

C

oloproctologia

ABR/JUN - 2010 - VOL. 30 - Nº 2

3 A 6 DE SETEMBRO

2010

HOTEL INTERCONTINENTAL
RIO DE JANEIRO



59°

**CONGRESSO BRASILEIRO
DE COLOPROCTOLOGIA**



Convidados Internacionais Confirmados:

- Ian Lavery - Cleveland Clinic - Ohio - USA
- Richard Cohen - Inglaterra
- Feza H. Remzi - Cleveland Clinic - Ohio - USA
- Marvin Corman - Pennsylvania - USA
- Antonio Longo - Austria



www.jz.com.br



REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA



Órgão Oficial da
Sociedade Brasileira de Coloproctologia

FUNDADOR
Klaus Rebel - RJ

EDITOR
Eduardo de Paula Vieira - RJ

CO-EDITORES
Afonso Henrique da Silva e Souza Junior - SP Olival de Oliveira Junior - PR

CONSELHO EDITORIAL

Angelita Habr-Gama - SP
Antonio Booz Senna Silva Ferreira - PE
Boris Barone - SP
Cláudio Saddy Rodrigues Coy - SP
Elísio Meirelles De Miranda - MG
Fang Chia Bin - SP
Fernando Zaroni Swaybricker - RJ
Flávio Antonio Quilici - SP
Flávio Ferreira Diniz - RS
Francisco Lopes Paulo - RJ
Francisco Sergio Pinheiro Regadas - CE
Galdino José Sintonio Formiga - SP
Geraldo Magela Gomes da Cruz - MG
Hélio Moreira - GO
Henrique Sarubbi Fillmann - RS
João Francsico Xavier Mussnichi - RS
João Gomes Netinho - SP
Joaquim José Ferreira - RJ
José Alfredo dos Reis Junior - SP
José Alfredo Reis Neto - SP

José Hypolito da Silva - SP
José Reinan Ramos - RJ
José Ribamar Baldez - MA
Julio César M. dos Santos Junior - SP
Karen Delacoste Pires Mallmann - RS
Klaus Rebel RJ
Lusmar Veras Rodrigues - CE
Maria Cristina Sartor - PR
Mauro de Souza Leite Pinho - SC
Paulo Gonçalves de Oliveira - DF
Paulo Roberto Arruda Alves - SP
Raul Cutait - SP
Renato Araújo Bonardi - PR
Robert William de Azevedo Bringel - SP
Roberto Misici - CE
Rogerio Saad Hossne - SP
Rubens Valarini - PR
Sergio Carlos Nahas - SP
Sidney Nadal - SP
Sinara Monica de Oliveira Leite - MG

CORRESPONDENTES ESTRANGEIROS

Ezio Ganio - Ivreia - Itália
Fidel Ruiz Healy - México D.F. - México
Mario Trompetto - Ivreia - Itália
Michael R.B. Keighley - Birmingham - Inglaterra

Pedro Morgado Nieves - Caracas - Venezuela
Saúl Sokol - Dallas - EUA
Steven D. Wexner - Fort Lauderdale - EUA

Sociedade Brasileira de Coloproctologia
Av. Marechal Câmara, 160 - Conj. 916 / 917
Edifício Orly
20020-080 - Rio de Janeiro - RJ
Telefax (21) 2220-5803 * Telefone: (21) 2240-8927
Home page: <http://www.sbcpc.org.br> * E-mail: sbcp@sbcp.org.br

Centro de Estudos Pitanga Santos
Av. Marechal Câmara, 160 - sala 1202
Edifício Orly
20020-080 - Rio de Janeiro - RJ
Telefax: (21) 2220-5803
Telefone: (21) 2215-8977

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE
COLOPROCTOLOGIA - DIRETORIA 2009/2010**

PRESIDENTE
PRESIDENTE ELEITO
VICE-PRESIDENTE
SECRETÁRIO GERAL
1º. SECRETÁRIO
2º. SECRETÁRIO
1º. TESOUREIRO
2º. TESOUREIRO

Francisco Lopes Paulo (RJ)
Francisco Sergio Pinheiro Regadas (CE)
Luciana Maria Pyramo Costa (MG)
Ronaldo Coelho Salles (RJ)
Andrés Pessôa Pandelo (RJ)
Francisco Jean Crispim Ribeiro (CE)
Iara Vasconcellos Seixas (RJ)
Francisco Leopoldo Albuquerque Fº (CE)

CONSELHO CONSULTIVO

Jayme Vital dos Santos Souza (BA)
Raul Cutait (SP)
Arminda Caetano de Almeida Leite (GO)
João de Aguiar Pupo Neto (RJ)
Renato Valmassoni Pinho (PR)
Karen Delacoste Pires Mallmann (RS)
Sergio Carlos Nahas (SP)

COMISSÃO CIENTÍFICA

Fabio Guilherme Caserta M. Campos (SP)
Paulo Gonçalves de Oliveira (DF)
Joaquim José Ferreira (RJ)

COMISSÃO DE REVISTA

Eduardo de Paula Vieira (RJ)
Afonso Henrique da Silva e Souza Junior (SP)
Olival de Oliveira Junior (PR)

COMISSÃO DE DEFESA DE CLASSE

André Gleivson Barbosa da Silva (DF)
Marcelo Rodrigues Borba (SP)
Paulo César Lopes Jiquiriçá (RJ)

COMISSÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA

Eduardo Cortez Vassallo (RJ) – Relator
Sergio Eduardo Alonso Araújo (SP)
Paulo César de Castro Junior (RJ)
Dasio Lopes Simões (RJ)
Antonio Sergio Brenner (PR)
Henrique Sarubbi Fillmann (RS)
Magda Maria Profeta da Luz (MG)
Ilson Geraldo da Silva (MG)
Claudia Rosali Esmeraldo Justo (PE)
João Altmayer Gonçalves (RS)
Luciano Dias Batista Costa (DF)
Lusmar Veras Rodrigues (CE)
Francisco Luis Altenburg (SC)
Carlos Frederico Sparapan Marques (SP)
José Marcio Neves Jorge (SP)

COMISSÃO DE ENSINO E RESIDÊNCIA MÉDICA

Edna Delabio Ferraz (RJ) - Relator
Fabio Guilherme Caserta M. Campos (SP)
Erico Ernesto Pretzel Fillmann (RS)
Mauro de Souza Leite Pinho (SC)
Silvio Augusto Ciquini (SP)
Fernando Zaroni Sewaybricker (RJ)
Marlise Mello Cerato (RS)
Antonio Lacerda Filho (MG)
Cesar de Paiva Barros (RJ)
Mauricio José de Matos e Silva (PE)
Cláudio Saddy Rodrigues Coy (SP)
José Vinícius Cruz (RS)
Sarhan Sydney Saad (SP)
José Paulo Teixeira Moreira (GO)
Rubens Valararini (PR)

DELEGADOS DA SBCP NA ALACP

TITULARES

Sergio Carlos Nahas (SP)
Renato Araújo Bonardi (PR)

SUPLENTE

Wilmar Artur Klug (SP)
Flavia Rachel Starling Schwanz (ES)

ARTIGOS ORIGINAIS

Análise do Número de Linfonodos em Espécimes de Ressecções Colorretais por Neoplasia entre a Cirurgia Aberta e Videolaparoscópica*Comparison of the Number of Retrieved Lymph Nodes in Colorectal Cancer Resection Specimens Between Conventional and Laparoscopic Surgery*

Paulo Gustavo Kotze; Cristiano Denoni Freitas; Ilário Froehner Junior; Juliana Stradiotto Steckert; Elissa Ishie; Álvaro Steckert Filho; Juliana Ferreira Martins; Eron Fábio Miranda 119

Trombocitose como Fator Prognóstico no Câncer Colorretal*Trombocytosis as a Prognostic Factor in Colorectal Cancer*

Renato de Araújo Bonardi, Katia Graciosa, Eduardo Felipe Melchiorretto, Lizandro Frainer Furlani, Maria Cristina Sartor, Antônio Baldin Jr 128

Reindução da Remissão Clínica com Adalimumabe após Interrupção do Tratamento: Uma Alternativa no Manejo da Doença de Crohn*Re-Induction of Clinical Remission with Adalimumab after Interruption of Treatment: An Alternative Approach in Crohn's Disease Management*

Paulo Gustavo Kotze; Idblan Carvalho de Albuquerque; Lorete Maria da Silva Kotze; Galdino José Sitonio Formiga 135

Rana Catesbeiana, Pólvora e Modulação Supramolecular Cicatrização Intestinal e Prognóstico no Câncer de Cólon: Uma Mesma Origem Biológica para o Insucesso?*Rana catesbeiana, Gunpowder and Supramolecular Modulation Intestinal Healing and Prognosis in Colon Cancer: The Same Biological Origin of the Failure?*

Edna Delabio-Ferraz; João Pupo de Aguiar Neto; Christina Maeda Takiya; Domingos Penna Lacombe 141

