélvico. In: Suporte avançado de vida no trauma para médicos: manual do curso de alunos. 8ª ed. Chicago: American College of surgeons; 2009.
- Reed RL 2nd, Merrell RC, Meyers WC, Fischer RP. Continuing evolution in the approach to severe liver trauma. *Ann Surg*. 1992;216(5):524-38.
- Smaniotta B, Bahten LCV, Nogueira Filho DC, Tano AL, Thomaz Júnior L, Fayad O. Trauma hepático: análise do tratamento com balão intra-hepático em um hospital universitário de Curitiba. *Rev Col Bras Cir*. 2009;36(3):217-22.
- Romano L, Giovine S, Guidi G, Tortora G, Cinque T, Romano S. Hepatic trauma: CT findings and considerations based on our experience in emergency diagnostic imaging. *Eur J Radiol*. 2004;50(1):59-66.
- Levine DM, Berenson ML, Stephan D. Estatística: teoria e aplicações usando Microsoft Excel em português. 6ª ed. Rio de Janeiro: LTC; 2012.
- Zago TM, Pereira BM, Nascimento B, Alves MSC, Calderan TRA, Fraga GP. Trauma hepático: uma experiência de 21 anos. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(4):318-22.
- Lima SO, Cabral FLD, Pinto Neto AF, Mesquita FNB, Feitosa MFG, Santana VR. Epidemiological evaluation of abdominal trauma victims submitted to surgical treatment. *Rev Col Bras Cir*. 2012;39(4):302-6.
- Stalhschmidt CMM, Formighieri B, Lubachevski FL. Controle de danos no trauma abdominal e lesões associadas: experiência de cinco anos em um serviço de emergência. *Rev Col Bras Cir*. 2006;33(4):215-9.
- César A, Duránd L, Delgado BV. Trauma hepático. *Rev gastroenterol Peru*. 2001;21(2):115-22.
- Pringle JH. V. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg*. 1908;48(4):541-9.
- Hindosh LN. Evaluation of patients with liver injuries treated by perihepatic gauze packing. *Al-Kindy Col Med J*. 2008;4(2):45-50.
- David Richardson J, Franklin GA, Lukan JK, Carrillo EH, Spain DA, Miller FB, et al. Evolution in the management of hepatic trauma: a 25-year perspective. *Ann Surg*. 2000;232(3):324-30.
- Croce MA, Fabian TC, Menke PG, Waddle-Smith L, Minard G, Kudsk KA, et al. Nonoperative management of blunt hepatic trauma is the treatment of choice for hemodynamically stable patients. *Ann Surg*. 1995;221(6):744-53; discussion 753-5.
- Malhotra AK, Fabian TC, Croce MA, Gavin TJ, Kudsk KA, Minard G, et al. Blunt hepatic injury: a paradigm shift from operative to nonoperative management in the 1990s. *Ann Surg*. 2000;231(6):804-13.
- Radwan MM, Abu-Zidan FM. Focussed Assessment Sonograph Trauma (FAST) and CT scan in blunt abdominal trauma: surgeon's perspective. *Afr Health Sci*. 2006;6(3):187-90.
- Zago TM, Pereira BM, Calderan TRA, Hirano ES, Rizoli S, Fraga GP. Trauma hepático contuso: comparação entre o tratamento cirúrgico e o não operatório. *Rev Col Bras Cir*. 2012;39(4):307-13.
- Butt MU, Zacharias N, Velmahos GC. Penetrating abdominal injuries: management controversies. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17:19.
- Schroepel TJ, Croce MA. Diagnosis and management of blunt abdominal solid organ injury. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(4):399-404.
- Stracieri LDS, Scarpelini S. Hepatic injury. *Acta Cir Bras*. 2006;21 Suppl 1:85-8.
- Talving P, Beckman M, Häggmark T, Iselius L. Epidemiology of liver injuries. *Scand J Surg*. 2003;92(3):192-4.
- Velho AV, Ostermann RAB, Dacanal FM, Bayer LR. Análise dos fatores preditivos de complicações após trauma hepático penetrante. *Rev Col Bras Cir*. 1999;26(2):97-101.
- Hurtuk M, Reed RL 2nd, Esposito TJ, Davis KA, Luchette FA. Trauma surgeons practice what they preach: the NTDB story on solid organ injury management. *J Trauma*. 2006;61(2):243-54.

Recebido em 13/08/2015

Aceito para publicação em 30/11/2015

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: Bolsa de PIBIC do Fundo de Apoio à Ciência e Tecnologia - Fapitec.

### Endereço para correspondência:

Isaac Massaud Amim Amaral

E-mail: isaac\_amim@hotmail.com

# Hiperplasia miointimal na artéria ilíaca em coelhos submetidos à angioplastia e tratados com *Moringa oleifera*

*Iliac artery myointimal hyperplasia in rabbits submitted to angioplasty and treated with Moringa oleifera*

JÂNIO CIPRIANO ROLIM<sup>1</sup>; MANOEL RICARDO SENA NOGUEIRA<sup>1</sup>; PAULO ROBERTO DA SILVA LIMA<sup>2</sup>; FRANCISCO CHAVIER VIEIRA BANDEIRA<sup>2</sup>; MIZAZEL ARMANDO ABRANTES PORDEUS<sup>1</sup>; ALDEMAR ARAÚJO CASTRO<sup>3</sup>; GUILHERME BENJAMIN PITTA<sup>1</sup>; MARGARETH DE FÁTIMA FORMIGA MELO DINIZ<sup>4</sup>; ADAMASTOR HUMBERTO PEREIRA, TCBC-RS<sup>1</sup>

## R E S U M O

**Objetivo:** determinar a diferença da média de hiperplasia miointimal pós-angioplastia na artéria ilíaca de coelhos tratados e não tratados com extrato das folhas de *Moringa oleifera*. **Métodos:** ensaio aleatório em animais de laboratório por cinco semanas de seguimento, desenvolvido no Biotério do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba. Foram utilizadas coelhas da raça Nova Zelândia, submetidas à dieta hipercolesterolêmica e angioplastia da artéria ilíaca externa, randomizadas em dois grupos: Grupo M200 (n=10), coelhas tratadas com 200mg/kg/dia de extrato de folhas de *Moringa oleifera*, por via oral; Grupo SF (n=10), coelhas tratadas com soro fisiológico 0,9%, por via oral. Após cinco semanas, os animais foram eutanaziados e as artérias ilíacas preparadas para histologia. Os cortes histológicos foram analisados por morfometria digital. A análise estatística foi realizada com o teste t de *Student*. O nível de significância foi 0,05. **Resultados:** comparando as artérias ilíacas submetidas à angioplastia do grupo M200 com as do grupo SF, não houve diferença significativa da hiperplasia miointimal. **Conclusão:** não houve diferença da hiperplasia miointimal nos grupos tratados com soro fisiológico e *Moringa oleifera* após angioplastia.

**Descritores:** Hiperplasia. Artéria Ilíaca. *Moringa oleifera*. Angioplastia. Coelhos.

## INTRODUÇÃO

A Cirurgia Vascular reconstrutiva tem enfrentado, na sua história, um fenômeno biológico complexo, comprometendo os resultados, que é a hiperplasia miointimal e a fibroplasia da anastomose, desenvolvida na anastomose vascular ou em seguida à angioplastia por balão, levando muitas vezes à oclusão vascular e insuficiência da revascularização. Diversas pesquisas têm sido dedicadas, ao longo dos anos, ao estudo dos mecanismos da íntima e tentativas de controlar o fenômeno por agentes farmacoterapêuticos, mas os resultados ainda estão longe de serem considerados satisfatórios<sup>1</sup>.

Hiperplasia miointimal é a proliferação e migração de células musculares lisas da camada média arterial, além de células da medula óssea que migram para a camada íntima diminuindo, dessa forma, o lúmen vascular<sup>2</sup>.

A *Moringa oleifera*, Lam (*M. oleifera*), também conhecida como *Moringa pterygosperma Gaertn*, é um membro da família de plantas *Moringaceae*, angiospermas perenes, que inclui 12 outras espécies. Nativa das partes sub-Himalaia do norte da Índia, é cultivada em todas as

áreas tropicais e subtropicais do mundo, e é conhecida por vários nomes populares: árvore de baqueta, árvore de rábano e malunggay, este o mais comumente encontrado na literatura<sup>3</sup>.

A *Moringa oleifera* é uma planta comestível. Uma grande variedade de virtudes nutricionais e medicinais tem sido atribuída às suas raízes, cascas, folhas, flores, frutos e sementes<sup>4,5</sup>. Análises fitoquímicas têm evidenciado que as folhas são particularmente ricas em potássio, cálcio, fosfato *phorous*-ferro, vitaminas A e D, aminoácidos essenciais, bem como, conhecidos antioxidantes, como  $\beta$ -caroteno, vitamina C, e flavonóides<sup>6-10</sup>.

A flor da moringa tem alto valor medicinal, como estimulante, afrodisíaco, abortivo, anti-inflamatório. Age em doenças musculares, tem ação antitumoral, diminui os triglicérides, bem como, os colesterol sérico e suas frações – *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), melhorando o índice aterogênico. Diminui o perfil lipídico no coração, no fígado e na aorta de coelhos hipercolesterolêmicos e aumenta a excreção fecal de colesterol. Já a folha tem atividades purgativas, aplicada como cataplasma para feridas. Foi usada nos templos

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil; 2. Universidade Federal de Alagoas – UFAL, Maceió, AL, Brasil; 3. Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNICISAL, Maceió, AL, Brasil; 4. Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa, PB, Brasil.

para dores de cabeça, bem como, para hemorróidas, febre, dor de garganta, bronquite, olhos e infecções de ouvido, escorbuto e catarro. Acredita-se que o suco da folha é eficiente para controlar os níveis de glicose<sup>4</sup>.

Dados experimentais<sup>11</sup> e as primeiras pesquisas clínicas mostraram que a inibição da hiperplasia miointimal pode ser obtida por administração local de drogas antiproliferativas, como paclitaxel, carregados sobre a superfície de balões de angioplastia. Por conseguinte, os balões eluidores de medicamentos são uma ferramenta promissora para prevenir a reestenose e evitar a persistência indesejável dos polímeros dos *stents* eluidores de drogas na parede do vaso, aumentando assim, potencialmente, a segurança da intervenção coronariana percutânea<sup>12-14</sup>.

A presente pesquisa objetivou determinar a diferença de frequência de hiperplasia miointimal pós-angioplastia na artéria ilíaca de coelhos com aterosclerose experimental tratados e não tratados com extrato das folhas da *Moringa oleifera*.

## MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal do Laboratório de Tecnologia Farmacológica (CEPA/LTF) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Campus I, João Pessoa, PB (protocolo 602/2011), e a pesquisa desenvolvida no Biotério do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica.

### Tipo de estudo

Ensaio clínico aleatório em animais de experimentação por cinco semanas de seguimento.

### Amostra

#### *Critérios de inclusão*

Foram incluídos 20 coelhos fêmeas adultos jovens (12 meses de idade e pesando mais de 2kg de peso corporal) da espécie *Oryctolagus cuniculus* da linhagem Nova Zelândia, submetidos ao processo de hiperplasia intimal da artéria ilíaca comum esquerda pós aterosclerose experimental por gema de ovo<sup>15</sup>.

#### *Critérios de exclusão*

Foram excluídos os coelhos com idade superior a seis meses, peso corporal inferior aos 2kg e superior aos 4kg, portadores de doença prévia ou com alterações anatômicas das estruturas abordadas.

#### *Amostragem*

Foram estudados os coelhos selecionados, que formaram uma amostra probabilística.

#### *Randomização*

O sorteio dos animais para cada grupo foi feito aleatoriamente por permutação de bloco<sup>16</sup> com o auxílio de um programa *Research Randomizer* (disponível em: <http://www.randomizer.org/form.htm>), sendo dois blocos com dez números. Cada bloco correspondeu a um grupo e os

números gerados aos animais. Constituíram dois grupos com dez coelhas cada.

Os animais receberam uma letra e um número correspondente ao grupo de administração e para identificação do animal (exemplo: M1 – animal 1 do grupo *Moringa*; C2 – animal 2 do grupo controle). Essa marcação foi feita por meio de escrita feita por tinta azul indelével na face interna da base da orelha com caneta tipo piloto permanente (permanent mark).

A aterosclerose foi induzida, utilizando uma dieta hipercolesterolêmica à base de gema de ovo; 20ml/dia, divididas em duas tomadas, por via oral, num período de 100 dias.

Optou-se pelo manejo fechado dos animais e a experimentação foi realizada no próprio biotério de origem, onde existe um ambiente propício, com sistema de ventilação-exaustão forçado, períodos de luminescência natural, temperatura média de 20°C, ruído mínimo e umidade em torno de 50%. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais apropriadas com área de 0,64m<sup>2</sup>, sem contato com as secreções naturais, pois são adaptadas para que se mantenha a devida higiene. A dieta foi constituída de água e ração comercial granulada *ad libitum*, antes e durante o experimento, conforme literatura<sup>17</sup>.

A hiperplasia miointimal foi induzida pela seguinte técnica: as coelhas foram anestesiadas com xilazina na dose de 10mg/kg e ketamina na dose de 40mg/kg, por via intramuscular, na coxa, segunda técnica descrita na literatura. A oxigenação foi mantida por entubação orotraqueal seguindo a técnica de visão direta, acoplada à fonte de O<sub>2</sub> com o auxílio de anestesista<sup>18</sup>. Após indução anestésica, foram realizadas tricotomias nas regiões inferior do abdome e inguinal, seguidas de limpeza adequada do local, e antisepsia com álcool iodado. Procedeu-se, então, a incisão na pele com 2 a 3 cm de extensão no sentido longitudinal na prega inguinal com bisturi lâmina 15, para exposição da artéria femoral direita, que foi reparada com sutura simples de nylon 3.0, ao final do procedimento. Foi coletada amostra de sangue para dosagem de colesterol total, *High Density Lipoprotein* (HDL), LDL, VLDL e triglicérides. Este sangue foi enviado ao laboratório de bioquímica do Biotério para a respectiva dosagem. Foi realizada pequena arteriotomia transversal com bisturi lâmina 11, por meio da qual foi introduzida uma guia metálica número 0,014" (polegadas), pela qual foi introduzido um cateter-balão de 3mm de diâmetro por 20mm de comprimento (raio balão/artéria de 2,5 a 3,0:1), que foi inserido no lúmen da artéria ilíaca direita (AID). Em cada artéria, o cateter-balão foi insuflado pelo tempo de um minuto, na pressão nominal, levando à distensão da parede arterial. Após desinsuflação do balão, foi realizada ligadura das artérias com fio algodão 3.0. Por fim, a pele foi suturada com fio de nylon 3.0. Foram administrados analgésicos (ibuprofeno 10mg/kg por via oral, por cinco dias) e antibióticos (cefaclor 20mg/kg/dia dividido em duas tomadas) para ambos os grupos no pós-operatório para evitar sofrimento do animal. Vinte e



quatro horas após a realização da lesão arterial, iniciou-se a administração das drogas de nossa pesquisa nos dois grupos.

O grupo M (*Moringa*) recebeu 200mg/kg de extrato etanólico bruto das folhas de *Moringa oleifera* por gavagem por cinco semanas e o grupo C (controle negativo) recebeu soro fisiológico 0,9% 10ml/dia por cinco semanas por gavagem.

Com o término do experimento, os animais foram submetidos à eutanásia sob dose letal do anestésico, e foram coletadas as artérias íliacas comuns com o seguimento que foi submetido à lesão pelo balão entre as excisões. Além disso, foi coletada nova amostra de sangue para dosagem de colesterol total, HDL, LDL, VLDL e triglicérides. Os blocos arteriais foram fixados em formalina a 10% por no mínimo 24h e, em seguida, levados para o preparo rotineiro de lâminas histológicas para microscopia óptica: desidratação gradativa e crescente de álcool a 70% até o álcool absoluto – diafanização em xilol e embebição em parafina líquida a 60°C. Os blocos de parafina, assim preparados, foram cortados no micrótomo com espessura de 3µm e os cortes montados em lâminas de vidro extrafinas (76 x 25 mm). Em seguida foram coradas em hematoxilina-eosina (HE); depois, montadas com lamínulas e resina natural. As lâminas foram preparadas e examinadas por patologista devidamente credenciado com aumentos de 10 e 40 vezes.

O sangue foi enviado para o laboratório, onde foi realizada a dosagem padrão dos parâmetros acima.

O mascaramento para a microscopia foi realizado pela numeração sequencial, sendo que a verdadeira correlação era conhecida apenas por aquele que realizara a marcação das orelhas (pesquisador principal). A nova identificação foi guardada em envelope selado, que só foi aberto no momento da análise dos dados, após a mensuração da variável primária. O patologista não soube qual método foi utilizado no vaso alvo.

Após análise histológica, as lâminas foram fotografadas com câmera fotográfica digital (Canon Power Shot A640®) em aumento óptico de 4x associado a aumentos óptico do microscópio (Nikon®) de 2x e 10x.

As imagens dos cortes histológicos, coradas pelo método de HE, foram digitalizadas para análise morfométrica a partir da microscopia óptica convencional com objetiva de 2x, com lentes plano-acromáticas, câmera de circuito fechado colorida com zoom óptico de 4x, gerando arquivos de imagem com 3648 x 2736 pixels. As imagens foram digitalizadas com aumento microscópico de 2x. As medidas morfométricas foram realizadas por meio de sistema de processamento e análise digital "ImageJ64 NIH Image", sem a interferência do observador, mantido "cego" na mensuração. Para cada segmento analisado, foram medidas a área da luz e a área interna das lâminas elásticas interna e externa. Com base nesses resultados, foram calculados: 1) a área da camada médio intimal – subtraindo-se a região da parede do

vaso compreendida entre lâmina elástica externa e a luz do vaso; 2) o índice da hiperplasia médio intimal – dividindo-se a área da camada médio intimal pela sua soma com a luz do vaso.

A variável primária foi a diferença de frequência da média de hiperplasia miointimal.

Para a eficácia do tratamento, a hiperplasia miointimal foi avaliada por morfometria; os valores foram em área e em pixels, em seguida, realizada a média de cada grupo. A diferença dessas médias da área é que foi utilizada para afirmar qual tratamento é mais eficiente.

As variáveis secundárias foram o colesterol total e suas frações (HDL, LDL, VLDL) e triglicérides.

Como dados complementares, foram estudados o peso corporal do animal (massa ou quantidade de peso de um indivíduo, expresso em unidades de quilogramas). O quilograma é a quantidade de massa, que é igual à massa do protótipo internacional do quilograma<sup>19</sup>; idade (calculada, em meses completos, no último dia do mês de referência da pesquisa, com base no dia, mês e ano do nascimento do animal).

## Método estatístico

### *Cálculo do tamanho da amostra*

O tamanho da amostra foi arbitrado em 20 coelhos, baseado na literatura, onde há trabalhos que comprovam resultados estatísticos aceitáveis com um número menor de animais no experimento com modelo animal semelhante<sup>20-22</sup> e para respeitar as normas da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratórios (SBCAL). A análise estatística foi realizada com o teste t de Student e calculando o intervalo de confiança (IC) de 95% para cada ponto estimado.

### *Análise estatística*

Os dados foram coletados em um formulário padronizado e os dados armazenados em uma planilha eletrônica de dados. A análise descritiva foi realizada calculando o intervalo de confiança de 95% para cada ponto estimado. Os cálculos foram realizados com o auxílio do aplicativo estatístico GraphPad InStat® Prism 5 (2012), versão para Mac.

Os dados são apresentados como média e desvio padrão. A comparação entre os grupos foi realizada através do teste t de Student, para os dados histomorfométricos. Os cálculos foram realizados com o auxílio do aplicativo estatístico GraphPad InStat® Prism 5 (2012), versão para Mac.

## RESULTADOS

Comparando-se a média do complexo médio intimal dos grupos estudados (Média SF = 35,74% da artéria) e (Média M 200 = 38,66% da artéria), não houve diferença estatística quando aplicamos o teste U de Mann-Whitney; P=0,33 (Tabela 1).

**Tabela 1 -** Complexo Médio Intimal das Artérias Ilíacas.

Grupo	Média (%)	Desvio Padrão (+/-)	IC 95%	Min	Max
SF 0,9%	35,74	5,56	31,76 a 39,71	29,23	45,46
M 200	38,66	7,39	33,37 a 43,94	24,1	47,02

P = 0,33

Quando comparados os valores do colesterol total, HDL, LDL e Triglicérides, também não foram estatisticamente significativos.

Em relação ao peso, houve diferença nas médias de ambos os grupos quando comparamos os períodos pré e pós experimento (Tabelas 2 a 5 e Figura 1).