É o Exame Anatomopatológico de Rotina Indispensável em Cirurgias Orificiais?*Is the Histopathologic Examination Essential in Orifical Surgeries?*

Juvenal da Rocha Torres Neto, Rodrigo Rocha Santiago, Ana Carolina Lisboa Prudente, Hugo Leite de Farias Brito, Felipe Augusto do Prado Torres, Júlio Augusto do Prado Torres, Fernanda Mendonça Ramos, Raquel Matos de Santana 152

Perfil dos Pacientes Portadores de Câncer Colorretal Operados em um Hospital Geral: Necessitamos de um Programa de Rastreamento Acessível e Efetivo*Profile of patients with colorectal cancer operated in a general hospital: We need an accessible and effective screening program*

Marcus Valadão, Ricardo Ary Leal, Luís Cláudio Barbosa, Márcio Carneiro, Roberto Jamil Muharre 160

Tratamento com Radio e Quimioterapia do Carcinoma Epidermóide do Canal Anal: Experiência do Hospital Barão de Lucena*Radiochemotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: Barao de Lucena Hospital Experience*

Maurilio Toscano de Lucena, Adauto Barros, Antônio Booz, Carlos Loyo, Carlos Uchôa, Ernesto Roesler, Fernando Monteiro, Francisco Sarmento, Joaquim Herbênio, José Edson dos Santos, Marcelo Padilha, Maurício Matos, Paula Gomes Lobo, Roberto Regis, Roberta Torreão, Romildo Araújo, Rogério Leal 167

Análise Retrospectiva de 504 Colonoscopias*Retrospective Analysis of 504 Colonoscopies*

Rodrigo Guimarães Oliveira, Flávia Fontes Faria, Antônio Carlos Barros Lima Júnior, Fábio Gontijo Rodrigues, Áurea Cássia Gualberto Braga, David de Lanna, Heraldo Neves Valle Júnior, Ricardo Guimarães Teixeira, Peterson Martins Neves, Isabella Mendonça Alvarenga, José Roberto Monteiro Constantino, Renata Magali Ribeiro Silluzio Ferreira, Ilson Geraldo da Silva, Geraldo Magela Gomes da Cruz 175

Perfil Imunoistoquímico das Proteínas p53 e Ki67 em Pacientes com Retocolite Ulcerativa Inespecífica*Imunohistochemical Profile of p53 and Ki67 from Patients with Unspecific Ulcerative Colitis*

Marcos Cezar de Paula Machado; Mario Ribeiro de Melo-Júnior; Nicodemos Teles de Pontes-Filho; Consuelo Antunes Barreto Lins; Francisco Eduardo de Albuquerque Lima; Adriana Maria da Silva Telles 183

Existe a Constipação após Histerectomia? Avaliação Clínica e Manométrica*Is There Constipation After Hysterectomy? Clinical and Manometric Evaluation*

Maria Auxiliadora Prolungatti Cesar; Lilian Borghetti Antunes; Renata Martinuzzo de Aguiar 191

Índice de Massa Corpórea, Obesidade Abdominal e Risco de Neoplasia de Cólon: Estudo Prospectivo*Body Mass Index (BMI), Abdominal Obesity and Risk of Colorectal Carcinoma: A Retrospective Study*

Edson Jurado da Silva; Alexandre Pelosi; Eleodoro Carlos de Almeida 199

Prevalência de Constipação Intestinal entre Estudantes de Medicina de uma Instituição no Noroeste Paulista*Prevalence of Constipation Among Medical Students of an Institution in Northwestern São Paulo State*

Caren Trisóglgio; Cíntia Maria Garcia Marchi; Ulysses dos Santos Torres; João Gomes Netinho 203

RELATO DE CASOS

Pênfigo Vegetante: Relato de Caso

Pemphigus Vegetans: Case Report

Juvenal da Rocha Torres Neto, Rodrigo R. Santiago, Ana Carolina Lisboa Prudente, Dan Rodrigues Mariano, Júlio Augusto do Prado Torres, Felipe Augusto do Prado Torres, Raquel Matos de Santana, Fernanda Mendonça Ramos, Mônica de Araújo 210

Doença de Crohn e Farmacobezoar Intestinal: Relato de Caso

Crohn's Disease and Bowel Pharmacobezoar: Case Report

Adriana Santos Neves Trece; Luciana Paes Peixoto Netto; Rafael Lima Trece; Fernando Pinto Bravo; Paulo Cesar Castro Júnior; Francisco Lopes Paulo 215

Polipose Juvenil: Relato de 2 Casos

Juvenile Polyposis: Case two Report

Juvenal da Rocha Torres Neto, Rodrigo Rocha Santiago, Ana Carolina Lisboa Prudente, Dan Rodrigues Mariano, Hugo Leite de Farias Brito, Felipe Augusto do Prado Torres, Júlio Augusto do Prado Torres, Fernanda Mendonça Ramos, Raquel Matos de Santana 221

Síndrome de Fournier Secundária a Adenocarcinoma de Próstata Avançado: Relato de Caso

Fournier's Syndrome Secondary to Advanced Prostatic Adenocarcinoma: Case Report

Rodrigo Rocha Batista; Paulo Roberto Ramacciotti Filho; Carlos Alberto Torres de Castro; Marcus Fábio Magalhães Fonseca; Idblan Carvalho de Albuquerque; Galdino José Sitonio Formiga 228

Hepatectomia Direita Ampliada com Ressecção Parcial da Veia Cava para Metástase Colorretal: Relato de Caso

Extended Right Hepatectomy with Partial Resection of The Vena Cava from Colorectal Metastases: Case Report

Sergio Renato Pais Costa; Olímpia Alves Teixeira Lima; Túlio Marcos Rodrigues da Cunha; Aloisio Fernandes Soares 232

DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Vacina Contra o Papilomavirus Humano. O Que é Preciso Saber?

Human Papillomavirus Vaccines. What we Must Know?

Sidney Roberto Nadal; Carmen Ruth Manzione 237

OPINIÕES E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Hemorragia Maciça do Intestino Grosso. O Que Está ao Nosso Alcance?

Massive Large Bowel Bleeding. What is Within our Reach?

Júlio César M Santos Jr 241

RESUMO DE ARTIGOS 249

Luis Cláudio Pandini

TESTE DE AUTO-AVALIAÇÃO

Jorge Fayad 251

NOTAS DA SECRETARIA 252

NOTAS DO EDITOR 252

INFORME ALACP 253

RESPOSTA DO TESTE DE AUTO-AVALIAÇÃO 254

SERVIÇOS CREDENCIADOS 255

REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA

Instruções aos Autores

1. FINALIDADE

A REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA é publicada sob a orientação da Comissão Editorial, sendo os conceitos emitidos de inteira responsabilidade dos autores. Tem por finalidade a apresentação de trabalhos sobre medicina e cirurgia humanas, elaborados por especialistas nacionais ou estrangeiros, que se enquadrem no "Regulamento dos Trabalhos".

2. APRESENTAÇÃO

A REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA é publicada trimestralmente num volume anual, com índice remissivo em dezembro. É remetida exclusivamente a seus assinantes, colaboradores, bibliotecas, hospitais, sociedades médicas, centros de estudo e aos periódicos nacionais e estrangeiros com os quais mantém permuta.

A RBCP aprova e segue os preceitos recomendados em um guideline publicado em 1997 pelo Committee on Publication Ethics (COPE), sugerindo e recomendando que os autores leiam as instruções contidas no mesmo antes de encaminharem para avaliação

3. REGULAMENTO DOS TRABALHOS

3.1. Normas Gerais

Os trabalhos devem ser inéditos e destina-se exclusivamente à REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA. Os artigos de revisão serão inseridos a convite da Comissão Editorial. Em caso excepcionais de republicação de trabalhos nacionais ou estrangeiros, deverão estes conter autorização formal do autor e do periódico detentor do copyright. *Estrutura do Trabalho* Elementos Preliminares-a) *Cabeçalho* - título do trabalho, em português, e nome(s) do (s) autor(es). b) *Filiação científica e endereço para correspondência.* Texto Sempre que possível, deve obedecer à forma convencional de artigo científico-a) *Introdução* - Estabelecer com clareza o objetivo do trabalho, relacionando-o com outros do mesmo campo e apresentando, de forma sucinta, a situação em que se encontra o problema investigado. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas. b) *Pacientes e Métodos* - A descrição dos Métodos usadas deve limitar-se ao suficiente para possibilitar ao leitor sua perfeita compreensão e repetição; as técnicas já descritas em outros trabalhos serão referidas somente por citação, a menos que tenham sido consideravelmente modificadas. c) *Resultados* - Devem ser apresentados com clareza e, sempre que necessário, acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado. d) *Discussão* - Deve restringir-se à apresentação dos dados obtidos e dos resultados alcançados, relacionando as novas contribuições aos conhecimentos anteriores. Evitar hipótese ou generalizações não baseadas nos resultados do trabalho. e) *Conclusões* - Devem ser fundamentadas no texto.

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, que foi atualizado em outubro de 2004 e está disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

Para apresentação de ensaios clínicos randomizados, recomenda-se que o trabalho esteja em conformidade com o CONSORT guidelines (Begg C, Cho N, Eastwood S et al. Improving the quality of reporting of randomized clinical trials: the CONSORT statement. JAMA 1996;276:637-9).

Uma lista de verificação está disponível no website do JAMA: <http://jama.ama-assn.org>.

PROCESSO DE JULGAMENTO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos à Revista, que atenderem às "instruções aos autores" e que se coadunem com a sua política editorial são encaminhados a 4 membros do conselho editorial, que considerarão o mérito científico da contribuição. Os manuscritos são encaminhados aos relatores previamente selecionados aleatoriamente pelos Editores.

O anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento. A decisão sobre aceitação é tomada pelos Editores, após avaliação de 4 membros do conselho editorial e, tendo sua publicação recomendada por pelo menos 3/4 dos mesmos. Cópias dos pareceres poderão ser encaminhados aos autores e relatores, estes por sistema de troca entre eles.

Manuscritos recusados - Manuscritos não aceitos não serão devolvidos, a menos que sejam solicitados pelos respectivos autores. Manuscritos recusados, mas com a possibilidade de reformulação, poderão retornar como novo trabalho, iniciando outro processo de julgamento.

Manuscritos aceitos - Manuscritos aceitos ou aceitos sob condição poderão retornar aos autores para aprovação de eventuais alterações no processo de editoração e normalização de acordo com estilo da Revista.

Aprovação para Publicação - Todos os artigos propostos à publicação serão previamente submetidos à apreciação de 4 membros do Conselho Editorial. Quando aceitos, estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações que não alterem o estilo do autor. Eventuais modificações na forma, estilo ou interpretação só ocorrerão após prévia consulta. Quando recusados, os artigos serão devolvidos com a justificativa do Editor Chefe. Os comentários dos Conselheiros, nestes casos, poderão ser enviados pelo Editor Chefe ou solicitados pelo Autor

Correção Final

Os Artigos para publicação serão encaminhados, em prova gráfica, ao autor para as correções cabíveis e devolução no menor prazo possível. Se houver atraso na devolução da prova, o Editor Chefe reserva-se o direito de publicar, independentemente da correção final.

A prova gráfica será enviada ao autor cujo endereço foi indicado para correspondência, ficando o mesmo responsável pela apreciação final da matéria, estando os demais de acordo com a publicação da mesma.

PREPARO DO MANUSCRITO

• **Página de Identificação:** Deve conter: a) Título do artigo, em português, que deverá ser conciso, porém informativo; b) nome completo de cada autor e afiliação institucional; c) nome do departamento e Instituição aos quais o trabalho deve ser atribuído; d) nome, endereço, fax e e-mail do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência, e) fontes de auxílio à pesquisa, f) potenciais conflitos de interesse.

• **Resumo e descritores:** A segunda página deve conter o resumo, em português e inglês, de não mais que 200 palavras para artigos originais, de revisão, comunicação breves e artigos de atualização. Para os artigos originais, de revisão e comunicações breves deve ser estruturado, destacando os objetivos do estudo, métodos, principais resultados apresentando dados significativos e as conclusões. Para as atualizações, o resumo não necessita ser estruturado, porém deve conter as informações importantes para reconhecimento do valor do trabalho. Abaixo do resumo, especificar 5 descritores que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>

• **Texto** : Deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Em todas as categorias a citação dos autores no texto deverá ser numérica e sequencial, utilizando algarismos arábicos entre parênteses e sobrescritos, evitando indicar o nome dos autores.

Citações no texto e referências citadas em legendas de tabelas e figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos (números índices). Deve-se incluir apenas o número da referência, sem outras informações.

Instruções aos Autores - continuação

• **Tabelas:** Cada tabela deve ser enviada em folha separada. As tabelas devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, sem duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser auto-explicativas. Tabelas provenientes de outras fontes devem citar as referências originais no rodapé.

• **Figuras e gráficos:** As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente.

Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução. As legendas para as figuras deverão constar em página separada. Fotocópias não serão aceitas. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos à publicação

• **Análise estatística:** Os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (ex. $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) devem ser mencionados.

• **Abreviações:** As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.

• **Nome de medicamentos:** Deve-se usar o nome genérico.

• **Agradecimentos:** Devem incluir as colaborações de pessoas, grupos ou instituições que merecem reconhecimento, mas que não tem justificadas suas incluídas como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc.

• **Referências:** Devem ser numeradas consecutivamente na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com números arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado "Vancouver Style", conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas citados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o modelo dos exemplos abaixo.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis.

Acima de seis, cite os seis primeiros, seguidos da expressão *et al.*

Artigos de periódicos

Ex.: Periódico

Regadas F S P - Tratamento cirúrgico do prolapso retal completo em adulto masculino jovem. **Rev Bras Coloproct** 1998; 4(4): p 213-217

Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S. Afr Med J* 1994; 84 (1):15.

Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St Louis (MO): Washington Univ.; 1995

Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet] 1995 Jan-Marc [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [about 24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Outros tipos de referência deverão seguir o documento International Committee of Medical Journal Editors (Grupo de Vancouver), disponível na Internet no site www.icmje.or, October 2004.

4. NORMAS PARA ENVIOS DOS ORIGINAIS

Os artigos deverão ser entregues em disquete ou CD-Room, no programa word acompanhado de 2 cópias de impressão em papel. "4.2. Datilografia" Os originais devem ser datilografados em duas vias, com espaço duplo, em uma só face, com laudas contendo de 20 a 25 linhas, devidamente numeradas e rubricadas pelo autor principal, sendo-nos enviados através de correspondência, na qual constará além do título completo do trabalho, autorização para sua publicação neste periódico, para o endereço da SBPCP.

Submissões por e-mail (sbcp@sbcp.org.br) também são aceitas. Nesse caso, é imprescindível que a permissão para reprodução do material e as cartas com a aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos e aquela assinada por todos autores em que se afirme o ineditismo do trabalho sejam enviadas por fax à RBCP (fax número: 21 2220-5803).

5. REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA

Reserva-se todos os direitos, inclusive de tradução, em todos os países signatários da Convenção Pan- Americana e da Convenção Internacional sobre Direitos Autorais.

6. A reprodução total ou parcial dos trabalhos em outros periódicos - com menção obrigatória da fonte dependerá de autorização da Revista.

7. Para fins comerciais, é proibida a tradução e reprodução parcial ou total dos trabalhos publicados nesta revista.

8. A REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA não aceita matéria paga em seu espaço redatorial, nem paga qualquer valor, em espécie ou outros, aos autores dos trabalhos publicados em suas páginas.

9. A Revista se reserva o direito de não aceitar os originais que não consideram apropriados (apresentação, datilografia, número de cópias, itens abrangidos, etc.), assim como propor modificações, de acordo com as apreciações dos Consultores e Conselho Editorial.

10. A redação, quando o caso, adaptará automaticamente todos os trabalhos aceitos para publicação às presentes normas.

11. Nome abreviado para citação: **Rev Bras ColoProct.**

ABRIL / JUNHO 2010

ARTIGOS ORIGINAIS

Análise do Número de Linfonodos em Espécimes de Ressecções Colorretais por Neoplasia entre a Cirurgia Aberta e Videolaparoscópica

Comparison of the Number of Retrieved Lymph Nodes in Colorectal Cancer Resection Specimens Between Conventional and Laparoscopic Surgery

PAULO GUSTAVO KOTZE¹; CRISTIANO DENONI FREITAS²; ILÁRIO FROEHNER JUNIOR²;
JULIANA STRADIOTTO STECKERT³; ELISSA ISHIE⁴; ÁLVARO STECKERT FILHO⁴; JULIANA FERREIRA MARTINS⁵;
ERON FÁBIO MIRANDA⁵

¹ Chefe do Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário Cajuru (SeCoHUC – PUCPR); ² Médicos residentes do SeCoHUC – PUCPR; ³ Ex-médica residente do SeCoHUC – PUCPR, médica do serviço de Coloproctologia do Hospital Florianópolis – SC; ⁴ Acadêmicos de medicina, ex-estagiários do SeCoHUC – PUCPR; ⁵ Membros do Staff do SeCoHUC – PUCPR.

KOTZE PG; FREITAS CD; FROEHNER JUNIOR I; STECKERT JS; ISHIE E; STECKERT FILHO A; MARTINS JF; MIRANDA EF. Análise do Número de Linfonodos em Espécimes de Ressecções Colorretais por Neoplasia entre a Cirurgia Aberta e Videolaparoscópica. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 119-127.