## DISCUSSÃO

A pesquisa foi realizada em coelhos, uma vez que Yanni mostrou que os coelhos *New Zealand*

(*Oryctolagus cuniculus*) são muito sensíveis à indução de lesões ateroscleróticas e cita como um dos mais importantes modelos de estudo de aterosclerose<sup>20</sup>. A construção de modelos induzindo a aterosclerose, farmacologicamente ou através de dietas aterogênicas, associada à lesão por balão de angioplastia, resulta em formação de placas similares àquelas encontradas em artérias coronárias humanas<sup>20</sup>.

Brasselet *et al.*, também utilizaram artérias ilíacas de coelhos submetidos à aterosclerose experimental com dieta com alto teor de colesterol<sup>21</sup>. No entanto, a análise das artérias ilíacas de coelhos contrapôs a predominância

**Tabela 2 -** Lipidograma pré-medicação – Grupo SF.

	SF 0,9%				
	Média	Desvio Padrão (+/-)	IC 95%	Max	Min
Colesterol Total (mg/dl)	53,1	50,11	17,26 a 88,94	194	25
HDL (mg/dl)	20,87	6,966	15,887 a 25,853	32,8	3,9
LDL (mg/dl)	14,8	37,37	11,93 a 41,53	120	-6
VLDL (mg/dl)	17,5	18,65	4,16 a 30,54	70	9
Triglicérides (mg/dl)	88,5	95,44	20,22 a 156,78	269	39

**Tabela 3 -** Lipidograma pós-medicação – Grupo SF.

	SF 0,9%				
	Média	Desvio Padrão (+/-)	IC 95%	Max	Min
Colesterol Total (mg/dl)	46,4	19,66	32,33 a 60,47	97	31
HDL (mg/dl)	19,08	16,189	7,499 a 30,661	53,8	7,8
LDL (mg/dl)	11,17	9,815	4,149 a 18,191	38	4,7
VLDL (mg/dl)	16,15	6,627	11,409 a 20,891	26,7	5,2
Triglicérides (mg/dl)	95,4	80,95	37,49 a 153,31	269	39

**Tabela 4 -** Lipidograma pré-medicação Grupo M 200.

	M 200				
	Média	Desvio Padrão (+/-)	IC 95%	Max	Min
Colesterol Total (mg/dl)	44,75	11,23	35,36 a 54,14	61	29
HDL (mg/dl)	23,513	3,702	20,418 a 26,607	55	28
LDL (mg/dl)	5,13	12,02	4,92 a 15,17	25	-9
VLDL (mg/dl)	16,25	3,58	13,26 a 19,24	20	10
Triglicérides (mg/dl)	82,63	18,41	67,24 a 98,01	100	51

**Tabela 5 -** Lipidograma pós-medicação – Grupo M 200.

	M 200				
	Média	Desvio Padrão (+/-)	IC 95%	Max	Min
Colesterol Total (mg/dl)	42,56	11,2	33,94 a 51,17	55	28
HDL (mg/dl)	22,778	9,101	15,782 a 29,773	37,5	5,1
LDL (mg/dl)	3,889	8,525	2,664 a 10,442	22,7	-5,2
VLDL (mg/dl)	15,9	6,13	11,188 a 20,612	27,2	9,4
Triglicérides (mg/dl)	79,44	30,66	55,87 a 103,01	136	47

das lesões ateroscleróticas que se encontram, mais frequentemente, no arco aórtico e aorta torácica de coelhos submetidos à aterosclerose experimental, segundo Taylor e Fan<sup>22</sup>.

O território ílico foi escolhido pela existência de dados que demonstram que esse sítio é um território em que a angioplastia pode ser realizada, inclusive com o implante seletivo de stent<sup>23</sup>, o que não foi realizado nesta pesquisa, uma vez que se optou apenas por angioplastia por balão. Estudo, como o clássico de Indolfi *et al.*, que utilizou cateter de *Fogarty* para provocar a lesão endotelial mostrou que a reestenose após angioplastia com cateter balão era causada pelo remodelamento elástico negativo e pela proliferação e migração das células musculares lisas vasculares (CMLV)<sup>24</sup>. No modelo citado, utilizando carótidas de ratos, a resposta da parede arterial ao dano provocado pela angioplastia é a liberação de fatores de crescimento e outros fatores, biologicamente ativos, que mudam a composição da matriz extracelular e promovem a mudança fenotípica das CMLV de contráteis para sintéticas (desdiferenciação), levando à proliferação das células na camada média e migração para a camada íntima, formando a neointima<sup>24</sup>. Da mesma forma, Mongiardo *et al.* utilizam o balão de angioplastia para simular com maior fidedignidade o *stress* induzido pela

angioplastia<sup>25</sup>. A presente investigação foi realizada com insuflação de um balão de angioplastia 3,0 x 20 mm na artéria ílica de coelho, utilizando pressão nominal máxima (Pressão de ruptura) do balão por um período de um minuto e obedecendo a uma proporcionalidade (balão:artéria) de 2,5-3,0:1, enquanto o estudo de Taylor<sup>22</sup> obedeceu à razão de 1,0-1,2:1.

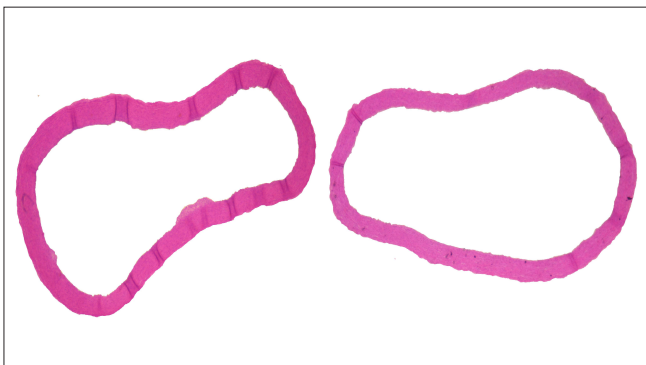
O resultado da pesquisa não apresentou efeito significativo na redução de peso, colesterol ou triglicérides. Estas variáveis secundárias analisadas, ao contrário do trabalho de Metha *et al.*, que mostrou haver efeito hipolipidêmico e influiu na diminuição do peso dos coelhos<sup>26</sup>. A presente pesquisa, assim como a de Metha *et al.*, utilizou a dosagem de 200mg/kg/dia de extrato alcoólico de folhas, sendo que aquele autor utilizou os frutos durante o período de 120 dias. Em nosso estudo, a intervenção foi feita em 35 dias, uma vez que o objetivo principal era a avaliação do efeito do extrato de folha *Moringa* na hiperplasia intimal, já que as fases da hiperplasia intimal giram em torno de quatro semanas, segundo literatura e de acordo com Indolfi *et al.*<sup>24</sup>.

Karas *et al.* defende o modelo suíno como modelo ideal para a reprodução de hiperplasia<sup>27</sup>. Entretanto, um bom modelo de reestenose necessita de animais mais baratos, acessíveis e fáceis de manusear. Assim como Le Tourneau *et al.*<sup>28</sup>, optou-se por utilizar as artérias ílicas de coelhos hipercolesterolêmicos como modelo animal para aterosclerose e hiperplasia miointimal.

Jain *et al.* utilizaram até 600mg/kg/dia quando avaliaram a atividade hipolipidêmica da *Moringa oleífera Lam*<sup>29</sup>. Dessa forma, outras concentrações maiores podem ser testadas.

Em relação aos níveis de lipídios, não se obteve, também, diferença estatística, talvez porque a dieta aterogênica tenha sido suspensa no período que sucedeu à angioplastia.

Por fim, a investigação não apresentou diferença significativa em relação à área miointimal quando se comparou o grupo controle, em que se utilizou o soro fisiológico, e o grupo em que se administrou o extrato de folhas de *moringa* na dosagem de 200mg/kg/dia, possivelmente devido à baixa dosagem do extrato de *moringa*.



**Figura 1 -** Fotomicrografia do complexo miointimal das artérias de coelhos. Esquerda – Grupo da *Moringa oleífera* 200mg/Kg/dia. Direita – Grupo controle Aumento de 8x HE.

Estudos com dosagens maiores do extrato folha de *Moringa* devem ser realizados, podendo ainda submeter outras partes da planta a testes, uma vez que há uma série crescente de trabalhos mostrando efeitos benéficos quando se utiliza com intuítos medicinais.

Concluindo, não houve diferença de frequência de hiperplasia miointimal na artéria íliaca nos grupos tratados com soro fisiológico e *Moringa oleifera*, na concentração estudada, após angioplastia.

## A B S T R A C T

**Objective:** to assess post-angioplasty myointimal hyperplasia in iliac artery of rabbits treated with extract of *Moringa oleifera* leaves. **Methods:** we conducted a randomized trial in laboratory animals for five weeks of follow-up, developed in the Vivarium of Pharmaceutical Technology Laboratory of the Universidade Federal da Paraíba. We used rabbits from the New Zealand breed, subjected to a hypercholesterolemic diet and angioplasty of the external iliac artery, randomized into two groups: M200 Group (n=10) – rabbits treated with 200mg/kg/day of *Moringa oleifera* leaves extract orally; SF group (n=10) – rabbits treated with 0.9% saline orally. After five weeks, the animals were euthanized and the iliac arteries prepared for histology. Histological sections were analyzed by digital morphometry. Statistical analysis was performed using the Student's t test. The significance level was 0.05. **Results:** there was no significant difference in myointimal hyperplasia between M200 and SF groups when comparing the iliac arteries submitted to angioplasty. **Conclusion:** there was no difference of myointimal hyperplasia between groups treated with saline and *Moringa oleifera* after angioplasty.

**Key words:** Hyperplasia. Iliac Artery. *Moringa oleifera*. Angioplasty. Rabbits.

## REFERÊNCIAS

- Dinis da Gama A. New trends in the prevention of myointimal hyperplasia and anastomotic fibroplasia. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc.* 2007;14(4):211-5.
- Liu MW, Roubin GS, King SB 3rd. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation.* 1989;79(6):1374-87.
- Ramachandran C, Peter KV, Gopalakrishnan PK. Drumstick (*Moringa oleifera*): a multipurpose Indian vegetable. *Econ Bot.* 1980;34(3):276-83.
- Anwar F, Latif S, Ashraf M, Gilani AH. *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses. *Phytother Res.* 2007;21(1):17-25.
- Kumar PS, Mishra D, Ghosh G, Panda CS. Medicinal uses and pharmacological properties of *Moringa oleifera*. *Int J Phytomed.* 2010;2(3):210-6.
- Bennett RN, Mellon FA, Foidl N, Pratt JH, Dupont MS, Perkins L, et al. Profiling glucosinolates and phenolics in vegetative and reproductive tissues of the multi-purpose trees *Moringa oleifera* L. (horseradish tree) and *Moringa stenopetala* L. *J Agric Food Chem.* 2003;51(12):3546-53.
- Aslam M, Anwar F, Nadeem R, Rashid U, Kazi TG, Nadeem M. Mineral Composition of *Moringa oleifera* Leaves and Pods from different regions of Punjab, Pakistan. *Asian J Plant Sci.* 2005;4(4):417-21.
- Manguro LO, Lemmen P. Phenolics of *Moringa oleifera* leaves. *Nat Prod Res.* 2007;21(1):56-68.
- Amaglo NK, Bennett RN, Lo Curto RB, Rosa EAS, Lo Turco V, Giuffrida A, et al. Profiling selected phytochemicals and nutrients in different tissues of the multipurpose tree *Moringa oleifera* L., grown in Ghana. *Food Chem.* 2010;122(4):1047-54.
- Gowrishankar R, Kumar M, Menon V, Divi SM, Saravanan M, Magudapathy P, et al. Trace element studies on *Tinospora cordifolia* (Menispermaceae), *Ocimum sanctum* (Lamiaceae), *Moringa oleifera* (Moringaceae), and *Phyllanthus niruri* (Euphorbiaceae) using PIXE. *Biol Trace Elem Res.* 2010;133(3):357-63.
- Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Böhm M, Nickenig G. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation.* 2004;110(7):810-4.
- Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation.* 2009;119(23):2986-94.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2113-24.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(10):773-81.
- Santos JAB. Estudo da aterosclerose induzida por diferentes tipos de dieta hiperlipídica em coelhos albinos (*Oryctolagus cuniculus*) [dissertação]. Macéio: Universidade Federal de Alagoas; 2008.
- Vieira S. Metodologia Científica Para a Área de Saúde. São Paulo: Sarvier; 1984.
- Harkness JE, Wagner JE. Procedimentos clínicos. In: Harkness JE, editor. *Biologia e Clínica de Coelhos e Roedores*. 3a ed. São Paulo: Roca; 1993. p.57-85.
- Fonseca NM, Goldenberg S, Gomes PO, dePaulaLima CA. Anestesia em coelhos. *Acta Cir Bras.* 1996;11(2):85-104.
- INMETRO. Unidades Legais de Medida. Rio de Janeiro: Resolução nº 12 de 1988 do Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial – Conmetro; 1988 [updated 2007]; 8a. (revisada):[O Sistema Internacional de Unidades - SI]. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/consumidor/unidLegaisMed.asp>.
- Yanni AE. The laboratory rabbit: an animal model of atherosclerosis research. *Lab Anim.* 2004;38(3):246-56.
- Brasselet C, Durand E, Addad F, Vitry F, Chatellier G, Demerens C, et al. Effect of local heating on restenosis and in-stent neointimal hyperplasia in the atherosclerotic rabbit model: a dose-ranging study. *Eur Heart J.* 2008;29(3):402-12.
- Taylor JM, Fan J. Transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. *Front Biosci.* 1997;2:d298-308.
- Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. Long-term outcomes and predictors of iliac angioplasty with selective stenting. *J Vasc Surg.* 2005;42(3):466-75.
- Indolfi C, Torella D, Coppola C, Stabile E, Esposito G, Curcio A, et al. Rat carotid artery dilation by PTCA balloon catheter induces neointima formation in presence of IEL rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(2):H760-7.

25. Mongiardo A, Curcio A, Spaccarotella C, Parise S, Indolfi C. Molecular mechanisms of restenosis after percutaneous peripheral angioplasty and approach to endovascular therapy. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004;4(3): 275-87.
26. Mehta K, Balaraman R, Amin AH, Bafna PA, Gulati OD. Effect of fruits of *Moringa oleifera* on the lipid profile of normal and hypercholesterolaemic rabbits. *J Ethnopharmacol.* 2003;86(2-3):191-5.
27. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, Robinson KA, Anderberg KA, King SB 3rd. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(2):467-74.
28. Le Tourneau T, Van Belle E, Corseaux D, Vallet B, Lebuffe G, Dupuis B, et al. Role of nitric oxide in restenosis after experimental balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit: effects on neointimal hyperplasia and vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):876-82.
29. Jain PG, Patil SD, Haswani NG, Girase MV, Surana SJ. Hypolipidemic activity of *Moringa oleifera* Lam., Moringaceae, on high fat diet induced hyperlipidemia in albino rats. *Rev bras farmacogn.* 2010;20(6):969-73.

Recebido em 10/09/2015

Aceito para publicação em 02/12/2015

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Jânio Cipriano Rolim

E-mail: janio\_rolim@hotmail.com

# O papel da expressão imunoistoquímica do P16<sup>INK4a</sup> e do P53 na predição da recorrência da nic-ag após tratamento por conização

## *The role of P16<sup>INK4a</sup> and P53 immunostaining in predicting recurrence of HG-CIN after conization treatment*

FERNANDA VILLAR FONSECA<sup>1</sup>; FLÁVIO DANIEL S. TOMASICH, TCBC-PR<sup>2</sup>; JULIANA ELIZABETH JUNG<sup>3</sup>; CARLOS AFONSO MAESTRI<sup>1</sup>; NEWTON SÉRGIO DE CARVALHO<sup>4</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar a expressão dos biomarcadores p16<sup>INK4a</sup> e p53, nas peças de conização de pacientes com neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC-AG), correlacionando com a capacidade de prever o risco de recorrência. **Métodos:** estudo retrospectivo de pacientes com NIC-AG em biópsia de colo uterino, tratadas por conização, entre janeiro de 1999 e janeiro de 2006 e seguimento mínimo de 18 meses. A expressão dos biomarcadores p16 e p53 foi avaliada através de técnica de microarranjos teciduais e correlacionada com a recorrência da doença. Para análise utilizou-se o teste das proporções (qui-quadrado), considerando valor  $p < 0,05$ , IC95% e cálculos de sensibilidade, especificidade e acurácia destes imunomarcadores na predição de recorrência. **Resultados:** oitenta e três pacientes, idade entre 16 e 86 anos ( $35 \pm 11,7$ ), divididas em dois grupos: 30 com recorrência da NIC-AG (grupo estudo) e 53 sem recorrência (grupo controle). A média de idade, paridade, hábito de fumar e técnica de conização foram semelhantes nos dois grupos. A expressão do p53 esteve presente em 43% do grupo estudo e 57% do grupo controle e para o p16 esteve presente em 43% do grupo estudo e 57% do grupo controle ( $p > 0,05$ ). O p53 apresentou valor preditivo positivo (VPP) de 42% e valor preditivo negativo (VPN) de 73%, sensibilidade de 70%, especificidade de 47% e acurácia de 59%. O p16, VPP de 42% e VPN de 72%, sensibilidade de 66%, especificidade de 49% e acurácia de 56%. **Conclusão:** a expressão imunoistoquímica do p53 e do p16 apresentaram baixa sensibilidade e baixa especificidade como marcadores capazes de prever a recorrência da NIC-AG tratada por conização.

**Descritores:** Neoplasia Intraepitelial Cervical. Conização. Recidiva. Marcadores Biológicos.

### INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino ainda se apresenta como um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, tanto por sua alta incidência, como por sua elevada morbimortalidade<sup>1,2</sup>.

O que particulariza este câncer em relação às demais neoplasias é o fato de que se desenvolve a partir de lesões pré-invasivas bem definidas, de comportamento conhecido, e de evolução lenta, as chamadas "neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC)"<sup>3</sup>.

Além da recorrência da lesão nos primeiros anos de seguimento, as mulheres que foram tratadas de NIC 2 ou 3 permanecem em risco de desenvolver um carcinoma invasor por um longo período de tempo<sup>4</sup>.

Os índices de recorrência pós-tratamento conservador variam entre 13 e 26%, nos trabalhos mais recentes<sup>5-7</sup>. Ainda não é possível prever quais casos de NIC irão progredir ou regredir. Seguimento regular por citologia pode proporcionar boa eficácia através da detecção das

alterações celulares e conseguir, com isso, significante redução nos índices de morbimortalidade do câncer do colo uterino através do diagnóstico precoce, entretanto, o custo-efetividade deste seguimento ainda está em debate<sup>8</sup>.

A detecção de alterações celulares originadas pela expressão desregulada das oncoproteínas virais aparece como promissor na caracterização de marcadores de progressão tumoral. A identificação e o estabelecimento do padrão de alteração dessas proteínas poderão definir marcadores com alto poder preditivo positivo<sup>4</sup>.

A proteína supressora tumoral celular p16<sup>INK4a</sup> tem sido identificada como um marcador da infecção por HPV (human papiloma vírus). Em uma infecção HPV transformante, os oncogenes virais E6 e E7 interferem substancialmente com a apoptose e a regulação do ciclo celular. Células afetadas expressam fortemente a p16 para controlar a ativação do ciclo celular irregular, podendo ser detectado por imunohistoquímica<sup>9,10</sup>.

A proteína 53 (p53) é uma proteína supressora tumoral que, nos seres humanos, é codificada pelo gene

1. Serviço de Patologia Cervical do Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba, PR, Brasil; 2. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil; 3. Serviço de Anatomia-patológica do Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba, PR, Brasil; 4. Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná.

TP53<sup>11</sup>. Como “guardião do genoma” pode parar o ciclo celular em resposta a um dano ao DNA da célula. O oncogene viral E6 do HPV modifica a proteína p53 e a inativa, interferindo no controle do ciclo celular<sup>11</sup>.

A importância da inativação da p53 na carcinogênese cervical tem sido bem documentada, entretanto, estudos têm falhado em demonstrar diferentes escores de imunorreatividade da p53 em neoplasia intraepitelial cervical e o câncer cervical. Também têm reportado resultados conflitantes da relação entre a expressão do p53 e a progressão da neoplasia intraepitelial do colo uterino<sup>12</sup>.

Poucos estudos têm correlacionado a capacidade de prever a recorrência da NIC-AG tratada, com a expressão das proteínas tumorais por imunohistoquímica<sup>13,14</sup>.

Tendo em vista a importância da avaliação do papel dos biomarcadores na predição da progressão das lesões de NIC-AG, o presente estudo visa avaliar a expressão dos biomarcadores p16<sup>INK4a</sup> e p53, nas peças de conização de pacientes com diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical, utilizando a imunohistoquímica em microarranjos teciduais, e correlacionando esta expressão com a capacidade de prever recorrência da doença.