RESUMO: Introdução: o estadiamento patológico com a análise do número de linfonodos dissecados é fator importante na determinação da segurança oncológica das ressecções por câncer colorretal, independentemente da via de acesso. Em fase inicial de curva de aprendizado em laparoscopia colorretal, a equivalência entre a cirurgia convencional e laparoscópica pode ser comprometida. O objetivo do presente estudo foi analisar o número de linfonodos dissecados em espécimes de ressecções por câncer colorretal pela via convencional e laparoscópica, e verificar a equivalência oncológica entre ambas. Método: estudo retrospectivo de uma série de casos de pacientes submetidos a ressecções por câncer colorretal por via convencional e laparoscópica. Variáveis analisadas: idade, sexo, via de acesso, tipo de procedimento, estadiamento de Dukes e número de linfonodos dissecados nas peças. Análise estatística pelo método de Mann-Whitney. Resultados: 50 pacientes foram analisados (33 operados por via convencional, 17 por via laparoscópica). Houve maior número de colectomias direitas e retossigmoidectomias altas nos dois grupos. O número médio de linfonodos dissecados foi de 10,35 no grupo laparoscópico e de 10,15 no grupo de acesso convencional ($p=0,859$). Conclusões: não houve diferença estatística entre o número médio de linfonodos dissecados entre os espécimes ressecados por via convencional e laparoscópica, numa fase inicial de curva de aprendizado.

Descritores: Neoplasias Colorretais; Linfonodos; Cirurgia Colorretal; Laparoscopia.

Trabalho realizado no Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário Cajuru (SeCoHUC) – PUCPR - Curitiba - PR - Brasil.

Recebido em 22/02/2010

Aceito para publicação em 26/03/2010

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é a terceira causa mais comum de neoplasias no mundo em ambos os sexos, além do segundo tumor mais frequente em países desenvolvidos¹. Cerca de 9,4% de todas as neoplasias, o que corresponde a um milhão de casos novos por ano, são do cólon e reto. Nos Estados Unidos, estima-se que sejam diagnosticados 146.970 casos novos por ano, e que em 2009 ocorreram 49.920 óbitos relacionados à doença². Já no Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o CCR é o quarto tumor em incidência, com uma estimativa de 28.110 mil novos casos para 2010¹.

A principal forma de tratamento é a ressecção cirúrgica do tumor. O prognóstico tem melhorado muito nas últimas duas décadas, devido ao diagnóstico mais precoce, avanços na radioterapia e quimioterapia e à introdução de melhorias técnicas, como a excisão do total do mesorreto, nos casos de tumores do reto médio e distal³.

O estadiamento patológico representa o fator prognóstico mais importante para os pacientes com câncer colorretal. O Sistema Tumor-Nódulo-Metástase (TNM), definido pela *American Joint Committee on Cancer*, é o sistema de estadiamento mais descrito nos estudos⁴. Outros tipos de classificação, como o consagrado sistema de Dukes, também podem ser utilizados. Um dos fatores prognósticos mais importantes é o acometimento linfonodal dos tumores. Linfonodos acometidos determinam a necessidade de quimioterapia adjuvante^{5,6}, o que salienta a importância de uma linfadenectomia bem executada pelo cirurgião e a análise acurada da peça pelo patologista, para o desfecho terapêutico otimizado.

Até a década de 90, a cirurgia convencional aberta era a única opção de tratamento cirúrgico para o CCR. Este tipo de via de acesso requer grandes incisões, apresenta grande agressividade cirúrgica, além de períodos longos de hospitalização. A cirurgia laparoscópica trouxe grande progresso no tratamento de muitas doenças do sistema digestório⁷. A primeira ressecção colorretal por acesso laparoscópico para CCR foi realizada por Jacobs em 1990⁸. Trata-se de via de acesso menos invasiva, que apresenta menor dor pós-operatória, redução na permanência hospitalar e retorno precoce às atividades pessoais⁹.

O uso da videolaparoscopia no tratamento curativo do CCR encontrou muita resistência e preocu-

pação em relação ao princípios oncológicos de ressecção dos tumores, tais como: recorrência local e na cicatriz cirúrgica (principalmente no local dos portais¹⁰), metástases à distância e sobrevida a longo prazo. Em certa época, limitou-se a cirurgia minimamente invasiva para tratamento do CCR a estudos controlados randomizados.

Quatro grandes estudos multicêntricos compararam os desfechos do acesso laparoscópico em relação ao acesso convencional na recorrência e sobrevida do câncer de cólon – Barcelona¹¹, *Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (COST)*¹², *Conventional versus Laparoscopic-Assisted Surgery in Colorectal Cancer (CLASICC)*¹³ e *Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection (COLOR)*¹⁴. Estes trabalhos concluíram que há exequibilidade técnica da videocirurgia colorretal em obediência aos princípios da cirurgia oncológica, sem diferença em relação à cirurgia convencional. Estes estudos mostraram que a extensão da linfadenectomia, a morbimortalidade e as margens de ressecção foram semelhantes entre as vias de acesso laparoscópica e convencional. Da mesma forma, não houve diferenças na sobrevida global e na taxa de recorrência após seguimento médio de três a cinco anos.

Para o câncer do reto, sabe-se que a laparoscopia é um acesso tecnicamente possível e seguro, além de oferecer resultados a longo prazo comparáveis ao acesso convencional¹⁵. Em termos oncológicos, a ressecção total do mesorreto, a linfadenectomia e a apropriada margem distal podem ser alcançadas pela abordagem videolaparoscópica, após adequada curva de aprendizado¹⁶. No entanto, o estudo randomizado COLOR II¹⁷ está ainda em andamento para comprovar tais desfechos.

A conquista desta equivalência entre as vias de acesso, com relação aos fundamentos oncológicos, requer alto grau de constância, destreza e habilidades técnicas pelo cirurgião. O alcance destas metas necessita de um período de treinamento inicial a fim da proficiência nestes complexos procedimentos¹⁸. A *American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)* aprovou a realização de procedimentos laparoscópicos para neoplasias colorretais com intenção curativa, desde que haja treinamento prévio em simuladores e cursos específicos. Dados do estudo COST¹² sugerem que há restrita recomendação de que pelo menos 20 ressecções colorretais laparoscópicas em doenças benignas tenham sido realizadas pelo ci-

rurgião antes da realização da colectomia oncológica por vídeo.

Ao realizar-se a videolaparoscopia, o cirurgião eventualmente se depara com certa dificuldade de se definir o estadiamento intra-operatório. Isto ocorre porque não se pode palpar o mesocólon, na investigação de metástases de linfonodos, nem estimar sua distribuição, mesmo com boa visibilidade¹⁹. Além disso, a presença de linfonodos comprometidos justifica a indicação de terapia adjuvante, que pode determinar uma sobrevida maior. Assim, a pesquisa destes parâmetros é considerada como procedimento de maior relevância na análise histológica de espécimes operatórios em pacientes submetidos ao tratamento do CCR²⁰.

O número mínimo de linfonodos dissecados nos espécimes ressecados de CCR, aceito pela literatura como adequado padrão oncológico, é de 12^{5,6,21}. Trata-se de um número que determina uma ressecção aceita como ampla e com linfadenectomia segura. Entretanto, há diversidade sobre este conceito entre grandes centros de pesquisa no tema.

Diante deste cenário, de antigas incertezas sobre a ressecção do CCR por meio da videolaparoscopia e da importância da pesquisa de linfonodos comprometidos como fator prognóstico, justifica-se a necessidade de mais estudos sobre o tema. Esta necessidade ocorre principalmente no nosso meio, um hospital universitário com programa de residência médica em coloproctologia, para se avaliar a performance das ressecções laparoscópicas para CCR realizadas no serviço, em fase inicial de curva de aprendizado.

O objetivo principal deste estudo foi confrontar a via laparoscópica com a via convencional, em relação ao número de linfonodos dissecados encontrados nos espécimes ressecados por CCR em um serviço universitário de coloproctologia, em sua curva inicial de aprendizado. Desta forma, verificar se há equivalência em relação a esta variável entre as duas vias de acesso. Os objetivos secundários foram avaliar dados demográficos dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para CCR pelas duas técnicas, além de avaliar os tipos de ressecções quanto à topografia da lesão, e o estadiamento dos tumores ressecados pelas duas vias.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado previamente pelo Comitê de Ética e Pesquisas em seres humanos da

PUCPR (CEP - PUCPR), sob o número 5087/2009. Trata-se de um estudo retrospectivo, analítico e transversal, de uma série de casos. A população estudada foi constituída por pacientes do Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário Cajuru (SeCoHUC – PUCPR), que foram submetidos ao tratamento cirúrgico do CCR por meio de cirurgia convencional e videolaparoscópica. A coleta de dados foi feita através do acesso aos registros médicos (prontuários) dos pacientes, registrando-se vários dados e preenchimento de protocolo específico, baseado na análise do laudo anátomo-patológico dos espécimes ressecados.

As variáveis analisadas foram: idade, sexo, localização do tumor, tipo de procedimento (em relação à topografia), via de acesso, estadiamento de Dukes e número de linfonodos dissecados nas peças. O estadiamento de Dukes foi escolhido por ser definido como mais fidedigno na análise dos laudos anátomo-patológicos dos espécimes.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes operados no referido serviço entre janeiro de 2007 e maio de 2009, para ressecção de CCR, tanto pela via convencional como pela via laparoscópica. Foram excluídos os pacientes que tiveram irressecabilidade, e os que sofreram operações paliativas (operações de *bypass*, ou estomas de desvio, por exemplo).

Todos os dados foram coletados por um pesquisador, sendo compilados em tabelas para posteriores análises e avaliações. Todos os pacientes foram operados pela mesma equipe cirúrgica, independentemente da via de acesso realizada para a ressecção (convencional ou laparoscópica).

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo de cirurgia convencional (grupo controle) e de cirurgia laparoscópica (grupo de estudo). Os grupos foram comparados em relação às variáveis estudadas, e a hipótese principal testada é a de equivalência no número de linfonodos nos espécimes ressecados pelas duas vias de acesso. Através desta hipótese, pretendeu-se saber se as operações foram realizadas com os mesmos princípios oncológicos, por via convencional ou laparoscópica.

Os valores encontrados foram armazenados em um banco de dados no programa EPIDATA. A análise estatística foi feita pelo programa SPSS versão 17.0, baseada no método de Mann-Whitney com $p < 0,05$ com intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Foram estudados no período 50 pacientes submetidos a ressecções por CCR, sendo 33 (66%) pela via convencional e 17 (34%) pela via laparoscópica. A média de idade para a via aberta foi 62,84 (47-90) anos e para a via laparoscópica foi de 52,23 (33-86) anos. A distribuição destes pacientes por idade em relação à via de acesso está demonstrada na figura 1.

Em relação ao sexo, do total de 50 pacientes, 25 eram homens e 25 mulheres. A figura 2 ilustra a distribuição quanto ao sexo e as vias de acesso realizadas, com predominância de homens na via de acesso convencional e de mulheres na via laparoscópica.

Em relação ao estadiamento das peças cirúrgicas ressecadas entre as duas vias de acesso, os achados encontram-se descritos na figura 3. Houve 8 pacientes com estadiamento de Dukes A, 20 com Dukes B e 22 com Dukes C.

Ao se classificar os procedimentos cirúrgicos realizados, observou-se 15 colectomias direitas, 22 retossigmoidectomias com anastomoses altas, 4 retossigmoidectomias com anastomoses baixas e 9 amputações abdômino-perineais do reto. Estes achados em relação às vias de acesso realizadas estão ilustrados na figura 4. Não houve diferença entre os grupos em relação a colectomias direitas e retossigmoidectomias altas. O número de amputações do reto e de retossigmoidectomias com anastomoses baixas analisado foi muito pequeno, o que não permitiu uma análise adequada.

O número médio de linfonodos encontrados foi de 10,35 (mínimo de 1 e máximo de 23) na via laparoscópica e 10,15 (mínimo de 1 e máximo de 22) na via aberta, sem significância estatística ($p=0,859$) (figura 5). Não houve, portanto, diferença estatística entre o número de linfonodos dissecados nos espécimes de ressecções colorretais entre as duas vias, o que comprovou a hipótese do estudo. Pode-se afirmar que no início da curva de aprendizado do serviço, as operações foram igualmente realizadas do ponto de vista oncológico, apenas com a diferença da via de acesso.

DISCUSSÃO

No início da década de 90 a primeira ressecção de CCR por videolaparoscopia foi realizada⁸. Houve rápida evolução desta via de acesso, e os conheci-

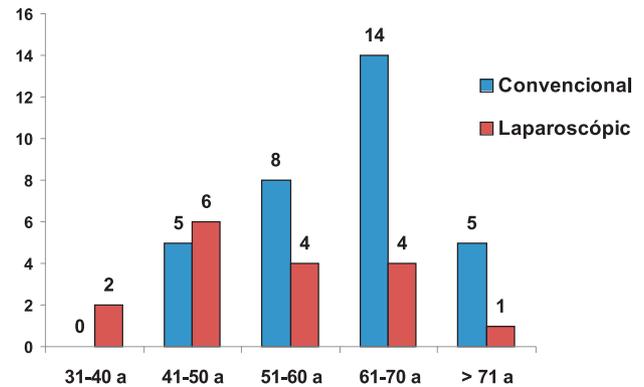


Figura 1 - Distribuição das ressecções colorretais por neoplasia quanto à idade.

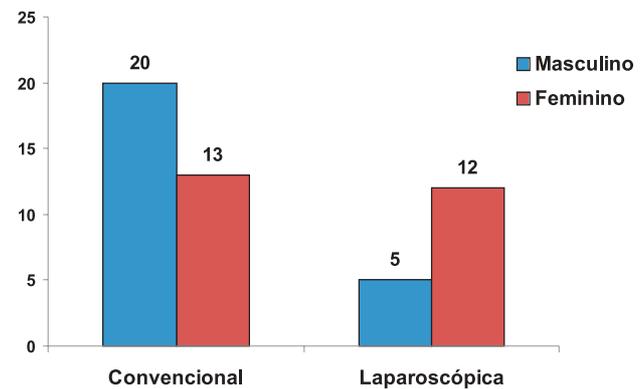


Figura 2 - Distribuição da via de acesso das ressecções em relação ao sexo.

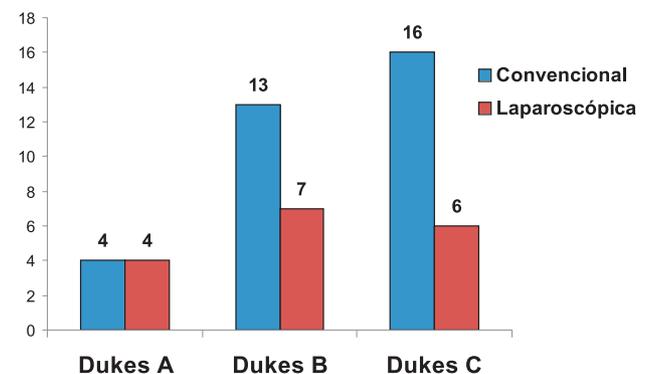


Figura 3 - Estadiamento de Dukes em relação à via de acesso cirúrgico.

tos sobre as ressecções colorretais laparoscópicas foram espalhados em nível exponencial. Desde então, alguns trabalhos randomizados com nível de evidência A foram publicados. Estes estudos comprovaram a equivalência oncológica desta via de acesso com a ci-

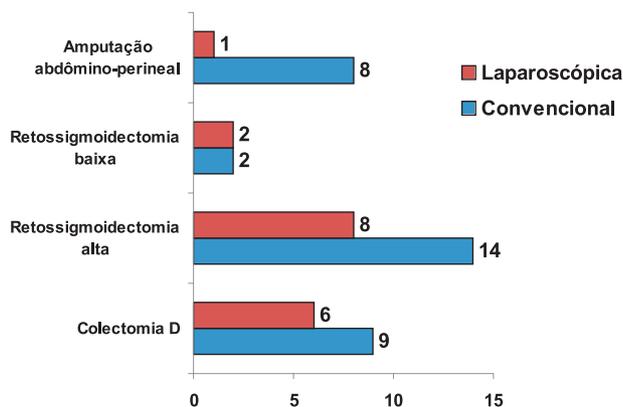


Figura 4 - Distribuição dos tipos de ressecção cirúrgica quanto à topografia dos tumores em relação às vias de acesso.

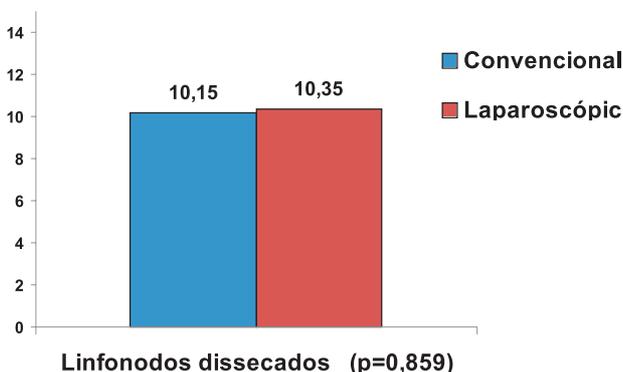


Figura 5 - Número médio de linfonodos dissecados entre as vias de acesso, análise estatística pelo método de Mann-Whitney.

rurgia convencional, além dos benefícios do pós-operatório a curto e longo prazo¹⁰⁻¹³.

Os princípios oncológicos da ressecção do CCR foram descritos por muitos autores. A ligadura dos vasos mesocólicos nas suas raízes, correspondentes ao local do tumor, definindo-se uma linfadenectomia ampla em toda a topografia da lesão, é um princípio básico em cirurgia oncológica, e deve ser sempre seguido no tratamento do CCR, independentemente de sua via de acesso. Na curva inicial de aprendizado em ressecções colorretais por videolaparoscopia, alguns trabalhos demonstraram que o tratamento das neoplasias deveria ser precedido por uma experiência prévia no tratamento de doenças benignas, como diverticulite e adenomas colorretais, por exemplo.