## MÉTODOS

Foram avaliadas 83 pacientes com diagnóstico histológico de neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC 2 e 3), que foram tratadas por conização, no Hospital Erasto Gaertner, Curitiba/PR, no período de janeiro de 1999 a janeiro de 2006.

A amostra de pacientes foi dividida em dois grupos: - Grupo ESTUDO (pacientes com recorrência da NIC-AG, após o tratamento por conização, em seguimento mínimo de 18 meses); - Grupo CONTROLE (pacientes com ausência de recorrência da doença, após tratamento por conização, em seguimento mínimo de 18 meses).

O estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HEG sob o protocolo nº 1947.

### Seleção da amostra

Critérios de inclusão: mulheres acompanhadas no Serviço de Patologia Cervical do HEG, entre 16 e 86 anos de idade, que foram submetidas à citologia, colposcopia e biópsia do colo uterino comprovando NIC-AG, e tratadas por conização, identificando qualquer grau de NIC no produto histológico do cone, e com seguimento mínimo de 18 meses. O seguimento foi considerado adequado quando era realizado através de citologia, colposcopia, e, se necessário, biópsia, em intervalo semestral.

Critérios de exclusão: dados insuficientes de prontuário, tempo de seguimento clínico pós-conização inferior a 18 meses, pacientes submetidas à histerectomia por doença benigna, presença de carcinoma invasor em biópsia

ou no produto da conização, ausência de evidência de neoplasia intraepitelial cervical após avaliação microscópica do produto de conização e blocos de parafina em condições inadequadas para a realização da imunohistoquímica.

Foi determinado como recorrência da doença a presença de NIC 1, 2 ou 3 em citologia, colposcopia e/ou biópsia de colo uterino durante o seguimento clínico.

### Técnica de preparo e leitura das lâminas para realização da imunohistoquímica

A expressão das proteínas foi observada em lâminas de *tissue microarray* confeccionadas a partir do bloco de parafina do produto de conização.

Foram confeccionados novos cortes histológicos, a partir dos blocos de parafina originais do produto da conização de cada paciente, pela técnica de *tissue microarray*, para serem submetidas à aplicação dos imunomarcadores p53 e p16<sup>INK4a</sup>, de forma artesanal, no Laboratório de Patologia Experimental da PUCPR.

Cada lâmina de *tissue* foi confeccionada com 20 amostras, sendo uma de cada paciente, totalizando seis lâminas de *tissue* para cada imunomarcador, sem identificação do grupo pertencente, de modo que a leitura da reação imunohistoquímica fosse feita evitando viés de contaminação.

Os kits de imunohistoquímica utilizados foram: - Anticorpo p53 pré-diluído (monoclonal de rato, clone DO-7, diluído 1:100, Biocare Medical®, Concord, USA); - Anticorpo p16 pré-diluído (monoclonal de rato, clone 16p04-jc2, diluído 1:100, Bio Sb®, Santa Barbara, California, USA).

Após preparo, as lâminas foram submetidas aos seguintes processos: desparafinização; recuperação antigênica com citrato pH 6,0; bloqueio de peroxidase endógena; diluição de cada anticorpo a 1:100 e aplicação do anticorpo primário sobre cada lâmina, depois lavagem com PBS específico de cada imunomarcador; aplicação do anticorpo secundário e, finalmente, aplicação do DAB específico e contracoloração.

Foram determinados os seguintes elementos imunohistoquímicos: positividade da reação e sua intensidade (análise qualitativa), padrão de positividade da reação (análise quantitativa) e imunolocalização (avaliada somente para o anticorpo p16).

Os elementos imunohistoquímicos foram definidos em semelhança à pesquisa de Jung *et al.*, publicada em 2010, em seu estudo de marcadores de progressão tumoral<sup>15</sup>.

A análise qualitativa foi dividida em reação positiva e negativa. A reação foi considerada positiva quando impregnou de coloração amarronzada os núcleos e/ou o citoplasma de ao menos 25% da amostra viável e avaliável do tumor. A reação negativa foi considerada quando não houve nenhuma coloração característica da reação imunohistoquímica.

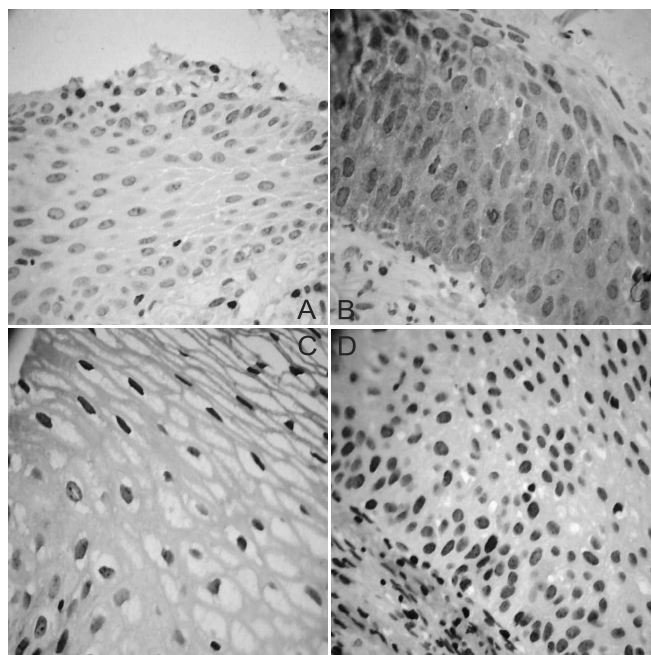
A reação positiva foi dividida em dois grupos: positiva forte (quando a intensidade da coloração foi semelhante ao controle utilizado) e positiva fraca (quando a intensidade da coloração foi substancialmente menor do que a do controle positivo utilizado, só podendo ser observada com clareza com aumento de 100 vezes).

A análise quantitativa foi classificada como: positividade difusa (a reação foi positiva numa extensão que englobava mais de 50% da amostra viável e avaliável), positividade multifocal intensa (a reação foi positiva numa extensão que englobava entre 25 e 50% da amostra viável e avaliável do tumor) e positividade multifocal leve (a reação foi positiva numa extensão que englobava menos de 25% da amostra viável e avaliável).

Para o p16 ainda foi determinado a imunolocalização e ficou assim classificado: padrão nuclear de positividade, padrão citoplasmático de positividade, padrão nuclear e citoplasmático de positividade simultâneos.

O imunomarcador demonstrou coloração castanho-amarronada, em nível nuclear, para os cortes positivos para o p53 e castanho-amarronada, em nível nuclear e citoplasmático, para o p16 (Figura 1).

Depois de aplicados esses critérios, o estudo resultou em 83 pacientes, sendo 30 no grupo estudo e 53 pacientes no grupo controle (organograma, Figura 2).



**Figura 1** - O contraste da expressão imunohistoquímica dos biomarcadores p16INK4 e p53 em peças histológicas contendo neoplasia intraepitelial cervical.

Fonte: Laboratório de Anatomia-patológica, HEG

A- reação negativa para p16 (nem núcleo nem citoplasma coram); B- reação positiva para p16 (coloração amarronada nos núcleos e citoplasma); C- reação negativa para p53 (nenhuma coloração nos núcleos); D- reação positiva para p53 (coloração amarronada no núcleos).

## Análise estatística

Foi realizada análise estatística das variáveis, utilizando-se o programa SPSS 12.0, buscando Intervalo de Confiança superior a 95% e nível de significância de 5%.

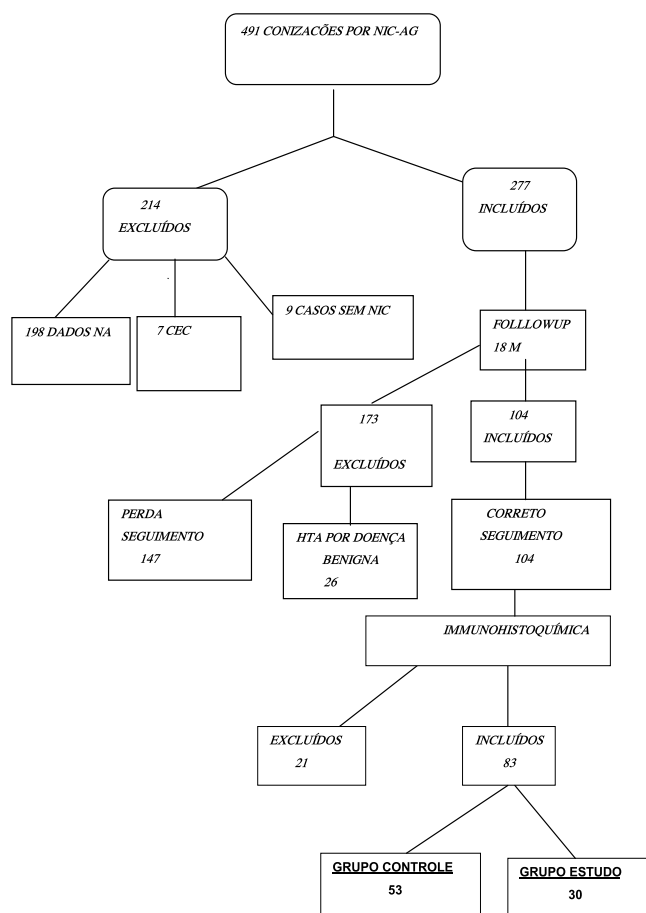
Para a equiparação dos dois grupos estudados foram avaliadas as variáveis idade, paridade, tipo de tratamento realizado e tempo de seguimento pós-tratamento.

Para a comparação da variável idade foi utilizado o teste t de *Student*. Para comparação da variável paridade foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Na análise dos imunomarcadores, a comparação da positividade de imunorreação entre os grupos estudo e controle foi realizada por meio do teste do qui-quadrado e/ou teste exato de Fisher e identificado o valor de p. Realizado ainda o cálculo do valor preditivo positivo (VPP) e do valor preditivo negativo (VPN), sensibilidade, especificidade e acurácia de cada marcador para prever a recorrência.

## RESULTADOS

O grupo estudo apresentou média de idade de  $36 \pm 12$  anos (IC95%: 33-40), média de paridade de  $3 \pm 2$  filhos (IC95%: 2-4), 42% tinham hábito de fumar e 95%



**Figura 2** - Diagrama Consort (Desenho do Estudo).



delas foram tratadas com conização por cauterio de alta frequência (CAF) e 5% com conização a bisturi a frio.

O grupo controle apresentou média de idade de 34±12 anos (IC95%: 31-37), média de paridade de 3±2 filhos (IC95%: 2-3), 50% tinham hábito de fumar e 92% delas foram tratadas por CAF e 8% com conização por bisturi a frio.

Não houve diferença estatística entre os grupos quando comparados por idade (p=0.2), paridade (p=0.2), hábito de fumar (p=0.5) e técnica de conização (p=0.7).

Das 83 pacientes analisadas, todas tinham resultado de NIC 2 ou 3 em biópsia de colo uterino prévia à conização e o produto histológico da conização exibiu resultados entre NIC 1 e 3. No produto de conização do grupo controle: três casos de NIC 1, 25 casos de NIC 2, 26 casos de NIC 3. No produto de conização do grupo estudo: três casos de NIC 1, nove casos de NIC 2, 18 casos de NIC 3, não demonstrando diferença estatística quanto ao grau da gravidade da NIC no produto final da conização, entre os grupos, no que tange ao risco de recorrência (p=0.1).

Na análise dos imunomarcadores, cada grupo foi avaliado individualmente para recorrência e/ou cura clínica e feito o cálculo do valor preditivo positivo (VPP) e do valor positivo negativo (VPN) do teste, a sensibilidade, a especificidade e a acurácia de cada marcador na previsão desta recorrência.

O p53 esteve presente em 43% (n=21) das pacientes do grupo estudo e em 57% (n=28) do grupo controle, e da mesma forma, não foi identificado em 73% (n=25) das pacientes do grupo controle e em 26% (n=9) do estudo. Não exibiu, portanto, valor de significância estatística para prever recorrência da doença, com valor de p igual a 0,1 (Tabela 1).

O p16 foi encontrado em 43% (n=20) das pacientes do grupo estudo e em 57% (n=27) do grupo controle. Em contraposto, não foi detectado em 72% (n=26) das pacientes do grupo controle e 28% (n=10) do grupo estudo. Da mesma forma, também não evidenciou valor de significância estatística para prever recorrência, com valor de p=0,1 (Tabela 1).

Baseado nesses dados, para o P53 o VPP foi 42% e o valor VPN, 73%. Este apresentou sensibilidade de 70%, especificidade de 47% e acurácia de 59% para prever a recorrência da NIC.

Para o p16, o VPP do exame foi 42% e o VPN, 72%, na mesma situação, demonstrando sensibilidade de 66%, especificidade de 49% e acurácia de 56% do teste para prever recorrência da doença.

Não houve diferença significativa na análise quantitativa da reação imunoistoquímica entre os grupos estudados para o p53 (Tabela 1).

Na análise quantitativa do p16, o único padrão identificado com clareza da reação imunoistoquímica, foi o que distinguiu entre forte, fraco e negativo para a proteína, pois dentre os que exibiram reação forte, 58% deles estavam no grupo estudo, os que exibiram reação fraca 74% estavam no grupo controle e dos que não exibiram reação, 72% estavam no grupo controle, identificando um valor de p=0,02 (Tabela 1).

Também para o p16, quando comparados os grupos na análise quantitativa, identificou-se que 70% dos que não exibiram reação estavam no grupo controle e que aqueles com reação de padrão forte/difuso/corando núcleo e citoplasma, 61% deles estavam no grupo estudo (Tabela 1).

**Tabela 1** - Análise quali-quantitativa da reação imunoistoquímica do p16 e do p53 como testes capazes de prever recorrência da NIC-AG tratada por conização.

	Imunorreação	P53		P16	
		Controle	Estudo	Controle	Estudo
Análise geral	Positivo	28 (57%)	21 (43%)	27 (57%)	20 (43%)
	Negativo	25 (73%)	9 (27%)	26 (72%)	10 (28%)
	Significância	P= 0,1		P= 0,1	
Análise quantitativa	Difuso (+)	10 (63%)	6 (37%)	19 (56%)	15 (44%)
	Multifocal intenso (+)	7 (54%)	6 (46%)	2 (67%)	1 (33%)
	Multifocal leve (+)	11 (55%)	9 (45%)	6 (60%)	4 (40%)
	Negativo	25 (73%)	9 (27%)	26 (68%)	12 (32%)
Análise qualitativa	Forte (+)	15 (62%)	9 (38%)	10 (42%)	14 (58%)
	Fraco (+)	13 (52%)	12 (48%)	17 (74%)	6 (26%)
	Negativo	25 (73%)	9 (27%)	26 (73%)	10 (27%)
Valor preditivo positivo		42%		42%	
Valor preditivo negativo		73%		72%	
Sensibilidade		70%		66%	
Especificidade		47%		49%	
Acurácia		59%		56%	

## DISCUSSÃO

Ao longo das últimas décadas, diversos estudos epidemiológicos e laboratoriais têm demonstrado que o carcinoma invasor do colo uterino é uma doença complexa, com muitos determinantes ambientais e genéticos<sup>3</sup>. Apesar do adequado tratamento da lesão precursora, a recorrência da NIC ocorrerá em média em 1 a 25% dos casos, o que aumenta o risco para o câncer invasor<sup>16,17</sup>.

Determinar o risco de desenvolvimento e o prognóstico, bem como, o sucesso do tratamento em resposta a uma determinada medicação e/ou procedimento, constituem a principal razão para a identificação de biomarcadores<sup>8</sup>.

Muitos estudos recentes têm verificado a importância do p16 e do p53 na neoplasia cervical<sup>9,12-14,17-34</sup>. Em sua grande maioria avaliaram o percentual de positividade do imunomarcador em relação à presença de neoplasia intraepitelial cervical e correlacionaram com a gravidade da lesão<sup>9,12,13,17,18,21-29</sup>. Entretanto, poucos foram os estudos que relacionaram imunorreação com recorrência e/ou prognóstico da doença<sup>13,14-31</sup>.

Um estudo coreano<sup>13</sup> tentou correlacionar a via relacionada ao pRb com o risco de recorrência. Analisou 265 blocos histológicos de pacientes tratadas de NIC e submeteu a reação imunohistoquímica para p16 e encontrou percentual menor da reação imunohistoquímica nas pacientes de NIC 1, 2 e 3 que apresentaram recorrência do que no grupo que não encontrou recorrência, semelhante ao estudo aqui realizado.

Um estudo mais recente<sup>26</sup>, desenvolvido na Grécia, procurou identificar as principais alterações que ocorriam nos biomarcadores relacionados ao HPV após seis meses do tratamento da NIC e tentou identificar como sua expressão poderia prever a falha deste tratamento. E, embora a maioria dos marcadores avaliados, entre eles o p16, obtivesse altas taxas de negatificação de sua expressão, concluíram ser ainda necessária a análise de mais casos de falha terapêutica para poder identificar um marcador com acurácia elevada para poder garantir um seguimento de qualidade.

Outro estudo também recente<sup>14</sup>, analisando 55 casos de NIC 2 e 3 em peças de biópsias de colo uterino, estudou como os marcadores relacionados às vias do pRb e do P53 poderiam ser úteis na identificação da regressão da lesão. Concluiu que o alto percentual de expressão do pRb e do p53 estiveram relacionados à maior chance de regressão, o que, de certa forma, vem de encontro ao estudo aqui relacionado, que não conseguiu relacionar a superexpressão do p16 e do p53 com a recorrência da doença.

De forma diferente, alguns estudos mais antigos tentaram relacionar a expressão do p53 e do p16<sup>27,28</sup> com o prognóstico do carcinoma invasor. O primeiro<sup>27</sup> conseguiu relacionar a superexpressão do p53 com mau prognóstico do carcinoma invasor do colo uterino e correlacionou

esta expressão com menor sobrevida livre da doença e maior risco de recorrência. Entretanto o segundo<sup>28</sup>, avaliando a expressão do p53 e do p16 em pacientes com estágio clínico 1b e 2a de carcinoma de colo uterino, não conseguiu identificar esta correlação com fatores prognósticos.

Como ainda não há na literatura um padrão absoluto na leitura destes imunomarcadores, os critérios estabelecidos neste estudo foram determinados baseados na orientação do fabricante, nos padrões estipulados pela maioria dos trabalhos estudados e também na avaliação subjetiva dos autores, determinando os seguintes elementos imunohistoquímicos: positividade da reação e sua intensidade (análise qualitativa), padrão de positividade da reação (análise quantitativa) e imunolocalização (avaliada somente para o anticorpo p16).

A maioria dos estudos relacionados acima<sup>9</sup> consegue identificar uma relação direta entre o percentual de positividade da expressão destes marcadores com a gravidade da doença, entretanto tem dificuldade de encontrar um padrão absoluto e 100% reprodutível que possa identificar a gravidade das lesões<sup>9</sup>. Talvez esta subjetividade possa ser encarada como um fator limitante da utilização desta tecnologia.

Autores americanos<sup>17</sup> encontraram percentual de positividade de 100% na expressão do p16 em lesões intraepiteliais de alto grau, porém correlacionou essa positividade com a presença de HPV de alto risco oncogênico, mostrando uma forte associação entre positividade difusa e forte e lesões por HPV de alto risco<sup>17</sup>.

Neste mesmo estudo<sup>17</sup>, encontraram na expressão do p16 positividade difusa em 70,2% dos casos de lesão de alto grau e 37,5% das lesões de baixo grau e que 84,8% da positividade difusa do p16 esteve relacionada à presença de HPV de alto risco oncogênico<sup>17</sup>.

No presente estudo, pôde-se ver a positividade maior do p16 nas pacientes cuja evolução da NIC 3 foi desfavorável, o que pode correlacionar-se com o tipo de HPV, uma vez que tipos diferentes de HPV podem apresentar graus diferentes de imunexpressão, mas isto foi uma limitação dessa pesquisa, pois não foi genotipado o HPV no presente estudo.

Comparando os dois grupos ora estudados, não se evidenciou diferença significativa na positividade do p16 entre o grupo controle e estudo, porém a positividade comparativa nos dois grupos, no mesmo grau de NIC foi maior no grupo estudo; e 61% dos casos com positividade forte e difusa estavam no grupo com evolução desfavorável, sugerindo uma tendência desta situação e que um estudo com maior número de casos talvez possa confirmar esse padrão de marcação do p16 como próprio de evolução desfavorável e/ou infecção transformante por HPV de alto risco.

Um estudo desenvolvido na Costa Rica, generalizando seus dados para uma coorte de 10.000 mulheres, encontrou um valor preditivo positivo de 13,9% do p16

nas NIC 3 e um valor preditivo negativo de 100%, concluindo que estudos futuros ainda são necessários para avaliar quando o manejo clínico deve ser modificado, baseado nos resultados da positividade do p16<sup>22</sup>.