Presume-se que uma ressecção por CCR por laparoscopia seja bem realizada, do ponto de vista oncológico, se a linfadenectomia for bem realizada,

entre outros princípios técnicos. Portanto, este trabalho procurou analisar se a linfadenectomia realizada por laparoscopia foi equivalente à por via convencional, em uma curva inicial de aprendizado, num serviço universitário de ensino em coloproctologia.

Nesta casuística, poucas diferenças entre os grupos estudados (cirurgia convencional e videolaparoscópica) foram observadas. O número de pacientes submetidos a ressecções convencionais foi maior do que por videolaparoscopia (33 vs. 17 pacientes). Uma justificativa para este fato baseia-se na seleção de pacientes portadores de CCR para a técnica laparoscópica, uma vez que se tratava de um início de curva de aprendizado. Com isso, tumores maiores, pacientes obesos e portadores de qualquer fator que levasse à maior dificuldade técnica (comorbidades, por exemplo), eram direcionados para cirurgia convencional. No entanto, presume-se que no decorrer dos anos, esta relação será invertida, visto que depois de certa experiência adquirida, todos os pacientes com CCR serão abordados por videolaparoscopia, exceto tumores T4, pacientes com contra-indicações ao pneumoperitônio ou portadores de outras comorbidades que contraindiquem esta via de acesso.

A média de idade encontrada neste estudo foi maior no grupo da cirurgia convencional (62,84 anos) em comparação ao grupo da cirurgia laparoscópica (52,23 anos). Este achado é diferente do que o encontrado nas maiores séries da literatura, que mostram médias de idade semelhantes¹⁰⁻¹³. O número ainda limitado de pacientes desta casuística, associado ao fato de se tratar de um estudo retrospectivo em início da curva de aprendizado, são fatores que refletem a seleção criteriosa dos pacientes mais jovens para ressecção laparoscópica, visto que estes toleram maior tempo de pneumoperitônio sem efeitos hemodinâmicos adversos, além de apresentarem menores comorbidades clínicas.

O estadiamento analisado neste estudo foi o de Dukes, e não o TNM. A justificativa para este fato baseia-se na metodologia de análise do laudo da patologia dos espécimes de ressecção colorretal. Como não se analisou detalhadamente os prontuários completos dos pacientes (exames de tomografia, entre outros), a análise retrospectiva de metástases a distância poderia ser prejudicada no exame do laudo das peças isoladamente. Ao se comparar as duas técnicas, não se encontrou diferenças no número de pacientes com tumores Dukes A (4 pacientes para cada via de acesso). Este fato pode ser justificado pelo encorajamento de

se operar tumores menores por videolaparoscopia. Já nos pacientes com tumores Dukes B e C, houve predomínio do número de casos na via convencional. Este predomínio foi mais intenso nos pacientes com tumores classificados como Dukes C, (16 pacientes operados por acesso convencional contra 6 por acesso laparoscópico). Estes pacientes geralmente apresentam tumores maiores, com maior acometimento linfonodal, e foram previamente selecionados para cirurgia aberta, para que na curva de aprendizado, não houvesse prejuízo oncológico na videocirurgia.

Dentre os procedimentos realizados, houve predomínio da colectomia direita (n=6) e da retossigmoidectomia com anastomose alta (n=8) nas ressecções laparoscópicas. Uma justificativa evidente para estes números é baseada na maior facilidade técnica destas operações, se comparadas às intervenções sobre o reto previamente irradiado (retossigmoidectomias com anastomoses baixas e amputações do reto). Os trabalhos randomizados igualmente demonstram que as operações sobre o reto são mais difíceis de serem realizadas do ponto de vista técnico, e devem ser realizadas após uma determinada curva de aprendizado. Esta casuística, portanto, seguiu estes princípios da literatura^{5,6,21}.

O principal objetivo deste estudo foi analisar a amostragem linfonodal encontrada nos espécimes cirúrgicos destes grupos. A média de linfonodos encontrada foi de 10,35 nos espécimes ressecados por via laparoscópica e 10,15 nos ressecados por via convencional, sem significância estatística ($p=0,859$). Não houve, portanto, diferença entre as duas vias de acesso, o que comprova a qualidade oncológica da laparoscopia no início desta curva de aprendizado.

Entretanto, a média de linfonodos dissecados do presente estudo é inferior ao número mínimo de 12 linfonodos preconizado pelas principais diretrizes oncológicas^{5,6,21}. Uma provável razão para estes achados pode ser explicada pela inclusão nesta casuística de alguns casos de ressecções de tumores do reto médio e distal, previamente irradiados. Alguns estudos evidenciam que a neoadjuvância realizada para estes tumores podem reduzir o número de linfonodos dissecados nas peças cirúrgicas. O tratamento pré-operatório pode ainda esterilizar linfonodos previamente acometidos²². Esta foi uma das grandes limitações do presente estudo, além da metodologia retrospectiva e amostragem pequena de pacientes: a análise conjunta de tumores cólicos e de tumores do reto.

Há estudos que evidenciam que a remoção de mais de 18 linfonodos correlaciona-se com uma melhor sobrevida^{23,24}. O assunto realmente é controverso, mas sabe-se que o real benefício da linfadenectomia, além do efeito terapêutico, é o estadiamento correto para que o paciente seja beneficiado pela quimioterapia adjuvante, o que apresenta verdadeiro impacto na sobrevida²⁵. Jacob e Salky mostraram ainda que a média de 10 linfonodos não afetou a sobrevida dos pacientes em 5 anos de sobrevida, comparando-se os grupos submetidos a colectomias abertas e laparoscópicas²⁶.

É importante salientar que o número de linfonodos identificados pelos patologistas nem sempre corresponde ao número de linfonodos dissecados pelo cirurgião. O estudo randomizado COLOR, por exemplo, apresentou a média de 10 linfonodos dissecados em ambos os grupos¹⁴. O estudo de Barcelona, registrou uma média de 11,1 linfonodos nos 2 grupos¹¹. O estudo COST¹² obteve média de 12 linfonodos nos 2 grupos e o estudo CLASSIC¹³ a média foi 13,5 para o grupo laparoscópico e 12 para o grupo convencional, mas sem significância estatística. Um comparativo entre os principais estudos que analisaram o número de linfonodos entre as duas vias de acesso com o presente estudo está ilustrado na tabela 1.

Vários fatores podem subestimar o estadiamento patológico das peças ressecadas. A minuciosidade e o método de detecção de linfonodos realizado pelo patologista são fatores cruciais. Na maioria dos trabalhos da literatura, e também no presente estudo, os patologistas não foram estimulados a fazer uma análise acurada das peças. Para se obter uma dissecação fidedigna, é necessário laboriosa tarefa de dissecação pelo método visual e tátil, inclusive dos pequenos linfonodos (menores que 5 mm de diâmetro), os quais podem ser frequentemente acometidos por metástases²⁷.

Alguns métodos podem ser utilizados para se otimizar a pesquisa por linfonodos nos espécimes de ressecções por CCR. Em nosso meio, o uso de solução reveladora de linfonodos no estadiamento do câncer colorretal foi descrito por Araújo *et al.* Estes autores, com o uso de solução reveladora no preparo das peças, conseguiram aumentar a média de linfonodos dissecados de 16,73 para 28,97 ($p < 0,001$), em comparação com as peças analisadas sem qualquer preparo, pelo mesmo grupo de patologistas²⁸.

Kerwel *et al.* demonstraram importante benefício em uma mais acurada análise do número de

Tabela 1 - Número de linfonodos dissecados nos principais estudos da literatura, em comparação com o presente trabalho.

Autor (ano)	Número de linfonodos dissecados	
	Convencional	Laparoscópica
Lacy et al. (Barcelona, 2002) ¹¹	11,1	11,1
Estudo COST, 2004 ¹²	12	12
Veldkamp et al.(COLOR, 2005) ¹⁴	10	10
Guillou et al. (CLASSIC, 2005) ¹³	13,5	12
Kotze et al. (2010) – presente estudo	10,15	10,35

linfonodos através da injeção de azul de metileno na raiz da artéria mesentérica inferior das peças cirúrgicas, após as ressecções, no câncer retal. Ao se comparar o grupo com corante injetado com o grupo sem corante, em um grupo total de 50 pacientes, o número de linfonodos no grupo corado foi de 30 +/- 13,5 contra 17 +/- 11 no grupo sem a injeção do azul de metileno ($p < 0,001$). Os autores concluíram que a injeção do corante ajuda na melhor acurácia de análise do número de linfonodos, facilitando o trabalho dos patologistas na busca por nódulos para serem analisados²⁹.

A ampla variação no número de linfonodos dissecados registrada na literatura, assim como a frequente média inferior ao número mínimo exigido pelas diretrizes oncológicas, favorecem uma maximização de esforços tanto na técnica cirúrgica adotada pelo cirurgião, quanto na análise refinada do espécime pelo patologista. Esta correta preocupação tem o intuito de se evitar o subestadiamento patológi-

co, com conseqüente melhora da sobrevida dos pacientes portadores de CCR.

CONCLUSÕES

Não houve diferença estatística entre o número de linfonodos analisados em espécimes de ressecções por câncer colorretal entre as vias convencional e laparoscópica. Estes achados permitem afirmar que na fase inicial da curva de aprendizado, houve equivalência oncológica entre os dois grupos.

O número médio de linfonodos nos dois grupos foi inferior ao preconizado pelas diretrizes, porém compatível com a maioria dos achados de séries de casos da literatura. Houve preponderância de colectomias direitas e retossigmoidectomias com anastomoses altas. Houve maior número de pacientes portadores de tumores avançados (Dukes B e C) no grupo de via de acesso convencional, na curva inicial de aprendizado.

ABSTRACT: Introduction: pathology staging with the analysis of the number of retrieved lymph nodes is an important factor in oncologic safety of colorectal cancer resections, in conventional and laparoscopic surgery. In the beginning of a learning curve in laparoscopy, equivalence between these two types of approaches can be compromised. The purpose of this study was to evaluate the number of retrieved lymph nodes in colorectal cancer resection specimens between conventional and laparoscopic surgery, and verify oncological equivalence between these techniques. **Method:** retrospective analysis of a case series of colorectal cancer specimens operated with conventional and laparoscopic surgery. Age, gender, type of operation, approach, staging and number of retrieved lymph nodes were analyzed. Statistical analysis with Mann-Whitney method was performed. **Results:** 50 patients were operated in the study period (33 with conventional and 17 with laparoscopic approach). Right hemicolectomy and high rectosigmoid resection were the most common procedures performed. The mean number of retrieved lymph nodes was 10,35 in the laparoscopy group and 10,15 in the conventional approach ($p=0,859$). **Conclusions:** there was no statistical difference between the number of retrieved lymph nodes in colorectal cancer resection specimens between laparoscopic and conventional approach, in the beginning of a learning curve in laparoscopy.

Key words: Colorectal Neoplasia; Lymph Nodes; Colorectal Surgery, Laparoscopy.

REFERÊNCIAS

1. Inca, Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer. [cited 2010 Jan 18]; Available from: http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5.
2. Surveillance epidemiology and end results (SEER). National Cancer Institute. 2010 [cited 2010 Jan 19]; Available from: <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
3. Boland CR, Sinicrope FA, Brenner DE, Carethers JM. Colorectal cancer prevention and treatment. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2 Suppl 1):S115-28.
4. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer*. 2000 Apr 1;88(7):1739-57.
5. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Sep;7(8):778-831.
6. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Sep;7(8):838-81.
7. Johnson A. Laparoscopic surgery. *Lancet*. 1997 Mar 1;349(9052):631-5.
8. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc*. 1991 Sep;1(3):144-50.
9. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Grande L, Fuster J, Tabet J, et al. Postoperative complications of laparoscopic-assisted colectomy. *Surg Endosc*. 1997 Feb;11(2):119-22.
10. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet*. 1994 Jul 2;344(8914):58.
11. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 29;359(9325):2224-9.
12. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer (COST Study). *N Engl J Med*. 2004 May 13;350(20):2050-9.
13. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1718-26.
14. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2005 Jul;6(7):477-84.
15. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2006 Mar;13(3):413-24.
16. Leroy J, Jamali F, Forbes L, Smith M, Rubino F, Mutter D, et al. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: long-term outcomes. *Surg Endosc*. 2004 Feb;18(2):281-9.
17. COLOR II: A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for rectal cancer. *Dan Med Bull*. 2009;56(2):89-91.
18. Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right-sided and left-sided resections. *Ann Surg*. 2005 Jul;242(1):83-91.
19. Habr-Gama A, Da Silva e Souza Jr A, Araujo S. Acesso videolaparoscópico no tratamento cirúrgico do câncer colorretal: análise crítica. *Rev Ass Med Brasil*. 1997;43(4):352-6.
20. Pinho M, Ferreira L, Kleinubing Júnior H, et al. Câncer colorretal: análise do valor prognóstico do número total de linfonodos identificados na peça de ressecção. *Rev Bras Coloproct*. 2004;24(2):126-30.
21. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 18;93(8):583-96.
22. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Rawet V, Pereira DD, Sousa AH, et al. Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: what does it mean? *Dis Colon Rectum*. 2008 Mar;51(3):277-83.
23. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg*. 2002 Apr;235(4):458-63.
24. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1;21(15):2912-9.
25. Polignano F, Henderson N, Alishahi SM, Zito A. Laparoscopic colectomy for cancer and adequate lymphadenectomy: association between survival and number of lymph nodes. *Surg Endosc*. 2006 Jun;20(6):996-7.
26. Jacob BP, Salky B. Laparoscopic colectomy for colon adenocarcinoma: an 11-year retrospective review with 5-year survival rates. *Surg Endosc*. 2005 May;19(5):643-9.
27. Herrera-Ornelas L, Justiniano J, Castillo N, Petrelli NJ, Stule JP, Mittelman A. Metastases in small lymph nodes from colon cancer. *Arch Surg*. 1987 Nov;122(11):1253-6.
28. Araujo S, Cabral M, Lacerda Filho A, Horta J, Luz M, Silva R. Impacto do Uso da Solução Reveladora de Linfonodos no Estadiamento do Câncer Colorretal. *Rev Bras Coloproct*. 2009;29(3):279-86.

29. Kerwel TG, Spatz J, Anthuber M, Wunsch K, Arnholdt H, Markl B. Injecting methylene blue into the inferior mesenteric artery assures an adequate lymph node harvest and eliminates pathologist variability in nodal staging for rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2009 May;52(5):935-41.

Endereço para correspondência:

PAULO GUSTAVO KOTZE

Rua Jaime Balão, 975 – ap. 106 – Hugo Lange
Curitiba – PR

CEP: 80040-340

Fone/FAX: (41) 3022-5500

E-mail: pgkotze@hotmail.com

Trombocitose como Fator Prognóstico no Câncer Colorretal

Trombocytosis as a Prognostic Factor in Colorectal Cancer

RENATO DE ARAÚJO BONARDI¹, KATIA GRACIOSA², EDUARDO FELIPPE MELCHIORETTO³, LIZANDRO FRAINER FURLANI², MARIA CRISTINA SARTOR⁴, ANTÔNIO BALDIN JR⁵

¹Prof. Adjunto Doutor do Depto. de Cirurgia e Chefe dos Serviços de Cirurgia Geral e Coloproctologia da UFPR; ²Médicos Residentes da Unidade de Coloproctologia do Hospital de Clínicas da UFPR; ³Médico Residente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Clínicas da UFPR; ⁴Doutora em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela USP e Médica da Unidade de Coloproctologia do Hospital de Clínicas da UFPR; ⁵Mestre em Microbiologia, Parasitologia e Patologia pela UFPR e Médico da Unidade de Coloproctologia da UFPR.

BONARDI RA; GRACIOSA K; MELCHIORETTO EF; FURLANI LF; SARTOR MC; BALDIN JR A. Trombocitose como Fator Prognóstico no Câncer Colorretal. *Rev bras Coloproct.* 2010;30(2): 128-133.

RESUMO: Objetivos - Investigar o significado prognóstico da trombocitose nos pacientes com câncer colorretal. Método - Trata-se de estudo retrospectivo, com análise de 243 prontuários de pacientes submetidos a operações por câncer colorretal. Foram comparados os dados do estadiamento, recidiva tumoral e óbitos por câncer com a ocorrência de trombocitose no pré-operatório. O grupo controle foi composto de 50 pacientes submetidos à herniorrafia. A média da contagem de plaquetas no pré-operatório destes pacientes foi utilizada para dividir os pacientes em dois grupos: grupo 1, pacientes com contagem de plaquetas abaixo dessa média e grupo 2, pacientes com contagem de plaquetas acima dessa média. Resultados - A média da contagem plaquetária foi 317000/fil entre os pacientes com câncer e de 267000 entre os pacientes do grupo controle. A prevalência da trombocitose no câncer colorretal foi 32,1%. Dentre os óbitos por câncer, 56,7% ocorreram em pacientes com trombocitose e 32% em pacientes com plaquetas normais (p=0,001). Utilizando a média do grupo controle, a diferença foi ainda mais significativa (p=0,0004). Quanto à recidiva tumoral, 40% dos pacientes do grupo 2 tiveram recidiva e 17,9% do grupo 1 (p=0,003). Com relação ao estadiamento T, no grupo 1, 14,1% eram T1 e 8,4% T4. No grupo 2, 2,2% eram T1 e 19,5% T4 (p=0,0005). Metástases à distância foram encontradas em 9,4% dos pacientes do grupo 1 contra 21,8% do grupo 2 (p=0,02). No que diz respeito ao estadiamento TNM, no grupo 1, 24,6% eram estadios 1 e 11% estadios 4. No grupo 2, 9,6% eram estadios 1 e 22,8% estadios 4 (p=0,02). Conclusão - A contagem de plaquetas no pré-operatório parece ser útil em identificar pacientes com prognóstico desfavorável.