Uma meta-análise, em 2006, pondera que nos últimos anos, o p16 tem sido extensivamente estudado como auxílio diagnóstico em vários cenários da doença ginecológica. Assim, como muitos marcadores, o p16 não é 100% sensível e específico para todas as lesões. Entretanto, há muitas áreas em que indubitavelmente se reconhece seu valor, frequentemente em combinação com outros marcadores, o que inclui a identificação de lesões de alto grau focal do colo uterino e a separação de lesões de alto grau de lesões benignas, mimetizando o alto grau<sup>10</sup>.

Outra meta-análise mais recente, concluiu que apesar das boas evidências da correlação da gravidade infecção pelo HPV com a positividade do p16, sua reprodutibilidade ainda é insuficiente para padronizá-lo na prática clínica<sup>9</sup>.

Avaliando-se os dados encontrados de positividade do p53 no presente estudo, quando se avalia sua expressão no grupo controle e no grupo estudo, não se encontrou nenhum padrão mais frequente de positividade na análise quantitativa do imunomarcador, reforçando a ideia de melhor valor preditivo negativo que positivo desse imunomarcador, demonstrando que quando o marcador é negativo a chance de ocorrer evolução desfavorável da NIC pós-conização é muito pequena, mas quando é positivo, não se pode prever a sua evolução, a não ser pelo seguimento clínico.

Estudando as lesões intraepiteliais de baixo grau e correlacionado com o tipo de HPV presente, alguns autores<sup>11</sup> concluíram que a expressão do p53 em lesões de baixo grau aumenta progressivamente em infecções por HPV de baixo risco oncogênico e se expressa menos, proporcionalmente, em infecções por HPV de intermediário e alto risco oncogênico, fato que pode estar relacionado às diferentes funções da proteína E6 conforme o tipo de HPV e a degradação da p53<sup>11</sup>.

Outros pesquisadores<sup>19,32</sup> não conseguiram identificar um padrão de expressão do p53 gradualmente maior quanto maior a gravidade da doença, concluindo, por seus dados, que alterações na p53 exercem um importante papel na patogênese do carcinoma escamoso cervical, porém a expressão do p53 não é suficiente para concluir sobre a carcinogênese cervical<sup>19</sup>.

De maneira semelhante ao nosso estudo, três outros estudos<sup>12,25,30</sup> avaliaram simultaneamente a positividade do p16 e do p53 nas lesões cervicais HPV-induzidas, entretanto, avaliaram o aumento da positividade dos marcadores com a gravidade da NIC, mas não com a possibilidade de recorrência.

Levando em consideração todos esses dados, ao que parece, a expressão tanto do p16 quanto do p53, em biópsias de conização, evidenciam fortemente a relação de gravidade da infecção do HPV com o desenvolvimento da neoplasia intraepitelial cervical, mas não podem ser considerados marcadores capazes de prever a recorrência da doença após tratamento por conização.

## A B S T R A C T

**Objective:** To evaluate the expression of p16<sup>INK4a</sup> and p53 biomarkers in conization specimens from patients with high grade cervical intraepithelial neoplasia (HG-CIN), correlating them with the ability to predict the recurrence. **Methods:** we conducted a retrospective study of patients with HG-CIN in cervical biopsy treated with conization between January 1999 and January 2006 who had a minimum follow-up of 18 months. The expression of the p16 and p53 was assessed by tissue microarrays and correlated with disease recurrence. For analysis, we used the test of proportions (chi-square), considering value  $p < 0.05$ , 95% CI and calculations of sensitivity, specificity and accuracy of these immunomarkers in predicting recurrence. **Results:** the series comprised 83 patients aged between 16 and 86 years ( $35 \pm 11.7$ ), divided into two groups: 30 with HG-CIN recurrence (study group) and 53 without recurrence (control group). Mean age, parity, smoking and conization technique were similar in both groups. The p53 expression was present in 43% of the study group and 57% of the control group, and the p16 was present in 43% of the study group and in 57% of the control group ( $p > 0.05$ ). p53 had a positive predictive value (PPV) of 42% and negative predictive value (NPV) of 73%, sensitivity 70%, specificity of 47% and accuracy of 59%. The p16, PPV 42%, NPV 72%, sensitivity 66%, specificity of 49% and accuracy of 56%. **Conclusion:** immunohistochemistry expression of p53 and p16 showed low sensitivity and low specificity as predictors of HG-CIN recurrence after conization treatment.

**Key words:** Cervical Intraepithelial Neoplasia. Conization. Recurrence. Biological Markers.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. Cervical cancer. Internet. Acessado em: 15 set 2012. Disponível em: <http://www.who.int/en/>
2. INCA. Câncer de colo uterino/ taxas brutas de incidência, estimativa 2012. Internet. Acessado em: 15 set 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2012>.
3. Sarian LO, Derchain SFM, Bastos JFB. Métodos diagnósticos para o rastreamento do câncer de colo [editorial]. Rev Bras Ginecol Obstet 2010;32(8):363-7.
4. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(4):340-5.

5. Fonseca FV, Tomasich FDS, Jung JE. Lesões cervicais intraepiteliais de alto grau: avaliação dos fatores determinantes de evolução desfavorável após conização. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(11):334-40.
  6. Lubrano A, Medina N, Benito V, Arencibia O, Falcón JM, Leon L, et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-Cin 3 in a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;161(1):71-4.
  7. Nogara PR, Manfroni LA, da Silva MC, Consolaro ME. The "see and treat" strategy for identifying cytologic high-grade precancerous cervical lesions among low-income Brazilian women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;118(2):103-6.
  8. Termini L, Villa LL. Biomarcadores na triagem do câncer do colo uterino. *J bras doenças sex transm.* 2008;20(2):125-31.
  9. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(3):210-20.
  10. O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2006;13(1):8-15.
  11. Giannoudis A, Herrington CS. Differential expression of p53 and p21 in low grade cervical squamous intraepithelial lesions infected with low, intermediate, and high risk human papillomaviruses. *Cancer.* 2000;89(6):1300-7.
  12. Bragança JF, Sarian LO, Pitta DR, Maito AB, Vassalo J, Pignataro F, et al. Expression of p16 and cervical infection with high-risk human papillomaviruses are not related to p53 activity in cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(5):1060-4.
  13. Nam EJ, Kim JW, Kim SW, Kim YT, Kim JH, Yoon BS, et al. The expressions of the Rb pathway in cervical intraepithelial neoplasia: predictive and prognostic significance. *Gynecol Oncol.* 2007;104(1):207-11.
  14. Ovestad IT, Gudlaugsson E, Skaland I, Malpica A, Munk AC, Janssen EA, et al. The impact of epithelial biomarkers, local immune response and human papillomavirus genotype in the regression of cervical intraepithelial neoplasia grades 2-3. *J Clin Pathol.* 2011;64(4):303-7.
  15. Jung JE, Anselmi Júnior R, Gennaro L, Leme FEG, Martins APC, Hirth CG, et al. Immunohistochemical assessment of E-cadherin, b-catenin, CEACAM-1 and PTEN: tumor progression markers in melanoma. *J Bras Patol Med Lab.* 2010;46(2):111-8.
  16. Keating JT, Cviko A, Riethdorf S, Riethdorf L, Quade BJ, Sun D, et al. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(7):884-91.
  17. Nam K, Ryu A, Jeon S, Kim J, Kwak J, Park B. Clinical significance of a negative loop electrosurgical excision procedure biopsy in patients with biopsy-confirmed high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19(2):103-9.
  18. Ekalaksananan T, Pientong C, Sriamporn S, Kongyngyoes B, Pengsa P, Kleebkao P, et al. Usefulness of combining testing for p16 protein and human papillomavirus (HPV) in cervical carcinoma screening. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):62-6.
  19. Mittal KR, Lin O, Chan W, Goswani S, Demopoulos RI. Cervical squamous dysplasias and carcinomas with immunodetectable p53 frequently contain HPV. *Gynecol Oncol.* 1995;58(3):289-94.
  20. Cheah PL, Looi LM. P53 immunohistochemical expression: messages in cervical carcinogenesis. *Pathology.* 2002;34(4):326-31.
  21. Agoff SN, Lin P, Morihara J, Mao C, Kiviat NB, Koutsky LA. p16(INK4a) expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol.* 2003;16(7):665-73.
  22. Wang SS, Trunk M, Schiffman M, Herrero R, Sherman ME, Burk RD, et al. Validation of p16INK4a as a marker of oncogenic human papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(8):1355-60.
  23. Queiroz C, Silva TC, Alves VA, Villa LL, Costa MC, Travassos AG, et al. P16(INK4a) expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract.* 2006;202(2):77-83.
  24. Salcedo MMBP, Silveira GPG, Zettler CG. A expressão da proteína p16 e herpes simples vírus tipo 2 em lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(2):61-6.
  25. Tosun G, Sendag F, Zeybek B, Cosan Terek M, Guven C, Zekiogly O, et al. Immunohistochemical expressions of p16 and p53 proteins in cervical intraepithelial neoplasia and in benign cervical tissue. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(6):627-31.
  26. Valasoulis G, Koliopoulos G, Founta C, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Valari O, et al. Alterations in human papillomavirus-related biomarkers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):43-8.
  27. Brenna SMF. Expressão proteica de p53 e c-myc como marcadores no prognóstico do carcinoma de colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000;22(8):529.
  28. Novik PR. Estudo do valor prognóstico da expressão imunohistoquímica de p53 e p16 no carcinoma do colo do útero estádios Ib e Ila. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25(6):453.
  29. Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(11):1389-99.
  30. Wang JL, Zheng BY, Li XD, Angström T, Lindström MS, Wallin KL. Predictive significance of the alterations of p16INK4A, p14ARF, p53, and proliferating cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(7):2407-14.
  31. Guerra F, Rocher AE, Villacorta Hidalgo J, Díaz L, Vighi S, Cardinal L, et al. Argentophilic nucleolus organizer region as a proliferation marker in cervical intraepithelial neoplasia grade 1 of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(6):1717-24.
  32. Shukla S, Dass J, Pujani M. p53 and bcl2 expression in malignant and premalignant lesions of uterine cervix and their correlation with human papilloma virus 16 and 18. *South Asian J Cancer.* 2014;3(1):48-53.
  33. Andrade CE, Scapulatemo-Neto C, Longatto-Filho A, Vieira MA, Tsunoda AT, Da Silva ID, et al. Prognostic scores after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a proposed model and possible implications for post-operative follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(9):941-8.
  34. Cardoso FA, Campaner AB, Silva MA. Prognostic value of p16(INK4a) as a marker of clinical evolution in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) treated by cervical conization. *APMIS.* 2014;122(3):192-9.
- Recebido em 16/09/2015  
 Aceito para publicação em 08/12/2015  
 Conflito de interesse: nenhum.  
 Fonte de financiamento: nenhuma.
- Endereço para correspondência:**  
 Fernanda Villar Fonseca  
 E-mail: fvffonseca74@gmail.com

# Sobrevida pós exenteração de órbita em hospital de referência

## *Survival following orbital exenteration at a tertiary brazilian hospital*

JULIANA MIKA KATO<sup>1</sup>, FABRICIO LOPES DA FONSECA<sup>2</sup>, SUZANA MATAYOSHI<sup>2</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** analisar o perfil epidemiológico, as características clínicas e a taxa de sobrevida dos pacientes submetidos à exenteração orbitária (EO) em um hospital de referência terciário. **Métodos:** estudo retrospectivo de todos os pacientes submetidos à EO no Hospital das Clínicas da FMUSP entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012. Foram coletados em prontuários dados referentes ao sexo, idade, procedência, dias de internação, tempo de evolução da doença, outros tratamentos relacionados à doença, número de procedimentos fora da face relacionados à doença, tempo de seguimento e diagnóstico histológico. **Resultados:** trinta e sete pacientes foram identificados no período de estudo. A sobrevida média em um ano foi 70%, em dois anos, 66,1% e em três anos 58,3%. Não houve diferença significativa na taxa de sobrevida de um ano em relação ao diagnóstico histológico ( $p=0,15$ ), dias de hospitalização ( $p=0,17$ ), sexo ( $p=0,43$ ), procedência ( $p=0,78$ ), tempo de evolução da doença ( $p=0,27$ ) ou número de operações referentes ao tumor ( $p=0,31$ ). A mortalidade foi maior em pacientes idosos ( $p=0,02$ ). A média de anos de vida perdidos foi 33,9 em pacientes com menos de 60 anos, 14,7 em pacientes de 61-81 anos e 11,3 em pacientes com mais de 80 anos. **Conclusão:** a presente série de casos é significativa em termos de prevalência de exenteração orbitária; por outro lado, apresenta uma das menores sobrevidas da literatura. Isso sugere uma necessidade urgente de melhora das condições de assistência médica para a prevenção de ressecções radicais deformadoras.

**Descritores:** Exenteração Orbitária. Taxa de Sobrevida. Carcinoma de Células Escamosas. Carcinoma Basocelular.

### INTRODUÇÃO

A Exenteração de Órbita (EO) constitui um dos procedimentos mais desfigurantes dentre as operações oftalmológicas, sendo caracterizada pela remoção total do conteúdo da cavidade orbitária. De acordo com a extensão da ressecção, pode ser classificada em 1) total, se houver ressecção das pálpebras; 2) subtotal, se preservar as pálpebras; ou 3) extensa, se incluir retirada das paredes ósseas adjacentes<sup>1-3</sup>.

A EO é a terapia de escolha quando outros métodos menos radicais não resultarem em melhor prognóstico, é usualmente indicada em ressecções oncológicas para controle local de tumores malignos; no entanto, doenças agressivas ou tumores benignos que causem dor incontrolável e lesões estruturais e/ou extensas também requerem este procedimento. Dentre as malignidades, o carcinoma basocelular (CBC) é o câncer de pele mais comum (80-90%), seguido do carcinoma espinocelular (CEC). Exemplos de doenças não malignas incluem: neurofibromatose, displasia fibrosa, mucormicose, cavidade anoftálmica acentuadamente contraída, meningioma recorrente e miase orbitária<sup>4,5</sup>.

As consequências estéticas têm um forte impacto psicológico sobre o paciente e necessitam de uma abor-

dagem multidisciplinar. Muitos pacientes são encaminhados ao serviço psicológico após a operação ou até se recusam a serem submetidos ao procedimento cirúrgico. A vigilância constante, a boa relação médico-paciente, o diagnóstico precoce e o tratamento imediato proporcionarão melhor prognóstico, especialmente em países emergentes<sup>6,7</sup>.

Este estudo retrospectivo tem o intuito de analisar o perfil epidemiológico, as características clínicas e a taxa de sobrevida dos pacientes submetidos à exenteração orbitária (EO) em um hospital de referência terciário.

### MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e o estudo retrospectivo de prontuários médicos e relatórios anatomopatológicos de todos os pacientes submetidos à exenteração orbitária no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012 foi realizado.

Os casos foram identificados por meio da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Prontuários médicos foram solicitados e analisados manualmente. Co-

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), SP, Brasil; 2. Departamento de Oftalmologia, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

letaram-se os seguintes dados: sexo, idade, procedência, dias de hospitalização, tempo de evolução da doença, outras operações/terapias realizadas relacionadas à doença, número de procedimentos realizados fora da área da face relacionados à doença, tempo de seguimento, diagnóstico histológico e recorrência da lesão. Para análise da taxa de sobrevivida, familiares do paciente foram contactados por telefone com auxílio do Serviço de Assistência Social para identificação e busca ativa da ocorrência de óbito.

As variáveis foram analisadas pelo método de Kaplan-Meier e as curvas de sobrevivida foram comparadas através do teste de Logrank pelo R software, 3.1.1. Version. Os Anos Potenciais de Vida Perdidos (APVP) foram calculados pelo método proposto por Romeder<sup>8</sup>, ajustado para a expectativa de vida do brasileiro em 2013<sup>9</sup>. A idade de referência utilizada foi 78,6 para pacientes com menos de 60 anos, 83,7 para pacientes entre 61 e 81 anos e 96,7 para pacientes com mais de 80 anos de idade.

## RESULTADOS

Trinta e nove pacientes foram identificados, dos quais dois foram excluídos devido à codificação incorreta da doença.

### Características demográficas e clínicas dos pacientes

A coorte de estudo incluiu 17 homens e 20 mulheres, entre 0 e 94 anos de idade (média de 62,2 anos). São Paulo, capital, era a procedência de 15 pacientes (40,5%), 13 eram de cidades do interior de São Paulo (35,1%) e nove de outras regiões do Brasil (24,4%). Trinta e três pacientes eram brancos (89,2%), um, era negro (2,7%) e três, mulatos (8,1%).

O tempo médio de diagnóstico da doença foi 43,4 meses (de três meses a 12 anos), excetuando-se casos congênitos. Os dias de internação variaram de 0 a 62; média de 14 dias. Doze pacientes (35,3%) não foram submetidos a nenhum outro procedimento cirúrgico relacionado à lesão atual, outros 12 (35,3%) realizaram uma operação e 10 pacientes (29,4%) foram submetidos a mais de uma. Dezesete pacientes realizaram tratamento complementar, tais como radioterapia (dez pacientes – 27%), quimioterapia (dois pacientes – 5,4%) e criocirurgia (três pacientes – 8,1%). A maioria não realizou nenhuma outra operação fora da área da face (81,8%) e oito (21,6%) foram previamente tratados pelo menos uma vez.

### Análise histopatológica

Os achados histopatológicos identificaram 16 casos de carcinoma espinocelular (43,2%) e dez de carcinoma basocelular (27,0%). Outros diagnósticos incluíram carcinoma adenoide cístico, encontrado em dois pacientes, adenocarcinoma, carcinoma de glândulas sebáceas, formação cística, processo inflamatório, papiloma oncócico

schneideriano, estesioneurolblastoma, hemangioma capilar, teratoma imaturo e melanoma maligno foram encontrados um em cada paciente (Tabela 1).

### Taxa de sobrevivida

Casos congênitos foram excluídos da análise de sobrevivida. Dois pacientes morreram durante o período de internação.

No momento do estudo, 15 pacientes já haviam morrido, 15 estavam vivos e seis não puderam ser contactados. A taxa média de sobrevivida em um ano foi 70% e este valor decresceu para 66,1% e 58,3% em dois e três anos, respectivamente. A média de sobrevivida foi 47,3 meses.

A taxa de mortalidade foi maior entre pacientes mais idosos ( $p=0,02$ ). Não houve diferença significativa em um ano de sobrevivida entre o diagnóstico histológico, se CEC (Figura 1), CBC ou não-CEC/não-CBC ( $p=0,15$ ), dias de hospitalização ( $p=0,17$ ), sexo ( $p=0,43$ ), procedência ( $p=0,78$ ), tempo de evolução da doença ( $p=0,27$ ) ou número de operações realizadas referente ao tumor,  $p=0,31$ , (Tabela 2).

A média de idade ao morrer na faixa etária de menos de 60 anos foi 44,7 anos; entre 61-80 anos foi 69 e na faixa etária maior de 80 anos foi 85,4 anos. Considerando a expectativa de vida do brasileiro em 2013, a média de anos de vida perdidos foi, respectivamente, 33,9 anos, 14,7 anos e 11,3 anos. O total de APVP foi de 191 anos (Figura 2).

## DISCUSSÃO

A exenteração orbitária não é um procedimento comum e geralmente é realizado em centros de referência terciários. Nossa série de casos apresentou uma das maio-



Figura 1 - Exemplo de carcinoma espinocelular com invasão orbitária.

**Tabela 1** - Características dos pacientes submetidos à exenteração orbitária.

Paciente	Sexo	Idade	Dias de internação	Procedência (Estado – Cidade)	Tempo de doença até a operação (anos)	Diagnóstico histológico	Outros tratamentos	Números de operações relacionadas à lesão atual
1	M	74	49	SP – São Paulo	5	CBC	0	0
2	F	94	8	BA – Caculé	5	CBC	0	1
3	F	72	2	SP – São Paulo	5	CAC	RT	0
4	F	83	4	SP – Santos	7	CGS	0	2
5	M	81	22	CE – Cedro	7	CEC	0	1
6	F	65	1	MG	8	CEC	Criocirurgia	4
7	F	78	10	CE – Itapipoca	5	CBC	0	0
8	M	52	6	SP – Santos	1,7	CEC	QT	> 1
9	F	64	62	SP – São Lourenço da Serra	2	CEC	0	0
10	M	71	16	SP – São Paulo	0,4	CEC	RT + Criocirurgia	1
11	M	31	44	AM – Boca do Acre	0,3	CEC	0	0
12	F	49	16	SP – São Paulo	Desconhecido	CEC	Desconhecido	Desconhecido
13	F	63	2	SP – Mogi Guaçu	0,8	CEC	0	1
14	M	72	39	SP – Presidente Prudente	1	CEC	RT	1
15	F	66	2	SP – Uchoa	5	Formação cística	0	7
16	M	49	9	SP – São Paulo	2	CBC	RT indicada	1
17	M	51	30	SP – São Paulo	2	CEC	RT	0
18	M	50	10	SP – São Paulo	5	Papiloma Schneideriano	0	1
19	F	71	24	SP – Pompeia	0,5	Processo inflamatório	0	2
20	M	58	9	SP – São Paulo	12	Estesioneuro-blastoma	RT	2
21	F	81	21	SP – São Paulo	2,3	CEC	Criocirurgia	2
22	M	82	4	SP – Santo Amaro	0,5	CBC	0	0
23	M	59	7	SP – Guarulhos	0,5	CEC	0	0
24	F	82	9	BA – Jequié	7	CBC	0	1
25	F	9	4	SP – Mogi Mirim	0	Hemangioma capilar	0	> 1
26	F	0	0	SP – São Paulo	0	Teratoma imaturo	QT	0
27	M	49	9	SP – Ibiúna	0,67	CEC	0	0
28	M	42	5	AM – Manaus	1	CAC	RT	0
29	M	69	7	SP – São Paulo	0,67	CEC	RT	0
30	F	82	7	BA – São Felix	5	CBC	0	1
31	F	42	8	SP – São Paulo	0,67	Adenocarcinoma	RT + QT	0
32	M	79	3	SP – Jandira	1	CEC	RT	1
33	M	51	7	AM – Manaus	2	CEC	0	4
34	F	82	27	SP – Mairipora	2	Melanoma maligno	0	1
35	M	60	21	SP – São Paulo	11	CBC	RT	6
36	M	51	11	SP – São Paulo	8	CBC	RT indicada	1
37	M	86	5	SP – São Paulo	6	CBC	0	3

Fonte: Prontuários médicos do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (2007-2012).

CBC: carcinoma basocelular; CAC: Carcinoma adenóide cístico; CGS: Carcinoma de glândulas sebáceas; CEC: carcinoma espinocelular; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

res casuísticas por ano (37 pacientes em seis anos). Rahman *et al.* reportaram 64 casos em um período de 13 anos<sup>10</sup>; Mohr and Esser tiveram 77 em 20 anos<sup>11</sup>; Bartley *et al.* descreveram 102 em 20 anos<sup>12</sup>; e Maheshwari *et al.* publicaram 15 em 10 anos<sup>13</sup>.

Como o hospital em que o estudo foi conduzido é um centro terciário, é esperado que 59,9% dos pacientes sejam originários de outras cidades além de São Paulo.

A distância geográfica da procedência ao hospital também explica a escolha por EO, pois o diagnóstico impreciso de outros serviços de saúde e o tempo arrastado de apresentação ao hospital terciário pode ter tornado a EO o único procedimento possível para o controle da doença local.

Dentre a coorte de pacientes, 3/37 constituíram casos não-malignos. CEC e CBC juntos representaram 70,2% do diagnóstico histológico, o que é compatível com

**Tabela 2 -** Comparação de faixa etária, sexo, dias de hospitalização, procedência, tempo de evolução da doença, número de operações e diagnóstico histológico com taxa de sobrevida.

Variável	Número de Casos	Número de mortes	Tempo de sobrevida médio (meses)	Sobrevida em um ano
Faixa etária				
< 60	11	4	47,1	72,7
61-80	10	3	48,4	70
> 80	9	8	23,2	66,7
Sexo				
F	13	8	41,8	61,6
M	17	7	52,4	76,6
Dias de hospitalização				
< 15	18	7	54,7	83,3
15-30	8	6	28,7	60
> 30	4	2	43,8	50
Procedência				
Outros estados	8	5	37,9	76
Capital	13	5	46,7	69,2
Cidades do interior	9	5	39	66,7
Tempo até diagnóstico				
< 1 ano	7	5	27,1	42,9
1-5 anos	14	6	47	78,6
> 5 anos	8	3	44,9	87,5
Número de operações				
0	11	6	38,6	63,6
1	10	6	35,3	70
> 1	8	2	56,3	87,5
Diagnóstico histológico				
CBC	9	4	46,3	88,9
CEC	13	9	33,7	46,2
Não CBC / Não CEC	8	2	62,8	87,5

Fonte: Prontuários médicos do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (2007-2012).

\* Teste de LogRank

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma espinocelular.

outros estudos. CBC é o câncer de pele mais comum na região periorbital, mas CEC espalha mais facilmente e requer um rápido manejo para prevenir a progressão da doença<sup>2,10,12,14,15</sup>. Nossos achados são similares aos da literatura atual, na medida em que CBC representou 27% dos casos de EO enquanto CEC, 43,2%.

Embora CEC seja mais agressivo que CBC, a diferença de sobrevida em um ano não foi estatisticamente significativa entre os diagnósticos histopatológicos ( $p=0,15$ ). A diferença foi mais evidente apenas entre os primeiros 30 meses, aproximadamente. Alguns estudos, no entanto, apresentaram maior mortalidade após CEC do que CBC<sup>16-18</sup>.

**Tabela 3 -** Anos de vida perdidos de acordo com a faixa etária.

Faixa etária	N	Intervalo	Média de idade ao morrer	Anos de vida perdidos (média)	APVP
< 60	4	31-51	44,7	78,6	33,9
60-80	3	64-71	69	83,7	14,7
> 80	8	81-94	85,4	96,7	11,3

Fonte: Prontuários médicos do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (2007-2012).

APVP: Anos Potenciais de Vida Perdidos

\* De acordo com o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) 2013



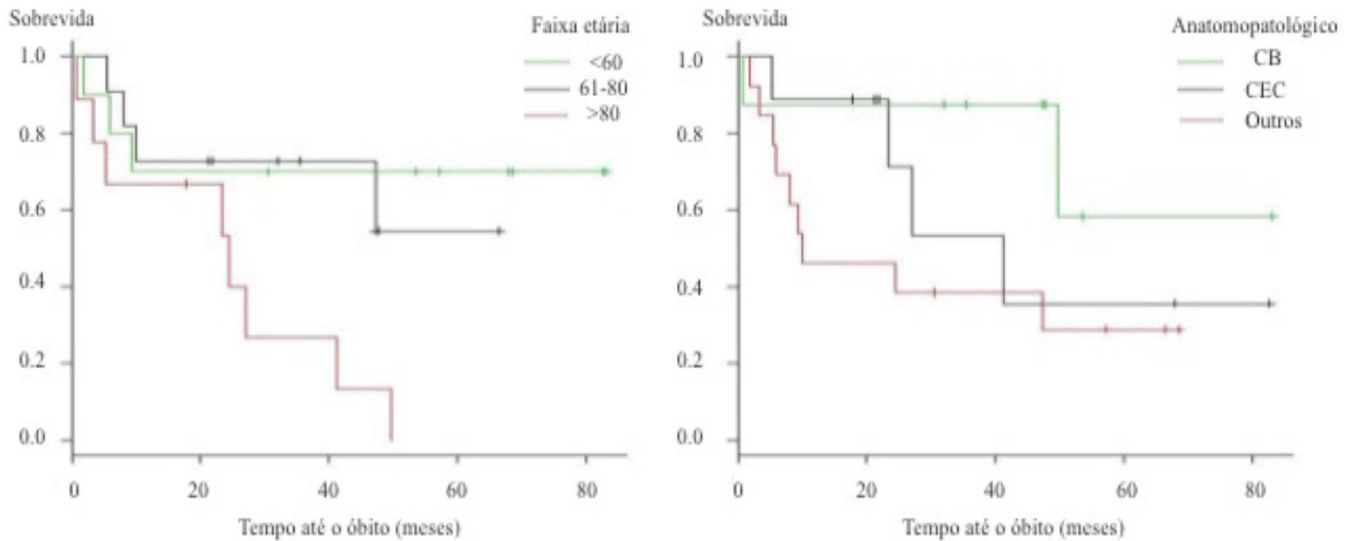


Figura 2 - Comparação da faixa etária e diagnóstico histológico com taxa de sobrevida.

Tratamentos complementares, como a cirurgia micrográfica de Mohs, pode ter sido benéfica no manejo de alguns casos de CEC<sup>19,20</sup>.

A taxa média de mortalidade após EO também difere da literatura, uma vez que nossa série de casos mostrou uma das mais baixas sobrevidas. Rahman *et al.* reportaram uma sobrevida de 93% em um ano<sup>10</sup>; Mohr and Esser tiveram 89%<sup>11</sup> e Chih-Hung Kuo, 97%<sup>15</sup>. Karabekmez *et al.*, cujo estudo também é de país emergente, apresentaram uma baixa taxa de sobrevida de 50,5%<sup>7</sup>, Bartley *et al.* relataram uma sobrevida de 88,6%<sup>12</sup>.

Os pacientes mais jovens tiveram em média 33,9 anos de vida perdidos em decorrência das doenças que levam à EO, e pacientes mais idosos perderam mais de dez anos de vida. Não apenas a agressividade das doenças, mas também falta de informação, dificuldade no acesso ao serviço de saúde e atraso no diagnóstico correto justifi-

cam a baixa taxa de sobrevida atual<sup>6,21</sup>. Estudos sugerem diferenças em mortalidade pós-CEC entre países desenvolvidos e em desenvolvimento<sup>22</sup>.

A idade avançada pode atuar como variável de confusão, pois, geralmente, está relacionada à comorbidades e outras causas de morte não relacionadas ao tumor. Todavia, a predominância de doenças malignas avançadas já é um indicador de dificuldade no acesso ao serviço médico adequado para o tratamento imediato, que poderia melhorar a sobrevida mesmo na faixa etária mais idosa.

Concluindo, a presente série de casos é significativa em termos de prevalência de exenteração orbitária; por outro lado, apresenta uma das menores sobrevidas da literatura. Isso sugere uma necessidade urgente de melhora das condições de assistência médica para a prevenção de ressecções radicais deformadoras.

## A B S T R A C T

**Objective:** to analyze the epidemiology, clinical features and survival rate of patients undergoing orbital exenteration (OE) in a tertiary referral hospital. **Methods:** we conducted a retrospective study of all patients undergoing OE at the Hospital das Clínicas, FMUSP between January 2007 and December 2012. We collected data records related to gender, age, origin, length of stay, duration of the disease, other treatments related to the disease, number of procedures outside of the face related to the disease, follow-up and histological diagnosis. **Results:** we treated 37 patients in the study period. The average survival in one year was 70%, in two years, 66.1%, and 58.3% in three years. There was no significant difference in the one-year survival related to histological diagnosis ( $p=0.15$ ), days of hospitalization ( $p=0.17$ ), gender ( $p=0.43$ ), origin ( $p=0.78$ ), disease duration ( $p=0.27$ ) or the number of operations for the tumor ( $p=0.31$ ). Mortality was higher in elderly patients ( $p=0.02$ ). The average years of life lost was 33.9 in patients under 60 years, 14.7 in patients in the 61-80 years range and 11.3 in patients over 80 years. **Conclusion:** the present series of cases is significant in terms of prevalence of orbital exenteration; on the other hand, it shows one of the lowest survival rates in the literature. This suggests an urgent need for improved health care conditions to prevent deforming, radical resections.

**Key words:** Orbital Evisceration. Survival Rate. Carcinoma, Squamous Cell. Carcinoma, Basal Cell.

## REFERÊNCIAS

1. Yeatts RP. The esthetics of orbital exenteration. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(1):152-3.
2. Nassab RS, Thomas SS, Murray D. Orbital exenteration for advanced periorbital skin cancers: 20 years experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(10):1103-9.
3. Frunza A, Slavescu D, Zamfirescu D, Stanciulescu L, Grintescu I, Enache V, et al. Orbital exenteration - a salvage procedure? *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(4):1161-7.
4. Roche P, Timon C. Orbital exenteration in periorbital malignancies. *Surgeon.* 2012;10(4):189-93.
5. Qassemayr A, Aljudaibi N, Wavreille O, Mortier L, Martinot-Duquennoy V, Guerreschi P. Orbital exenteration and periorbital skin cancers. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(4):811-6.
6. Leme VR, Oliveira MVD, Boeira Junior N, Cruz AAV. Causas de exenteração. *Arq Bras Oftalmol.* 1999;62(1):75-7.
7. Karabekmez FE, Selimoglu MN, Duymaz A, Karamese MS, Keskin M, Savaci N. Management of neglected periorbital squamous cell carcinoma requiring orbital exenteration. *J Craniofac Surg.* 2014;25(3):729-34.
8. Romeder JM, McWhinnie JR. Potential years of life lost between ages 1 and 70: an indicator of premature mortality for health planning. *Int J Epidemiol.* 1977;6(2):143-51.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na Internet]. Tábuas completas de mortalidade [acessado em: jun 14]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2013/default.shtm>
10. Rahman I, Cook AE, Leatherbarrow B. Orbital exenteration: a 13 year Manchester experience. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(10):1335-40.
11. Mohr C, Esser J. Orbital exenteration: surgical and reconstructive strategies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235(5):288-95.
12. Bartley GB, Garrity JA, Waller RR, Henderson JW, Ilstrup DM. Orbital exenteration at the Mayo Clinic. 1967-1986. *Ophthalmology.* 1989;96(4):468-73.
13. Maheshwari R. Review of orbital exenteration from an eye care centre in Western India. *Orbit.* 2010;29(1):35-8.
14. Sirianni D, Leles CR, Mendonça EF. A 12-year retrospective survey of management of patients with malignant neoplasms in the orbital cavity in a Brazilian cancer hospital. *Open Dent J.* 2013;7:140-5.
15. Kuo CH, Gao K, Clifford A, Shannon K, Clark J. Orbital exenterations: an 18-year experience from a single head and neck unit. *ANZ J Surg.* 2011;81(5):326-30.
16. Rees JR, Zens MS, Celaya MO, Riddle BL, Karagas MR, Peacock JL. Survival after squamous cell and basal cell carcinoma of the skin: A retrospective cohort analysis. *Int J Cancer.* 2015;137(4):878-84.
17. Jensen AO, Bautz A, Olesen AB, Karagas MR, Sorensen HT, Friis S. Mortality in Danish patients with nonmelanoma skin cancer, 1978-2001. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):419-25.
18. Johannesdottir SA, Lash TL, Jensen AO, Farkas DK, Olesen AB. Mortality in cancer patients with a history of cutaneous squamous cell carcinoma--a nationwide population-based cohort study. *BMC Cancer.* 2012;12:126.
19. Harvey DT, Taylor RS, Itani KM, Loewinger RJ. Mohs micrographic surgery of the eyelid: an overview of anatomy, pathophysiology, and reconstruction options. *Dermatol Surg.* 2013;39(5):673-97.
20. Spencer JM, Nossá R, Tse DT, Sequeira M. Sebaceous carcinoma of the eyelid treated with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(6):1004-9.
21. Schayan-Araghi K, Press UP, Hübner H. Orbital exenteration. A preventable course in tumor treatment?! *Ophthalmologie.* 1994;91(4):536-9.
22. Boyers LN, Karimkhani C, Naghavi M, Sherwood D, Margolis DJ, Hay RJ, et al. Global mortality from conditions with skin manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1137-43.e.17.

Recebido em 10/10/2015

Aceito para publicação em 16/12/2015

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

### Endereço para correspondência:

Juliana Mika Kato

E-mail: [mika.kto@gmail.com](mailto:mika.kto@gmail.com)

# Efeito do gel da seiva do látex da *Hevea brasiliensis* na cicatrização de lesões cutâneas agudas induzidas no dorso de ratos

## *Effect of Hevea brasiliensis latex sap gel on healing of acute skin wounds induced on the back of rats*

MARIA VITÓRIA CARMO PENHAVAL<sup>1</sup>; VÍCTOR HENRIQUE TAVARES<sup>1</sup>; FABIANA PIRANI CARNEIRO<sup>1</sup>; JOÃO BATISTA DE SOUSA<sup>1</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar o efeito da administração tópica do gel-creme de látex em feridas cutâneas agudas induzidas no dorso de ratos. **Métodos:** dezesseis ratos foram submetidos à excisão dermoepidérmica de retalho cutâneo dorsal, circular com 2,5cm de diâmetro. Os animais foram distribuídos em dois grupos, um experimental e outro controle: Grupo Látex- aplicação em todo o leito da ferida do látex em base gel-creme no período zero, no terceiro, no sexto e no nono dias pós-operatórios; Grupo Controle- sem nenhum tratamento sobre a ferida. Foram feitas fotografias das lesões no dia da operação, no sexto e no 14º dia pós-operatório, para análise de área e do maior diâmetro da ferida. Realizou-se a eutanásia de todos os animais no 14º dia pós-operatório. Ressecou-se a pele dorsal e o plano muscular subjacente contendo a ferida para estudo histopatológico. **Resultados:** não houve diferença estatisticamente significativa no percentual de fechamento, nos achados histopatológicos ou na redução da área e do maior diâmetro das feridas, entre os grupos estudados no 14º dia pós-operatório. **Conclusão:** nas condições experimentais em que o estudo foi realizado, o gel-creme de látex não interferiu na cicatrização de feridas cutâneas agudas em ratos.

**Descritores:** Cicatrização. Látex. Terapêutica. Pele. Ratos.

### INTRODUÇÃO

A cicatrização de feridas consiste em uma coordenada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem para permitir a reconstituição dos tecidos. A perda tecidual é fator desencadeante da cicatrização e inicia uma série de etapas sobrepostas no tempo, que inclui inflamação, neoformação e remodelamento tecidual. Imediatamente após a injúria, tem início esse processo de reparo, por meio da ação de uma série de fatores de crescimento, citocinas e produtos liberados das plaquetas e dos vasos sanguíneos lesados. Após a formação do coágulo sanguíneo, células inflamatórias invadem o tecido e exercem funções de defesa contra micro-organismos contaminantes, sendo também fontes importantes de fatores de crescimento e citocinas iniciadores da fase proliferativa da cicatrização. Esta, por sua vez, inicia-se com a migração e proliferação de queratinócitos nas bordas da ferida, seguida da multiplicação de fibroblastos dérmicos nas vizinhanças do tecido lesado. Subsequentemente, os fibroblastos iniciam a produção de grandes quantidades de matriz extracelular. Ainda na fase proliferativa, constitui-se o tecido de granulação, nome atribuído pela característica granular devida à presença de capilares neoformados, essenciais

ao processo de reparo. Finalmente, ocorre a transição do tecido de granulação para uma cicatriz madura, caracterizada pela contínua síntese e degradação de colágeno. A cicatriz é um tecido mecanicamente insuficiente, onde faltam apêndices epidérmicos<sup>1,2</sup>.

Desde a Antiguidade, o homem tenta interferir nesse processo de reparo tecidual. Nas últimas décadas, muito esforço tem sido dispensado para identificar substâncias e técnicas no manejo de feridas, capazes de favorecer a cicatrização. Também a busca de substâncias com atividade angiogênica tem sido intensa, por seu grande potencial de aplicação clínica. Apesar disto, a cicatrização de feridas ainda permanece um problema clínico desafiador<sup>3</sup>.

O uso do látex natural da seringueira *Hevea brasiliensis* para fins medicinais é alternativa que agrega biocompatibilidade e baixo custo. Diversos estudos sugeriram a existência, no látex, de fatores de crescimento capazes de atuar em tecidos humanos estimulando a neovascularização, adesão celular e formação de matriz extracelular, embora esse mecanismo de ação não tenha sido completamente elucidado<sup>4</sup>. A biomembrana de látex da seringueira, com finalidade terapêutica foi desenvolvida por Coutinho-Netto, no Laboratório de Bioquímica da

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil.

Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto/SP. No ano de 1996, o primeiro trabalho realizado utilizou esse material na reconstrução de defeitos experimentais no esfôfago de cães. Demonstrou-se influência da prótese na neoformação tecidual, sugerindo a possibilidade do seu uso como substituto ou promotor da formação de órgãos e tecidos, embora tenha havido eliminação do material<sup>5</sup>. Estudos experimentais subsequentes demonstraram a atuação favorecedora da biomembrana no reparo de defeitos da parede abdominal de ratos<sup>6</sup>, reconstrução conjuntival em coelhos<sup>7</sup>, como prótese na inguinoplastia videolaparoscópica em cães<sup>8</sup>, no revestimento da cavidade aberta em timpanomastoidectomias<sup>9</sup> e substituição do pericárdio de cães<sup>10</sup>. A biocompatibilidade da biomembrana, necessária para sua utilização como biomaterial, foi comprovada por uma série de estudos experimentais<sup>11-13</sup>. A biomembrana, na forma de curativo, constitui uma proposta útil para tratar as úlceras de pressão, promovendo rápido desbridamento, granulogênese e aceleração da cicatrização<sup>14</sup>. Efeitos semelhantes foram observados na sua utilização em úlceras crônicas flebopáticas<sup>15</sup>.

Estudos subsequentes comprovaram que as propriedades angiogênicas e de aceleração devem-se a ação de uma substância protética presente na fração soro do látex<sup>4,16</sup>. Essa descoberta estimulou o desenvolvimento de um gel-creme para uso tópico, indicado no tratamento e cicatrização de feridas, produzido a partir do soro base contendo as frações protéticas bioativas adicionado a uma base gel creme.

O objetivo desta pesquisa foi estudar o efeito do gel-creme de látex na cicatrização de feridas cutâneas agudas induzidas no dorso de ratos.

## MÉTODOS

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), Brasil. Foram adotados os princípios éticos em experimentação animal, preconizados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), instituição filiada ao *International Council for Laboratory Animal Science* e à Legislação Brasileira de Animais de Experimentação, Lei Federal nº 6638, de 1979. O projeto da pesquisa foi submetido à apreciação e aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (protocolo de aprovação número 52.439/2011).

Foram estudados 16 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), da linhagem *Wistar*, adultos, machos, com média de idade de 60 dias, pesando entre 188 e 386 gramas. Instituiu-se, antes do início do experimento, período de aclimação de sete dias. Os animais permaneceram em alojamento próprio, sob temperatura e umidade ambientes, em ciclo circadiano (claro/escuro), com livre acesso a água e a ração específica (Purina® – Labina).

## Desenho do experimento

Os animais foram distribuídos de forma aleatória em dois grupos, com oito animais em cada grupo, sendo um experimental e um controle: Grupo Látex- aplicação do soro do látex em base gel-creme em todo o leito da ferida, no período zero, no terceiro, no sexto e no nono dias pós-operatórios. Grupo Controle- sem nenhum tratamento sobre a ferida. Realizou-se a eutanásia de todos os animais no 14º dia pós-operatório.

## Procedimento cirúrgico

Os animais foram anestesiados com cloridrato de xilazina na dose de 10mg/kg de peso corporal, combinado com cloridrato de cetamina na dose de 75mg/kg de peso corporal, por via intramuscular. Atingido o plano anestésico, cada animal foi colocado sobre prancha cirúrgica, em decúbito ventral. Após a tricotomia, seguiu-se a técnica operatória com a mesma padronização para os animais de todos os grupos, conforme já descrito pelos autores em publicação prévia<sup>17</sup>. O centro da região depilada foi previamente demarcado com *punch* dermatológico metálico de 2,5cm de diâmetro e a excisão da pele foi completada com bisturi (Figura 1). A hemostasia foi feita por compressão digital com gaze. Em seguida, Os animais do grupo látex receberam aplicação manual do látex em base gel-creme, em quantidade suficiente para cobrir a superfície da ferida. No grupo controle, foi feita apenas a lesão, seguida de hemostasia.

O gel-creme de látex foi reaplicado no terceiro, no sexto e no nono dias pós-operatórios. Todos os animais, incluindo os do grupo controle, foram previamente anestesiados nos dias supracitados. No terceiro e no nono dias, os animais do grupo experimento foram anestesiados para a adequada aplicação do gel-creme na ferida e, os do controle para que os animais fossem expostos às mesmas situações de estresse, exceto à aplicação do gel-creme.

Nenhum dos grupos recebeu curativo oclusivo após a aplicação dos tratamentos. Ao final dos procedi-



**Figura 1** - Excisão da pele. Detalhe da área demarcada pelo *punch*, seccionada respeitando-se o plano muscular.

mentos, os animais eram recolocados nas suas respectivas gaiolas, nas mesmas condições do pré-operatório.

### Documentação da evolução das feridas

Com os animais fixados na mesa cirúrgica, foram medidos o maior e o menor diâmetro das feridas, utilizando-se paquímetro para comparação com a medida inicial padronizada. Nesse tempo, foi feito o registro fotográfico digital das feridas. Esse procedimento foi realizado na data da operação e repetido sexto dia e no 14º dia pós-operatório. A imagem da lesão foi transportada para o software Image J® e, após a delimitação da periferia pelo método *poliline* (demarcação de todos os pontos da lesão), a imagem da ferida foi analisada nos parâmetros de área e maior diâmetro.

### Coleta do material para estudo

No 14º dia pós-operatório, os 16 animais foram anestesiados com cetamina e xylazina intramusculares. Em seguida, um bloco dorsal, contendo a ferida e plano muscular subjacente foi excisado. A eutanásia foi realizada com dose letal de thiopental por via intraperitoneal, na dose de 25mg/Kg. As peças foram conservadas em formol para estudo histopatológico.

### Histopatologia

Para a análise histopatológica, os fragmentos incluídos em parafina foram corados com hematoxilina-eosina e examinados ao microscópio óptico. Analisou-se a quantidade de colágeno, de fibroblastos e de infiltrados mononuclear e polimorfonuclear. Esses parâmetros foram graduados em escala de 0 a 3 indicando, respectivamente, amostras com ausência, quantidade escassa, moderada ou acentuada da variável analisada. Os neovasos foram quantificados em cinco campos de grande aumento. A presença ou ausência de reepitelização, de corpo estranho, de abscesso e de folículos pilosos na cicatriz também foram documentadas.

### Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando-se o software Sigma Stat® 3.5. As comparações das áreas e dos maiores diâmetros das feridas nos grupos látex e controle, em cada um dos dias de estudo, foram feitas por meio do teste *One Way Analysis of Variance* (ANOVA). Para as variáveis histológicas, foram usados os testes Exato de Fisher e Qui-Quadrado. O nível de significância ( $p$ ) utilizado para se rejeitar a hipótese da nulidade foi 0,05.

## RESULTADOS

### Medidas das feridas

Comparando-se os grupos controle e látex, no dia da operação, no sexto e no 14º dias pós-operatórios, a área das feridas não apresentou diferença estatisticamente significativa (Tabela 1).

O percentual de fechamento das feridas do dia zero ao dia seis não apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação intergrupos ( $p=0,136$ ). Observou-se, no entanto, maior percentual de fechamento no látex em relação ao controle, de 63,1% e 59,5%, respectivamente.

### Avaliação microscópica

As tabelas 2, 3 e 4 demonstram a comparação histológica intergrupos no 14º pós-operatório, não apresentando diferença com significância estatística em nenhum item analisado. Apesar de não ser significativa estatisticamente, o número de neovasos no grupo látex, observados em campos microscópicos de grande aumento, foi maior comparado ao grupo controle (Figura 2).

## DISCUSSÃO

Diversas pesquisas comprovaram que a biomembrana produzida a partir do látex natural da *Hevea brasiliensis* é biocompatível e possui propriedades angiogênicas, de adesão celular e de formação de matriz extra celular<sup>11</sup>. Em úlceras de pressão, a biomembrana propiciou o rápido desbridamento das feridas, granulogênese e completa cicatrização, produzindo cicatrizes planas e estéticas<sup>14</sup>. Resultados semelhantes foram observados em pacientes diabéticos com dificuldades de cicatrização<sup>18</sup>. Quando utilizada em pacientes com úlceras venosas crônicas, a biomembrana atuou como um fator indutor da cicatrização, sobretudo na fase inflamatória, confirmado pela intensa exsudação e desbridamento das lesões, promovendo a transformação do microambiente das úlceras venosas crônicas<sup>19</sup>.

A elaboração de um gel de látex contendo as frações protéicas responsáveis pela indução de angiogênese representa o aprimoramento biotecnológico das pesquisas com o látex natural da *Hevea brasiliensis*. Obtêm-se o produto mediante técnica de separação de frações protéicas em cromatografia líquida de alto desempenho, liofilização e formulação em gel-creme. Segundo estudos realizados

**Tabela 1** - Áreas das lesões em cm<sup>2</sup> nos grupos controle e látex.

Dia do experimento	Controle (n=8) Média ± DP	Látex (n=8) Média ± DP	p
0	4,17 ± 0,88	4,44 ± 0,88	0,544
6	1,69 ± 0,52	1,60 ± 0,44	0,711
14	0,04 ± 0,04	0,06 ± 0,03	0,083

**Tabela 2** - Comparação histológica intergrupos controle-látex no 14º dia pós-operatório.

	Controle (n=8)		Látex (n=8)	
	Média	Max/min	Média	Max/min
Colágeno	2,0	2/2	2,0	2/2
Fibroblastos	3,0	3/3	3,0	3/3
Mononucleares	2,0	2/2	2,0	2/2
Polimorfonucleares	2,0	2/2	2,0	2/2
Hiperplasia epitelial	1,4	2/1	1,8*	2/1

\* Látex x controle -  $p=0,234$ .

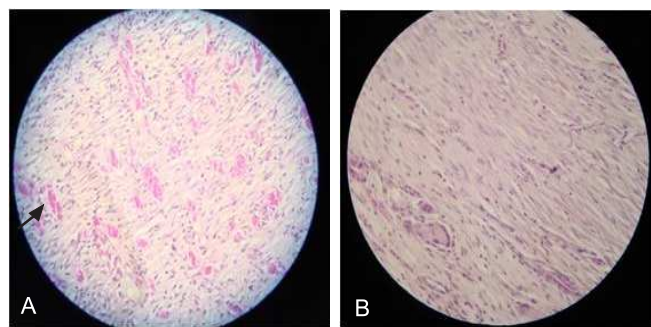
**Tabela 3** - Comparação histológica intergrupos controle-látex no 14º dia pós-operatório (2).

	Controle (n=8)		Látex (n=8)	
	presente	ausente	presente	Ausente
Folículo piloso	0	8	0	8
Abscesso	0	8	0	8
Corpo estranho	8	0	8	0
Epitelização	4	4	3	5

**Tabela 4** - Comparação intergrupos controle-látex – quantificação de neovasos no 14º dia pós-operatório.

	Controle (n=8) Média ± DP	Látex (n=8) Média ± DP	p
Vasos /campo	24,50 ± 9,24	26,25 ± 12,41	0,561

pelo fabricante, as frações protéicas apresentam atividades biológicas de estímulo a angiogênese, proliferação celular de fibroblastos, síntese de colágeno e reforço da matriz extracelular e inibição da síntese de collagenase<sup>20</sup>. Foi também conduzido, pelo mesmo grupo, um estudo que utilizou o gel de látex em pacientes com úlceras crônicas, com resultados favoráveis.

**Figura 2** - Fotomicrografia de tecido de reparação da pele de ratos - 14 dias de pós-operatório.

Legenda: A=Rato grupo látex B= látex grupo controle. Coloração por HE, 40x.

Nota: neovasos em maior quantidade em A (seta) que em B.

Em estudo para avaliar a biocompatibilidade da biomembrana, em 2004, Mrué *et al.* avaliaram a indução de cicatrização pelo biomaterial utilizando um modelo de úlceras dérmicas agudas circulares de 0,5cm provocadas em orelha de coelhos. O grupo tratado com biomembrana apresentou epitelização precoce em relação ao controle e, nas amostras histopatológicas, evidenciou-se presença de fibras colágenas organizadas, sem sinal de fibrose, e neovasos<sup>11</sup>.

Nas condições experimentais do presente estudo, não foi possível comprovar, em termos de redução de área da ferida e de achados histopatológicos, a eficácia do látex em gel, uma vez que estes parâmetros não apresentaram significância estatística na comparação com o grupo controle. No estudo de Mrué<sup>11</sup>, a conformação flexível da biomembrana permitiu o contato direto e permanente da úlcera por meio de pontos de sutura. Em estudo avaliando angiogênese, permeabilidade vascular e cicatrização, o soro do látex, acrescido a um gel de carboximetilcelulose, foi aplicado no dia da operação e no terceiro, sexto e nono dias pós-operatórios, observando-se aceleração da cicatrização<sup>16</sup>. O presente estudo utilizou o látex com a mesma frequência de aplicação, porém, diferentemente do estudo supracitado, as úlceras não receberam curativo oclusivo após cada aplicação, o

que pode ter propiciado que o produto ficasse menos tempo em contato com a ferida do animal. Estes fatos podem ter causado interferência na observação de eventual diferença entre este grupo e os demais. Outra limitação do presente estudo é o tamanho amostral, com apenas oito animais em cada grupo. Uma amostra maior poderia aumentar o poder estatístico nesta pesquisa. Para estudos futuros, sugere-se que diferentes quantidades do produto sejam utilizadas a fim de propor uma dose, em rela-

ção ao tamanho da lesão, suficiente para promover um possível efeito satisfatório. Biópsias seriadas das lesões também poderão ser úteis para avaliar a influência do gel-creme de látex em períodos evolutivos específicos da cicatrização.

Em conclusão, nas condições experimentais em que o estudo foi realizado, o gel-creme de látex não influenciou a cicatrização de feridas cutâneas agudas em ratos.

## A B S T R A C T

**Objective:** to evaluate the effect of topical delivery of latex cream-gel in acute cutaneous wounds induced on the back of rats. **Methods:** we subjected sixteen rats to dermo-epidermal excision of a round dorsal skin flap, with 2.5cm diameter. We divided the animals into two groups: Latex Group: application of cream-gel-based latex throughout the wound bed on postoperative days zero, three, six and nine; Control group: no treatment on the wound. Photographs of the lesions were taken on the procedure day and on the 6<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> postoperative days, for analyzing the area and the larger diameter of the wound. We carried out euthanasia of all animals on the 14<sup>th</sup> postoperative day, when we resected the dorsal skin and the underlying muscle layer supporting the wound for histopathological study. **Results:** there was no statistically significant difference in the percentage of wound closure, in the histopathological findings or in the reduction of the area and of the largest diameter of the wounds among the groups studied on the 14<sup>th</sup> postoperative day. **Conclusion:** according to the experimental conditions in which the study was conducted, latex cream-gel did not interfere in the healing of acute cutaneous wounds in rats.

**Key words:** Wound Healing. Latex. Therapeutics. Skin. Rats.

## REFERÊNCIAS

- Mendonça RJ, Coutinho-Netto J. Aspectos celulares da cicatrização. *An Bras Dermatol.* 2009;84(3):257-62.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003;83(3):835-70.
- Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res.* 2009;37(5):1528-42.
- Mendonça RJ. Purificação e caracterização de uma proteína angiogênica, indutora de fibroplasia e cicatrizante presente no látex natural da seringueira *Hevea brasiliensis* [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2008.
- Mrué F. Substituição do esfago cervical por prótese biossintética de látex. Estudo experimental em cães [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 1996.
- Ferreira PG. Avaliação do efeito da membrana de látex *Hevea brasiliensis* no reparo de defeito da parede abdominal de rato [dissertação]. Alfenas: Universidade Federal de Alfenas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas; 2009.
- Pinho ECCM, Sousa SJF, Schaud F, Lachat JJ, Coutinho-Netto J. Uso experimental da biomembrana de látex na reconstrução conjuntival. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67(1):27-32.
- Sousa LH, Ceneviva R, Coutinho-Netto J, Mrué F, Sousa Filho LH, Silva OC. Morphologic evaluation of the use of a latex prosthesis in videolaparoscopic inguinoplasty: an experimental study in dogs. *Acta Cir Bras.* 2011;26(Suppl 2):84-91.
- Sousa LCA, Piza MRT, Coutinho-Netto J, Ruiz DB, Schmidt VB. Biomembrana de látex: novo método para o revestimento da cavidade aberta nas timpanomastoidectomias. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(3):331-6.
- Sader SL, Coutinho Netto J, Barbieri Neto J, Mazzetto SA, Alves Júnior P, Vanni JC, et al. Substituição parcial do pericárdio de cães por membrana de látex natural. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2000;15(4):338-44.
- Mrué F, Netto JC, Ceneviva R, Lachat JJ, Thomazini JA, Tambelini H. Evaluation of the biocompatibility of a new biomembrane. *Mat Res.* 2004;7(2):277-83.
- Zimmermann M, Raiser AG, Barbosa ALT, Novosad D, Steffen RPB, Lukarsewsk R, et al. Teste de biocompatibilidade e resistência de membranas de látex em cães. *Ciênc Rural.* 2007;37(6):1719-23.
- Frade MAC, Coutinho Netto J, Gomes FG, Mazzucato EL, Andrade TAM, Foss NT. Curativo de biomembrana vegetal e hipersensibilidade. *An Bras Dermatol.* 2011;86(5):885-91.
- Frade MAC, Salathiel AM, Mazzucato EL, Coutinho Netto J, Foss NT. A natural biomembrane as a new proposal for the treatment of pressure ulcers. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2006;34(3):137-42.
- Frade MA, Valverde RV, de Assis RV, Coutinho-Netto J, Foss NT. Chronic phlebopathic cutaneous ulcer: a therapeutic proposal. *Int J Dermatol.* 2001;40(3):238-40.
- Mendonça RJ, Maurício VB, Teixeira LdeB, Lachat JJ, Coutinho-Netto J. Increased vascular permeability, angiogenesis and wound healing induced by the serum of natural latex of the rubber tree *Hevea brasiliensis*. *Phytother Res.* 2010;24(5):764-8.
- Penhavel MVC, Nascimento VHT, Durães EFR, Carneiro FP, Sousa JB. Effects of carbon dioxide therapy on the healing of acute skin wounds induced on the back of rats. *Acta Cir Bras.* 2013;28(5):334-9.
- Frade MA, Cursi IB, Andrade FF, Coutinho-Netto J, Barbetacc FM, Foss NT. Management of diabetic skin wounds with a natural latex biomembrane. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2004;32(4):157-62.
- Frade MAC, Assis RVC, Coutinho Netto J, Andrade TAM, Foss NT. The vegetal biomembrane in the healing of chronic venous ulcers. *An Bras Dermatol.* 2012;87(1):45-51.
- Pelenova Biotecnologia, Valeant Farmacêutica do Brasil. Avanço Tecnológico para recomposição cutânea. Monografia de produto farmacêutico (soro de látex natural *Hevea brasiliensis*). São Paulo; 2012.

Recebido em 06/10/2015  
Aceito para publicação em 21/12/2015  
Conflito de interesse: nenhum.  
Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

João Batista de Sousa  
E-mail: sousajb@unb.br



# Melhora da força muscular com suplemento contendo carboidratos duas horas antes de colecistectomia por laparotomia: estudo randomizado e duplo cego

## *Enhanced muscle strength with carbohydrate supplement two hours before open cholecystectomy: a randomized, double-blind study*

MARCELLA GIOVANA GAVA<sup>1</sup>; HELOÍSA MICHELON CASTRO-BARCELLOS<sup>1</sup>; CERVANTES CAPOROSSI, TCBC-MT<sup>1</sup>; JOSÉ EDUARDO DE AGUILAR-NASCIMENTO, TCBC-MT<sup>1</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** investigar os efeitos da abreviação do jejum pré-operatório com suplementação oral contendo carboidrato na evolução da força de preensão palmar em indivíduos submetidos à colecistectomia por laparotomia. **Métodos:** estudo clínico randomizado e duplo cego em pacientes adultos do sexo feminino, com idade entre 18 a 60 anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo controle, com prescrição de jejum de 6-8h até o momento da operação e o grupo intervenção, que recebeu prescrição de jejum para sólidos de 6-8h, porém ingeriu um suplemento oral contendo 12,5% de carboidrato, seis (400ml) e duas (200ml) horas antes do procedimento operatório. A força de preensão palmar foi aferida em ambas as mãos nos dois grupos, no momento de internação do paciente (6h antes da operação), no pré-operatório imediato (1h antes da operação) e com 12-18h de pós-operatório. **Resultados:** foram analisados 27 pacientes, 14 do grupo intervenção e 13 do grupo controle. Não houve mortalidade. A força de preensão palmar (média [desvio padrão]) foi significativamente maior no grupo intervenção nos três períodos estudados, em ao menos uma das mãos: no pré-operatório na mão dominante (27,8 [2,6] vs. 24,1 [3,7] kg;  $p=0,04$ ), no pré-operatório imediato nas duas mãos, e no pós-operatório na mão não dominante (28,5 [3,0] vs. 21,3 [5,9] kg;  $p=0,01$ ). **Conclusão:** a abreviação do jejum pré-operatório para duas horas com bebida contendo carboidrato melhora a função muscular no período perioperatório.

**Descritores:** Jejum. Carboidratos. Força Muscular. Colecistectomia. Cuidados Pré-Operatórios.

### INTRODUÇÃO

Modernas diretrizes de Anestesiologia apoiam a redução do jejum pré-operatório<sup>1-3</sup>. Estas diretrizes recomendam uma mudança do jejum noturno de seis a oito horas para uma abordagem, na qual alimentos sólidos são permitidos até 6-8 horas e líquidos claros com carboidratos (CHO) até duas horas antes da indução anestésica<sup>4-7</sup>. Vários estudos mostram que a ingestão de líquidos claros com CHO até duas a três horas antes da operação é segura e não está relacionada à complicações anestésicas nem a risco de morte<sup>8</sup>.

O jejum prolongado no pré-operatório aumenta a resistência insulínica e induz à neoglicogênese<sup>9,10</sup>. Em conjunto com a resposta metabólica ao trauma o jejum prolongado, em tese, pode aumentar a proteólise muscular e comprometer a função muscular no pós-operatório precoce<sup>11-13</sup>. Testes funcionais, como a dinamometria (DM), podem detectar essas alterações precoces da função muscular e, assim, demonstrar prejuízo da capacidade funcional associada ao jejum prolongado<sup>14-16</sup>. Assim, o objetivo

deste estudo foi o de investigar os efeitos da abreviação do jejum pré-operatório com suplementação oral contendo CHO na força de preensão palmar (FPP) em indivíduos submetidos à colecistectomia por laparotomia.

### MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico prospectivo e randomizado duplo cego, com intervenção terapêutica, realizado no Hospital Beneficente Santa Helena (HBSH) em Cuiabá-MT. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller (protocolo n° 070/CEP-HUJM/2011) e todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido contendo a descrição dos procedimentos envolvidos no projeto. O trabalho foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>) recebendo o número RBR – 4rcsc6.

Foram elegíveis todas as pacientes adultas, com idade entre 18 e 60 anos, submetidos à colecistectomia

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.

aberta, no período de dezembro de 2011 a março de 2012. Elas deveriam ser não portadoras de diabetes *melittus*, insuficiência renal crônica, hepatopatia clinicamente apreciável (história de icterícia, ascite, alcoolismo crônico ou hepatite crônica), doença do refluxo gastroesofágico, megaesôfago, pneumopatia ou cardiopatia, e classificados com escore ASA (American Society of Anesthesiologists) graus I ou II. Quanto ao estado nutricional, deveriam ser nutridas (ASG – Avaliação subjetiva global – A) e com índice de massa corporal (IMC) menor do que 35Kg/m<sup>2</sup>.

Foram considerados como critérios de exclusão: a não aderência da paciente a qualquer fase do protocolo do estudo, operações videolaparoscópicas, necessidade de reintervenção cirúrgica imediata, intercorrências intraoperatórias importantes, como hipotensão grave, parada cardiorrespiratória e perfuração de alças intestinais. Decidiu-se por excluir também operações prolongadas, com duração superior a três horas.

A randomização das pacientes foi feita seguindo-se os preceitos do Grupo CONSORT<sup>17</sup>, através da geração aleatória de números por um programa de computador (disponível em: [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)), que determinava qual paciente faria parte do grupo Controle e do grupo Intervenção. Esta randomização foi mantida em envelope lacrado até o momento da alocação das pacientes. Para a coleta dos dados, seis profissionais foram inicialmente treinados pela pesquisadora e, posteriormente, selecionados para mensuração da FPP. Nenhum dos examinadores sabia a que grupo pertencia a paciente. Somente um pesquisador sabia da alocação dos grupos, e era o único responsável pela oferta da bebida contendo carboidrato para as pacientes selecionadas e não realizava medidas nas pacientes. As pacientes que pertenciam ao grupo intervenção também não sabiam a utilidade do líquido que ingeriram. A alta da paciente era decidida por médico que também não era informado sobre o estudo em curso.

### Protocolo Pré-operatório

Os pacientes foram randomizados para dois grupos: grupo controle e grupo intervenção. Todas as pacientes foram internadas no dia da operação, pela manhã e os procedimentos realizados no período vespertino. Seguiram a rotina de jejum mínimo de seis horas para alimentos sólidos. Aquelas que pertenciam ao grupo intervenção receberam 400ml de bebida contendo carboidrato aproximadamente seis horas antes do procedimento operatório e 200ml duas horas antes da operação. Esta bebida foi manipulada e ofertada pelo Serviço de Nutrição e Dietética do hospital. A bebida continha 12,5% de carboidrato (100% maltodextrina – Carboplex, Advanced Nutrition, Rio de Janeiro, Brasil). O grupo convencional, por sua vez, permaneceu em jejum completo com prescrição mínima de 6-8 horas até o momento da operação<sup>10</sup>.

### Protocolo Pós-operatório

Com exceção do jejum pré-operatório abreviado, todas as pacientes receberam algumas das prescrições e orientações preconizadas pelo protocolo do Projeto ACERTO, que já eram rotina neste Serviço de Cirurgia. Assim, todas receberam orientação para deambulação precoce, fluidos intravenosos de maneira restrita (nenhum volume ou no máximo até 20ml/kg/dia no PO imediato), realimentação precoce por via oral até seis horas após a operação e nenhum uso ou uso mínimo de opióides para analgesia<sup>18</sup>. Todas as pacientes receberam anestesia por bloqueio epidural para o procedimento operatório.

A FPP foi aferida por meio da DM nos dois grupos no momento da internação da paciente (FPPpré), ou seja, às 7h da manhã, (6h antes da operação), no pré operatório imediato (1h antes da operação; FPPim) e após o término da operação (FPPpós – 12 a 18 h de pós-operatório), nas mãos dominante e não dominante. Para a aferição dessa medida foi adotada a técnica descrita por Mathiowetz *et al.*<sup>19</sup> e validada por Bragagnolo<sup>20</sup>. A FPP foi aferida utilizando-se um dinamômetro (Baseline®; Paquistão). Foram realizadas três medidas e considerado o maior valor obtido destas três aferições para expressar a FPP de cada indivíduo.

### Método Estatístico

Calculou-se que uma amostra contendo 12 pacientes em cada grupo seria suficiente para obter-se um erro beta de 80% e um erro alfa de 5% estimando-se que haveria uma redução da FPP em 50% no grupo controle. Utilizou-se o teste de Fisher ou o teste qui-quadrado para comparar as variáveis categóricas.

Para dados contínuos, utilizou-se o teste ANOVA de medidas repetidas. Analisou-se os resultados pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows 9.0, tendo como nível de significância 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Foram elegíveis 78 pacientes. Destes, foram randomizados 40 pacientes sendo 21 e 19 para os grupos intervenção e controle, respectivamente. Posteriormente, 13 pacientes foram excluídos devido ao não seguimento do protocolo perioperatório. Dessa maneira, foram analisados 27 pacientes sendo 14 do grupo intervenção e 13 do grupo controle (Figura 1). Todos os pacientes eram mulheres e realizaram operação de colecistectomia por laparotomia. Mesmo apresentando uma amplitude etária de 24 anos (36 a 60 anos), tal fato não prejudica os dados encontrados, uma vez que a análise de força foi realizada individualmente, comparando a força do próprio indivíduo, antes e depois da cirurgia e/ou da ingestão da bebida com carboidrato, não havendo comparação dos valores mensurados entre indivíduos. A distribuição dos casos de

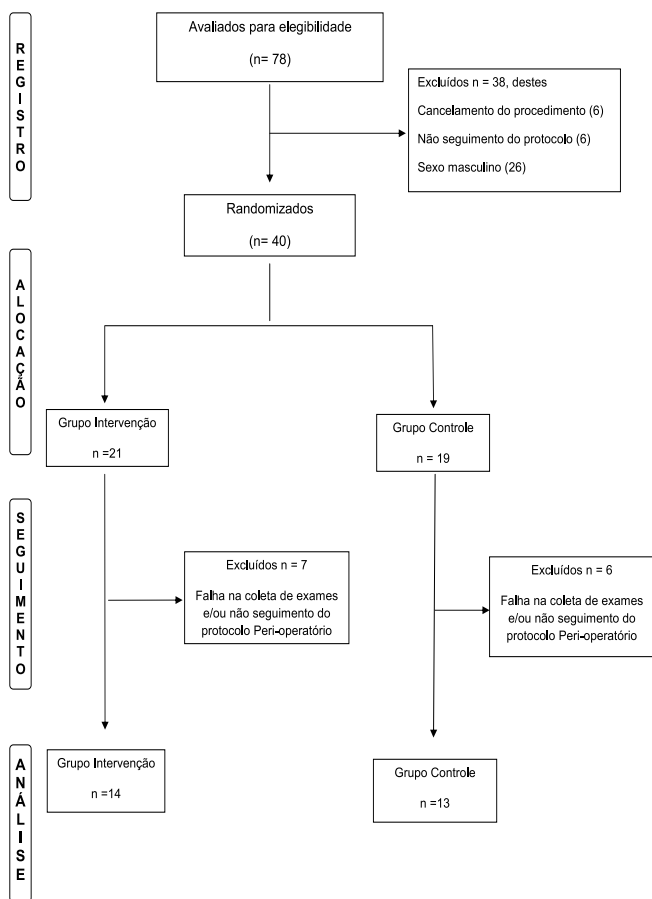


Figura 1 - Fluxograma de Randomização.

acordo com os dados demográficos e clínicos no pré-operatório nos dois grupos encontra-se descritos na tabela 1. Não houve óbitos ou complicações pós-operatórias nos dois grupos. Pacientes do grupo controle ficaram uma média de 19 horas em jejum (3 a 19 horas). Todos os pacientes receberam alta precoce (até 24 horas no pós-operatório).

Os valores médios encontrados para as medidas de FPP encontram-se na tabela 2 e na figura 2. O grupo de pacientes que ingeriu a bebida com CHO apresentou FPP significativamente maior em ao menos uma das mãos, nos três períodos estudados.

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo, em primeiro lugar, apoiaram outros estudos que mostraram que a abreviação do jejum pré-operatório com bebida contendo carboidrato é segura e não causa danos ao paciente. Pelo contrário, os atuais dados mostram que a abreviação do jejum com CHO foi associada a um incremento significativo da FPP, em todas as fases do estudo, sugerindo que a abreviação do jejum exerce uma influência benéfica na força muscular de pacientes submetidos à colecistectomia por laparotomia.

Nossos resultados foram de encontro com o resultado de diversos estudos que sugeriram benefícios associados à ingestão de bebida com carboidrato duas horas antes do procedimento operatório<sup>9,10,21</sup>. Os achados evidenciaram, em concordância com outros estudos do grupo ACERTO, que o jejum tradicional realmente fica mais dilatado e é, em média, maior do que oito horas<sup>8,22,23</sup>. Em um estudo nacional multicêntrico chamado BIGFAST<sup>23</sup>, realizado também pelo grupo ACERTO, foi constatado que os pacientes permanecem em média 12 horas em jejum pré-operatório, independente da prescrição do jejum pré-operatório ser baseado em protocolos tradicionais (6-8 horas de jejum absoluto) ou em protocolos modernos (6-8 horas de jejum para alimentos sólidos e líquidos claros permitidos até duas horas antes da operação). No presente estudo, o grupo convencional ficou uma média de 19 horas em jejum, semelhante à média de alguns hospitais do estudo BIGFAST. Diferentemente do estudo multicêntrico citado, o nosso trabalho observou que os pacientes do grupo intervenção ficaram em média apenas três horas em jejum pré-operatório, se aproximando bastante do prescrito, contra oito horas de jejum pré-operatório real observado nos pacientes por todo Brasil quando orientado sob protocolos modernos de jejum. Possíveis causas para este espaçamento do jejum pré-operatório, não mensuradas neste estudo, mas identificadas em outros trabalhos, são as alterações dos agendamentos das operações, o atraso nos horários das operações, a aderência maior do paciente ao jejum acreditando ser mais benéfico a ele próprio<sup>23,24</sup>.

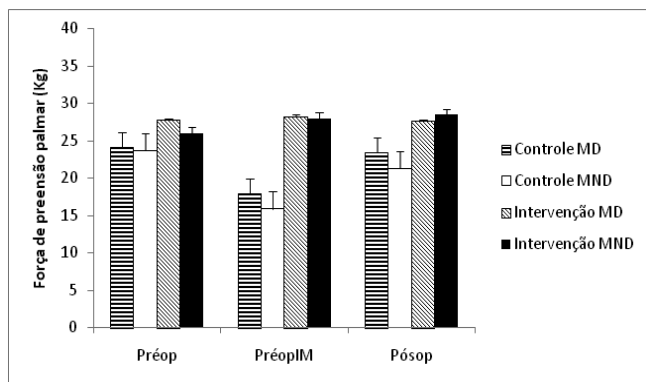
Tabela 1 - Dados clínicos e demográficos dos pacientes estudados em ambos os grupos.

Variável	Grupo Controle	Grupo Intervenção	P (teste ANOVA)
Idade (anos) (média e DP#)	48 ± 12	49 ± 10	0,89
Tempo de cirurgia (min) (média e DP#)	84 ± 31	75 ± 26	0,39
Tipo de anestesia (N,%)Bloqueio	13 (100)	14 (100)	1,0
Jejum pré-operatório (horas) (média e DP#)	19 ± 3	3 ± 1	< 0,001
Estado Nutricional (N,%)Eutrófico	13 (100)	14 (100)	1,0
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	24,4 ± 5,4	25,0 ± 3,9	0,79
Escore ASA†	13 (100)	14 (100)	1,0

#, Desvio Padrão

\*, Índice de Massa Corporal

†, American Society of Anesthesiologists – Escore de avaliação física.



**Figura 2** - Força de prensão palmar na mão dominante e não dominante nos três períodos de coleta em ambos os grupos.

\*,  $p < 0.05$  (teste ANOVA) versus grupo controle na mesma mão de referência e mesmo período de coleta. Dados representam a média e erro médio padrão.

Préop = Pré-operatório; PréopIM = pré-operatório imediato; Pósop = pós-operatório; MD = mão dominante; MND = mão não dominante.

Diversos estudos solidificaram a confiabilidade de medidas antropométricas aferidas no lado não dominante do indivíduo, uma vez que se trata do lado que menos recebe influências externas do meio<sup>25</sup>. Corroborando com tal fato, as medidas aferidas na mão não dominante dos indivíduos estudados neste trabalho tiveram diferença significativa entre o grupo controle e o grupo intervenção no pré-operatório imediato e no pós-operatório como consequência da ingestão de bebida com carboidrato no pré-operatório. Por vezes, essa influência também foi encontrada nas aferições da mão dominante, nos momentos pré-operatório e pré-operatório imediato.

Noblett *et al.*<sup>13</sup> quando aferiram a força de prensão palmar de seus pacientes, igualmente aos nossos achados, também encontraram redução significativa de força do pré-operatório entre pacientes que realizaram jejum convencional, mas que essa redução não foi encontrada em pacientes que receberam água ou CHO.

Nossos resultados encontraram uma maior FPP no grupo intervenção. Entretanto, a falta de um grupo que recebesse apenas água sem CHO, limita em pouco nossas

conclusões, e assim, não podemos afirmar claramente se esse aumento foi decorrente do carboidrato contido na bebida ou simplesmente pelo fato de o paciente estar com jejum abreviado. Realmente, Noblett *et al.*<sup>13</sup>, encontraram uma melhora da FPP tanto no grupo que ingeriu somente água flavorizada quanto no grupo que ingeriu bebida contendo carboidrato antes da operação. Mesmo assim, sendo pela hidratação ou pela carga glicídica da bebida, houve melhora do estado funcional do indivíduo, e isso sugere que a abreviação do jejum pré-operatório traz benefícios ao paciente.

Hunt *et al.*<sup>26</sup> analisaram vários parâmetros de estado nutricional, como circunferência muscular do braço, circunferência muscular do antebraço, prega tricéptica, percentual de peso corporal ideal, albumina sérica e percentual de peso usual, além da DM em pacientes cirúrgicos. Eles evidenciaram que a DM foi o indicador mais sensível dentre estes parâmetros para avaliar riscos de complicações pós-operatórias e tempo de internação hospitalar. Em concordância, Bragagnolo *et al.*<sup>20</sup> verificaram que a FPP é um bom indicador prognóstico em pacientes candidatos à cirurgia digestiva. Igualmente, Ali *et al.*<sup>27</sup> avaliaram pacientes internados em unidade de terapia intensiva e constataram que a força muscular é um indicador independente de mortalidade hospitalar. Em cirurgias de grande porte a deambulação precoce é muito importante para diminuir complicações e acelerar a recuperação. Assim, uma função muscular mais preservada é benéfica para o paciente e se associa a menor taxa de complicações pós-operatórias<sup>26</sup>.

Em resumo, nossos achados mostraram que pacientes candidatos à colecistectomia por laparotomia podem ser beneficiados com abreviação do jejum duas horas antes da operação. Esses pacientes apresentaram maior força muscular durante todo o perioperatório. Esses dados sugerem que o estado nutricional e metabólico foi mais preservado nesse grupo de intervenção. Realmente, na literatura, há evidência de que a abreviação do jejum diminui o tempo de internação hospitalar, consequentemente pode haver maior rotatividade de internações hospitalares<sup>24</sup>.

Embora num grupo pequeno de casos, esses resultados são significativos. Avaliamos uma amostra de pa-

**Tabela 2** - Resultado das aferições de Força de Prensão Palmar no pré e pós-operatório, em ambos os grupos. Dados exprimem a média e desvio padrão.

Força de prensão palmar (kg)	Controle	Intervenção	P (teste ANOVA)
Pré-operatório mão dominante	24,1 (3,7)	27,8 (2,6)	0,04
Pré-operatório mão não dominante	23,7 (2,1)	26,0 (4,0)	0,23
Pré-operatório imediato mão dominante	17,9 (12,8)	28,3 (2,7)	0,03
Pré-operatório imediato mão não dominante	15,9 (11,4)	28,0 (2,0)	0,01
Pós-operatório mão dominante	23,5 (6,6)	27,7 (4,0)	0,19
Pós-operatório mão não dominante	21,3 (5,9)	28,5 (3,0)	0,01

cientes com bom estado geral, relativamente jovem e sem doenças crônicas. Além disso, a operação avaliada foi a de porte médio e, associada a um baixo risco de complicações e mortalidade. No entanto, foi um estudo duplo cego e randomizado que é um tipo de estudo ideal para avaliar uma intervenção. De qualquer maneira, os resultados estão em concordância com a maioria da literatura e sugere

rem benefícios de uma bebida contendo maltodextrina duas horas antes da operação<sup>5,9,10,21,28</sup>.

De acordo com os resultados obtidos no nosso estudo, podemos concluir que a abreviação do jejum pré-operatório para duas horas com bebida contendo carboidrato melhora a força muscular no perioperatório.

## A B S T R A C T

**Objective:** to investigate the effects of preoperative fasting abbreviation with oral supplementation with carbohydrate in the evolution of grip strength in patients undergoing cholecystectomy by laparotomy. **Methods:** we conducted a clinical, randomized double blind study with adult female patients, aged 18-60 years. Patients were divided into two groups: Control Group, with fasting prescription 6-8h until the time of operation; and Intervention Group, which received prescription of fasting for solids 6-8h before surgery, but ingested an oral supplement containing 12.5% carbohydrate, six (400ml) and two (200ml) hours before the procedure. The handgrip strength was measured in both hands in both groups, at patient's admission (6h before surgery), the immediate pre-operative time (1h before surgery) and 12-18h postoperatively. **Results:** we analyzed 27 patients, 14 in the intervention group and 13 in the control group. There was no mortality. The handgrip strength (mean [standard deviation]) was significantly higher in the intervention group in the three periods studied, in at least one hand: preoperatively in the dominant hand (27.8 [2.6] vs 24.1 [3.7] kg;  $p=0.04$ ), in the immediate preoperative in both hands, and postoperatively in the non-dominant hand (28.5 [3.0] vs 21.3 [5.9] kg;  $p=0.01$ ). **Conclusion:** the abbreviation of preoperative fasting to two hours with drink containing carbohydrate improves muscle function in the perioperative period.

**Key words:** Fasting. Carbohydrates. Muscle Strength. Cholecystectomy. Preoperative Care.

## REFERÊNCIAS

- Cook-Sather SD, Harris KA, Chiavacci R, Gallagher PR, Schreiner MS. A liberalized fasting guideline for formula-fed infants does not increase average gastric fluid volume before elective surgery. *Anesth Analg*. 2003;96(4):965-9.
- Stuart, PC. The evidence base behind modern fasting guidelines. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(3):457-69.
- Søreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R, et al. Pre-operative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(8):1041-7.
- American Society of Anesthesiologists Committee. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology*. 2011;114(3):495-511.
- Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Søreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(8):556-69.
- Søreide E, Ljungqvist O. Modern preoperative fasting guidelines: a summary of the present recommendations and remaining questions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(3):483-91.
- Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr*. 2006;25(2):224-44.
- Oliveira KGB, Balsan M, Oliveira SS, Aguilar-Nascimento JE. A abreviação do jejum pré-operatório para duas horas com carboidratos aumenta o risco anestésico? *Rev Bras Anestesiol*. 2009;59(5):577-84.
- Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(3):429-38.
- Faria MS, Aguilar-Nascimento JE, Pimenta OS, Alvarenga LC Jr, Dock-Nascimento DB, et al. Preoperative fasting of 2 hours minimizes insulin resistance and organic response to trauma after video-cholecystectomy: a randomized, controlled, clinical trial. *World J Surg*. 2009;33(6):1158-64.
- Thorell A, Nygren J, Essén P, Gutniak M, Loftenius A, Andersson B, et al. The metabolic response to cholecystectomy: insulin resistance after open compared with laparoscopic operation. *Eur J Surg*. 1996;162(3):187-91.
- Bohannon RW. Dynamometer measurements of hand-grip strength predict multiple outcomes. *Percept Mot Skills*. 2001;93(2):323-8.
- Noblett SE, Watson DS, Huang H, Davison B, Hainsworth PJ, Horgan AF. Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2006;8(7):563-9.
- Schlüssel MM, dos Anjos LA, de Vasconcellos MT, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. *Clin Nutr*. 2008;27(4):601-7.
- Hornby ST, Nunes QM, Hillman TE, Stanga Z, Neal KR, Rowlands BJ, et al. Relationships between structural and functional measures of nutritional status in a normally nourished population. *Clin Nutr*. 2005;24(3):421-6.
- Russell DM, Leiter LA, Whitwell J, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Skeletal muscle function during hypocaloric diets and fasting: a comparison with standard nutritional assessment parameters. *Am J Clin Nutr*. 1983;37(1):133-8.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001;357(9263):1191-4.
- Aguilar-Nascimento JE, Caporossi C, Salomão AB. ACERTO – Acelerando a recuperação total pós-operatória. 2ª ed. Cuiabá: Rubio; 2011.
- Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985;66(2):69-74.
- Bragagnolo R, Caporossi FS, Dock-Nascimento DB, Aguilar-Nascimento JE. Espessura do músculo adutor do polegar: um método rápido e confiável na avaliação nutricional de pacientes cirúrgicos. *Rev Col Bras Cir*. 2009;36(5):371-6.

21. Perrone F, da-Silva-Filho AC, Adôrno IF, Anabuki NT, Leal FS, Colombo T, et al. Effects of preoperative feeding with a whey protein plus carbohydrate drink on the acute phase response and insulin resistance. A randomized trial. *Nutr J*. 2011;10:66.
22. Aguilar-Nascimento JE, Bicudo-Salomão A, Caporossi C, Silva RM, Cardoso EA, Santos TP. Acerto pós-operatório: avaliação dos resultados da implantação de um protocolo multidisciplinar de cuidados peri-operatórios em cirurgia geral. *Rev Col Bras Cir*. 2006;33(3):181-8.
23. de Aguilar-Nascimento JE, de Almeida Dias AL, Dock-Nascimento DB, Correia MI, Campos AC, Portari-Filho PE, et al. Actual preoperative fasting time in Brazilian hospitals: the BIGFAST multicenter study. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:107-12.
24. Aguilar-Nascimento JE, Bicudo-Salomão A, Caporossi C, Silva RM, Cardoso EA, Santos TP. Enhancing surgical recovery in Central-West Brazil: the ACERTO protocol results. *e-SPEN, Eur J Clin Nutr Metab*. 2008;3:e78-e83.
25. Humphreys J, de la Maza P, Hirsch S, Barrera G, Gattas V, Bunout D. Muscle strength as a predictor of loss of functional status in hospitalized patients. *Nutrition*. 2002;18(7-8):616-20.
26. Hunt DR, Rowlands BJ, Johnston D. Hand grip strength—a simple prognostic indicator in surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1985;9(6):701-4.
27. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):261-8.
28. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004423.

Recebido em 28/10/2015

Aceito para publicação em 28/12/2015

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Marcella Giovana Gava

E-mail: marcellagava@hotmail.com

# Projeto de ensino: modelo suíno de baixo custo para treinamento de drenagem torácica

## *Teaching project: a low-cost swine model for chest tube insertion training*

FERNANDO ANTONIO CAMPELO SPENCER NETTO<sup>1</sup>; CAMILA GARCIA SOMMER<sup>2</sup>; MICHAEL DE MELLO CONSTANTINO<sup>2</sup>; MICHEL CARDOSO<sup>2</sup>; RAPHAEL FLÁVIO FACHINI CIPRIANI<sup>2</sup>; RENAN AUGUSTO PEREIRA<sup>2</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** descrever e avaliar a aceitação do modelo porcino de baixo custo para drenagem torácica em projeto de ensino médico no oeste do Paraná, Brasil. **Métodos:** um modelo suíno de baixa tecnologia e baixo custo foi desenvolvido em projeto de ensino de drenagem torácica. Alunos de Medicina e médicos residentes receberam instruções teóricas sobre o procedimento e realizaram a drenagem torácica no modelo porcino. Após realizarem o procedimento, os participantes responderam a um questionário sobre o modelo experimental proposto. Esse estudo apresenta o modelo e analisa as respostas ao questionário. **Resultados:** setenta e nove participantes usaram e avaliaram o modelo. A correlação anatômica entre o modelo porcino e a anatomia humana foi considerada alta com média de 8,1+1,0. Todos os participantes aprovaram o modelo porcino de baixo custo para o ensino de drenagem torácica. **Conclusão:** o modelo porcino de baixo custo para drenagem torácica apresentado neste projeto de ensino foi facilmente montado e teve boa aceitação local entre os participantes. Esse modelo tem potencial para ser usado como ferramenta de ensino na educação médica.

**Descritores:** Programas de Treinamento. Educação Médica. Parede Torácica. Modelos Animais. Suínos.

### INTRODUÇÃO

O uso de simuladores representa uma evolução significativa no ensino médico<sup>1</sup>. Sua utilização é uma ferramenta útil no treinamento de alunos e residentes, o que diminui os riscos aos pacientes<sup>2-4</sup>.

A drenagem torácica é uma habilidade médica frequentemente utilizada em situações de urgência e de risco à vida, particularmente no trauma<sup>5</sup>. Em geral, é aceito que todo médico deve dominar essa técnica, que potencialmente salva vidas<sup>1,5,6</sup>.

Este artigo reporta projeto de ensino desenvolvido na Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Cascavel, que utiliza um modelo porcino simples, de baixa tecnologia e baixo custo, usado para treinamento de drenagem torácica. Além disso, analisa a aceitação por estudantes de medicina e residentes da instituição.

### MÉTODOS

A Universidade Estadual do Oeste do Paraná realizou de junho de 2013 a junho de 2014, um projeto de ensino utilizando modelos porcinos no treinamento de procedimentos de ressuscitação, para estudantes de medicina do último ano e médicos residentes. Como parte deste

projeto de ensino, os alunos preencheram um questionário para *feedback* sobre o modelo de parede torácica de suínos utilizado para treinamento de drenagem torácica. Antes de sua aplicação, este projeto de ensino foi submetido à análise e avaliação, sendo posteriormente cadastrado na instituição (Prograd CR 40119/2013).

#### Etapas do Projeto de Ensino

Cada sessão deste projeto de ensino compreendeu grupos de aproximadamente dez alunos ou residentes médicos, e consistia de três etapas: a) os treinandos participaram de uma aula sobre anatomia torácica, procedimentos de toracocentese e drenagem torácica fechada<sup>5</sup>; b) na sequência, praticaram a drenagem torácica no modelo porcino sob supervisão; c) os treinandos foram solicitados a preencher um questionário de avaliação do modelo (opcional).

#### Modelo Porcino de Drenagem Torácica

Foram utilizadas costelas porcinas, a partir da pele até o espaço pleural. Cada hemitórax porcino foi dividido e resultou em dois modelos, sendo utilizado por aproximadamente cinco participantes cada. As costelas de porco foram compradas em locais que vendem alimentos, apropriadas para consumo humano, de acordo com a vigilância sanitária.

1. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), Foz do Iguaçu, PR, Brasil; 2. Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), Cascavel, PR, Brasil.

Cada modelo era fixado em uma bacia com uma fenestração voltada para cima (Figura 1) e foram utilizadas por todos os grupos treinados. Os materiais restantes foram utilizados do Laboratório de Habilidades Médicas, obtidos por doação, sem custo.

Detalhes sobre a confecção dos modelos podem ser encontrados no site: <https://www.youtube.com/watch?v=czKJEDP3gig>. Durante o estudo, diferentes situações de trauma foram simuladas como traumatopneia e trauma penetrante de tórax.

### Questionário

O questionário de avaliação versou sobre os aspectos epidemiológicos, treinamentos prévios no manejo de trauma torácico, procedimentos de ressuscitação sobre o tórax e adequação do modelo para treinamento de estudantes de medicina e residentes. Algumas das respostas do questionário não foram objetos desse estudo, mas utilizadas no intuito de melhorar as oportunidades de ensino na graduação.

Especificamente, foram solicitadas avaliações da qualidade geral do modelo (critérios de robustez, facilidade de manuseio e similaridade de tecidos) e correlação anatômica (semelhança com a anatomia esperada na espécie humana), ambas com escores variando de 0 a 10.

O questionário foi elaborado pelo autor principal e não foi previamente validado.

Todas as informações obtidas pelo questionário foram agrupadas em tabelas usando planilha eletrônica e analisadas com médias e porcentagens. Quando comparados os subgrupos de estudantes e residentes, os valores foram expressos em médias e desvio padrão, e foi realizado o teste t de *Student* não pareado e qui-quadrado, conforme apropriado.

### Grupo de Ensino

Fizeram parte do grupo de treinandos 70 estudantes de medicina que estavam na disciplina de Internato no Pronto-Socorro e nove residentes de Clínica Médica,

que foram submetidos ao treinamento de drenagem torácica entre junho de 2013 e junho de 2014.

## RESULTADOS

As características do grupo de ensino são descritas na tabela 1. Não houve recusas em participar do treinamento ou em preencher o formulário de avaliação do modelo. Em relação à qualidade geral do modelo utilizado, o escore médio atribuído pelos estudantes de Medicina foi 8,7+0,9 e o escore médio atribuído pelos médicos residentes foi 9,5+0,7 ( $P=0,01$ ). A média final geral de qualidade foi 8,8+0,9. Quando comparada a correlação anatômica com humanos, a média geral dada foi 8,1+1,0. Os valores de correlação anatômica dados pelos residentes médicos foram maiores que os dados pelos estudantes de medicina (9,0+0,8 vs. 8,0+1,0, respectivamente;  $P=0,005$ ). Todos os participantes aprovaram o modelo porcino como um adjuvante no treinamento da drenagem torácica.

## DISCUSSÃO

A simulação é cada vez mais usada no ensino médico<sup>1</sup>. Entre os vários modelos disponíveis, os modelos de simulação artificial têm um custo inicial relativamente alto e um baixo custo de manutenção. No Brasil, o custo médio para aquisição de um modelo para procedimento de ressuscitação varia entre 30 e 60 mil reais. Para comparação, a substituição de peças e pele sintética utilizadas em cursos de ATLS (Advanced Trauma and Life Support), que utilizam apenas modelos sintéticos, tem custo médio de 600 reais por grupo de 16 alunos. Apesar do recente aumento de modelos artificiais para treinamento, o uso de modelos animais é frequente, devido aos custos e a maior similaridade com tecidos humanos, quando comparados aos materiais sintéticos<sup>7</sup>.

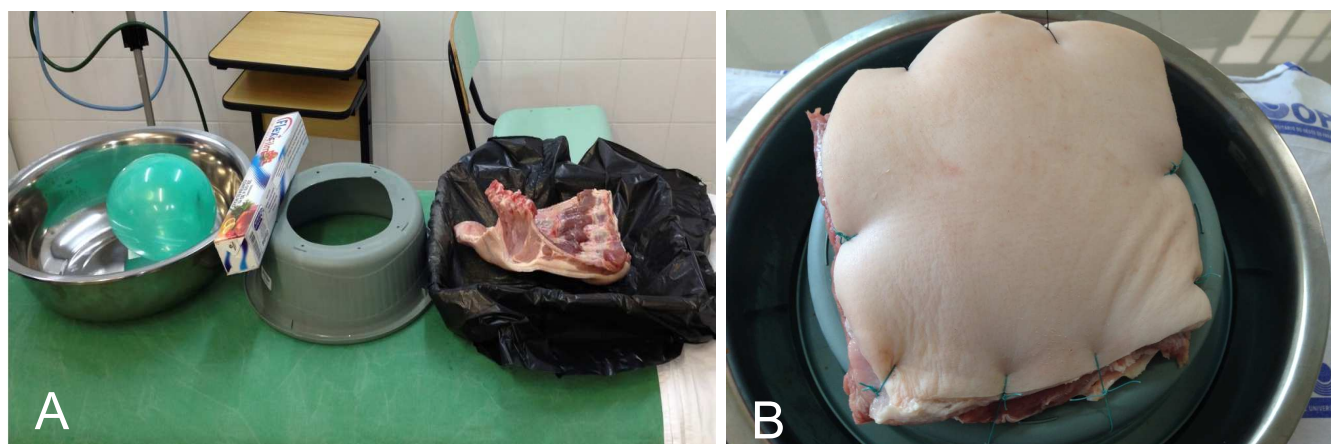


Figura 1 - A) Materiais usados; e B) modelo porcino pronto.



**Tabela 1** - Demografia do grupo de estudo.

Características	Estudantes de Medicina	Residentes Médicos	Total
Idade			
Média (min-máx)	25,7(22-39)	26,6(24-31)	25,8(22-39)
Sexo n (%)			
Feminino	35 (50%)	8 (88,9%)	43 (54,4%)
Masculino	35 (50%)	1 (11,1%)	36 (45,6%)
Experiência prévia em PDT n (%)			
Nenhuma	9 (12,8%)	1 (11,1%)	10 (12,6%)
1-5 PDT	51 (73%)	3 (33,4%)	54 (68,5%)
6-10 PDT	10 (14,2%)	5 (55,5%)	15 (18,9%)

PDT: procedimento de drenagem torácica.

Modelos animais vivos vêm sendo empregados por muito tempo na educação médica<sup>8,9</sup>. Exigem uma série de custos de manutenção relacionados com cuidados com os animais e os requisitos éticos e pode não ser vantajoso para procedimentos básicos. A utilização de cadáveres humanos requer considerações éticas e acordos prévios entre instituições<sup>10</sup>. Segmentos animais são mais baratos e mais fáceis de serem obtidos quando comparados com cadáveres de animais<sup>7</sup>.

Como esperado, foi considerada alta a correlação anatômica desse modelo, baseada em tórax porcino, e a parede torácica de seres humanos<sup>11</sup>. Curiosamente, o menor, mas um pouco mais experiente grupo de médicos residentes, atribuiu escores mais elevados neste critério quando comparados com estudantes de medicina. Apesar de a maior parte dos treinandos (87%) ter participado anteriormente de procedimentos de drenagem torácica em pacientes, foi aprovado unanimemente o treinamento no modelo apresentado; possivelmente pela oportunidade de rever o procedimento em um ambiente controlado.

Há vários modelos que utilizam segmentos animais para o treinamento de habilidades em ressuscitação

e drenagem torácica<sup>11,12</sup>. O modelo apresentado neste projeto de ensino é simples, de fácil reprodução e barato. Cada sessão de treinamento (média de dez participantes distribuídos em dois modelos) teve um custo médio de 45 reais, resultando em um custo médio de menos de cinco reais por participante. Devido à sua simplicidade e baixo custo, este modelo é atraente nas fases iniciais da formação médica, particularmente em centros onde os recursos são limitados.

### Limitações

Esse estudo foi baseado em um hemitórax porcino, não trazendo as dificuldades anatômicas reais relacionadas ao trauma e/ou procedimentos em humanos, tais como: hematomas, fraturas de costelas, obesidade, dor à manipulação do tórax lesado, situações de urgência, entre outras.

O modelo suíno pode ser melhorado. Além disso, pode ser testado e validado por médicos com perícia em drenagens torácicas. Esse projeto de ensino é um passo inicial no desenvolvimento de um instrumento simples e barato para ser utilizado na educação médica.

## A B S T R A C T

**Objective:** to describe and evaluate the acceptance of a low-cost chest tube insertion porcine model in a medical education project in the southwest of Paraná, Brazil. **Methods:** we developed a low-cost and low technology porcine model for teaching chest tube insertion and used it in a teaching project. Medical trainees – students and residents – received theoretical instructions about the procedure and performed thoracic drainage in this porcine model. After performing the procedure, the participants filled a feedback questionnaire about the proposed experimental model. This study presents the model and analyzes the questionnaire responses. **Results:** seventy-nine medical trainees used and evaluated the model. The anatomical correlation between the porcine model and human anatomy was considered high and averaged  $8.1 \pm 1.0$  among trainees. All study participants approved the low-cost porcine model for chest tube insertion. **Conclusion:** the presented low-cost porcine model for chest tube insertion training was feasible and had good acceptability among trainees. This model has potential use as a teaching tool in medical education.

**Key words:** Training Programs. Education, Medical. Thoracic Wall. Models, Animal. Swine.

## REFERÊNCIAS

1. Carter YM, Wilson BM, Hall E, Marshall MB. Multipurpose simulator for technical skill development in thoracic surgery. *J Surg Res.* 2010;163(2):186-91.
2. Fanning RM, Gaba DM. The role of debriefing in simulation-based learning. *Simul Healthc.* 2007;2(2):115-25.
3. Sergeev I, Lipsky AM, Ganor O, Lending G, Abebe-Campino G, Morose A, et al. Training modalities and self-confidence building in performance of life-saving procedures. *Mil Med.* 2007;177(8):901-6.
4. Ziv Stephen D Small Paul Root Wolpe A. Patient safety and simulation-based medical education. *Med Teach.* 2000;22(5):489-95.
5. Committee on Trauma, American College of Surgeons. ATLS: Advanced Trauma Life Support Program for Doctors. 8th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2008.
6. Remes V, Sinisaari I, Harjula A, Helenius I. Emergency procedure skills of graduating medical doctors. *Med Teach.* 2003;25(2):149-54.
7. Cho J, Kang GH, Kim EC, Oh YM, Choi HJ, Im TH, et al. Comparison of manikin versus porcine models in cricothyrotomy procedure training. *Emerg Med J.* 2008;25(11):732-4.
8. Flato UAP, Guimarães HP. Educação baseada em simulação em medicina de urgência e emergência: a arte imita a vida. *Rev Soc Bras Clín Méd.* 2011;9(5):360-4.
9. Olshaker JS, Brown CK, Arthur DC, Tek D. Animal procedure laboratory surveys: use of the animal laboratory to improve physician confidence and ability. *J Emerg Med.* 1989;7(6):593-7.
10. Proano L, Jagminas L, Homan CS, Reinert S. Evaluation of a teaching laboratory using a cadaver model for tube thoracostomy (1). *J Emerg Med.* 2002;23(1):89-95.
11. Naicker TR, Hughes EA, McLeod DT. Validation of a novel resin-porcine thorax model for chest drain insertion training. *Clin Med.* 2012;12(1):49-52.
12. Ching JA, Wachtel TL. A simple device to teach tube thoracostomy. *J Trauma.* 2011;70(6):1564-7.

Recebido em 09/05/2015

Aceito para publicação em 18/12/2015

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

### Endereço para correspondência:

Fernando Antonio Campelo Spencer Netto

E-mail: fspencernetto@gmail.com

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

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

Os artigos publicados na Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões seguem os requisitos uniformes recomendados pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas ([www.icmje.org](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 publicadas 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 a seu nome somente um título e aquele que melhor represente sua atividade acadêmica.

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

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

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

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

▶ **Cartas ao Editor:** Comentários científicos ou controvérsias com relação aos artigos publicados na Revista do CBC. Em geral tais cartas são enviadas ao autor principal do artigo em pauta para resposta e ambas as cartas são publicadas ao mesmo número da Revista, não sendo permitido réplica.

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

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

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

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

### FORMA E ESTILO

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

▶ **Referências:** Devem ser predominantemente de trabalhos publicados nos cinco últimos anos não esquecendo de incluir autores e revistas nacionais, restringindo-se aos referidos no texto, em ordem de citação, numeradas consecutivamente e apresentadas conforme as normas de Vancouver (Normas para Manuscritos Submetidos às Revistas Biomédicas - ICMJE [www.icmje.org](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 todas as fotografias, gráficos, quadros e desenhos. Todas as figuras devem ser referidas no texto, sendo numeradas consecutivamente por algarismos arábicos e devem ser acompanhadas de legendas descritivas.

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

### CONDIÇÕES OBRIGATÓRIAS (LEIA COM ATENÇÃO)

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

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

#### Endereço para contato:

Rua Visconde de Silva, 52 - 3º andar  
Botafogo - 22271-090 Rio de Janeiro - RJ - Brasil

Tel.: (21) 2138-0659 (Dna. Ruth)

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

#### Endereço para envio dos manuscritos:

E-mail: [revistacbc@cbc.org.br](mailto:revistacbc@cbc.org.br)