Descritores: Trombocitose; câncer colorretal; prognóstico; plaquetas.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é a segunda causa de morte por câncer em todo mundo¹. Existem inúmeros fatores prognósticos, clínicos e patológicos, identificados até o momento. Dentre eles, os mais importantes são o envolvimento linfonodal e a presença de metástases à distância². Entretanto, a recidiva ocorre em cerca de 20 a 30% dos pacientes que não apresentam estes fatores no momento da cirurgia³. A identificação no pré-operatório de ou-

tros fatores associados a um risco aumentado de recorrência pode auxiliar no acompanhamento e tratamento desses pacientes⁴.

A associação de trombocitose com doenças malignas é conhecida há mais de 100 anos⁵. Aproximadamente um terço de todos os pacientes com câncer apresentam trombocitose no momento do diagnóstico, e 40% de todos os pacientes com trombocitose apresentam uma doença maligna⁶.

Recentemente, a trombocitose foi descrita em pacientes com câncer do pulmão, estômago, vias

Trabalho realizado no Serviço de Coloproctologia da Disciplina de Cirurgia Geral do Hospital de Clínicas da UFPR - Curitiba - PR - Brasil.

Recebido em 18/01/2010

Aceito para publicação em 27/04/2010

urinárias e ginecológicas⁷⁻¹². Entretanto, seu valor prognóstico ainda é controverso na literatura.

Existem vários estudos mostrando que a trombocitose é fator de mau prognóstico em vários tipos de câncer. Porém, dados mostrando seu impacto no câncer colorretal são escassos¹³.

Nesse estudo foi investigado a trombocitose no pré-operatório e seu significado no prognóstico de pacientes com câncer colorretal.

MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo, com análise de prontuários de 243 pacientes submetidos a operações por câncer colorretal no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2008.

Só foram incluídos no estudo pacientes que apresentassem adenocarcinoma colorretal comprovado através do anatomo-patológico, registro da contagem plaquetária pré-operatória e seguimento ambulatorial no HC-UFPR. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de doença inflamatória intestinal, por estes já apresentarem trombocitose devido à doença.

Foram comparados os dados do estadiamento, recidiva tumoral e óbitos por câncer com a ocorrência de trombocitose no pré-operatório. Foi considerado trombocitose a contagem plaquetária acima de 350.000/microlitro. Dezoito pacientes não apresentavam hemograma com o número absoluto de plaquetas e foram incluídos somente na análise qualitativa (com ou sem trombocitose).

Utilizou-se, na maioria das vezes, o anatomo-patológico. Nos casos em que não houve ressecção do tumor por completo foi considerado o estadiamento cirúrgico.

Foi selecionado um grupo controle, composto de 50 pacientes submetidos à herniorrafia no Serviço de Cirurgia Geral do HC-UFPR. Este grupo foi escolhido, pois faz parte da avaliação pré-operatória de rotina destas operações, a realização de hemograma completo com contagem plaquetária, não interferindo na rotina pré-estabelecida para que os dados necessários à pesquisa sejam obtidos.

A média da contagem de plaquetas no pré-operatório destes pacientes foi utilizada para dividir os pacientes com câncer colorretal em dois grupos:

- grupo 1 - pacientes com contagem de plaquetas abaixo dessa média;
- grupo 2 - pacientes com contagem de plaquetas acima dessa média.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa Epiinfo 6.0. Foi considerado estatisticamente significativo um $p < 0.05$.

RESULTADOS

Duzentos e quarenta e três pacientes com média de idade de 59 anos (variação de 25 a 99 anos) foram incluídos no estudo. Desses, 56,4% eram do sexo masculino e 43,6% do sexo feminino. O reto foi a localização mais comum dos tumores, perfazendo 51% dos casos. (Tabela 1)

A tabela 2 mostra os dados referentes ao estadiamento TNM. Vinte pacientes não apresentavam dados suficientes para o estadiamento completo. Dezesete por terem sido submetidos à ressecção local e 11 por apresentarem tumor irressecável, dentre estes 3 sem evidência de metástases à distância.

A média da contagem plaquetária foi 317.000/μl entre os pacientes com câncer e de 267.000/μl entre os pacientes do grupo controle. ($p = 0.006$) A prevalência da trombocitose no câncer colorretal foi 32,1%, sendo que 58,4% apresentavam um número de plaquetas acima da média do grupo controle.

Dentre os 108 óbitos ocorridos, 75 foram devido ao câncer. A prevalência de óbitos por câncer entre pacientes com trombocitose foi significativamente maior, de 56,7% contra somente 32% dentre os paci-

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes e localização do tumor.

	N	%
Sexo		
Masculino	137	56,4
Feminino	106	43,6
Localização do tumor		
Reto	124	51
Sigmóide	53	21,8
Cólon descendente	11	4,5
Cólon transversal	13	5,3
Cólon ascendente	25	10,3
Ceco	17	7

Tabela 2 – Estadiamento TNM.

	N	%
Tumor		
Tis	12	5
T1	15	6,3
T2	34	14,2
T3	141	59
T4	37	15,5
Invasão Linfonodal		
Ausente	127	59,1
Presente	88	40,9
Metástase		
Ausente	202	83,1
Presente	41	16,9
TNM		
0	1	0,4
I	33	14,7
II	81	36,3
III	67	30
IV	41	18,6

entes com contagem plaquetária normal. (Figura 1) Esta diferença foi ainda mais significativa quando se utilizou a média plaquetária dos controles, ou seja, entre o grupo 1 e 2. (Figura 2)

A média da contagem plaquetária foi de 356.729/µl entre os óbitos e de 289.680/µl entre os pacientes que não morreram (p = 0.0001).

Dentre os 170 pacientes com seguimento no hospital, cinquenta e três (30,4%) tiveram recidiva da doença. O local predominante foi o fígado em 39% dos casos, seguido da recidiva local em 26%.

A recidiva ocorreu com maior frequência dentre os pacientes com trombocitose. Desses, dezessete (36,2%) de um total de 47 tiveram recidiva da doença, contra 36 dos 126 pacientes com contagem de plaquetas normal (29,3%). Essa diferença não foi significativa com p 0,38. (Figura 3)

Já quando se utilizou a média do grupo controle, o grupo 2 apresentou 36 de 90 pacientes (40%) com recidiva tumoral, enquanto no grupo 1 isto ocorreu em apenas 12 de 67 (17,9%). Sendo esta diferença bastante significativa. (Figura 4)

A média da contagem de plaquetas entre aqueles que tiveram recidiva da doença foi de 322.313/ µl. No grupo que não apresentou recidiva esta média foi

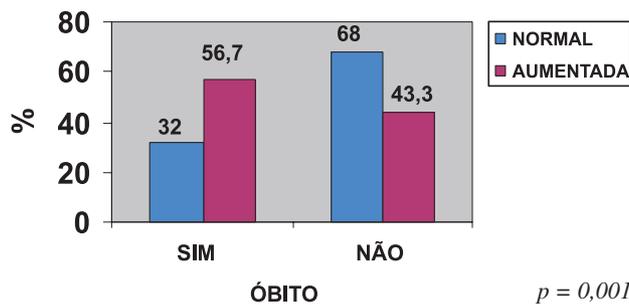


Figura 1 – Comparação entre a contagem plaquetária no pré-operatório e óbitos devido ao câncer. p = 0,001

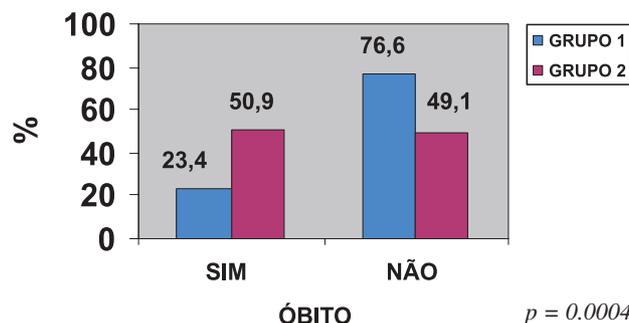


Figura 2 – Comparação entre os grupos 1 e 2 com relação aos óbitos devido ao câncer. p = 0.0004

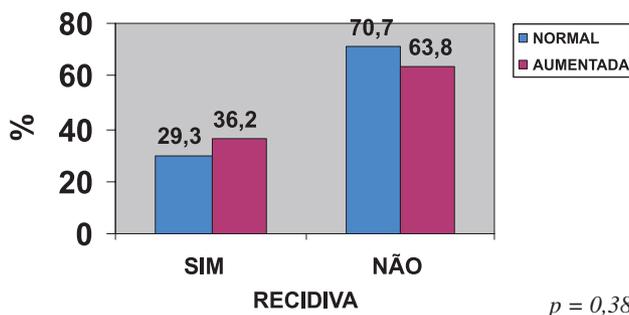


Figura 3 – Comparação entre a contagem plaquetária no pré-operatório e recidiva da doença. p = 0,38

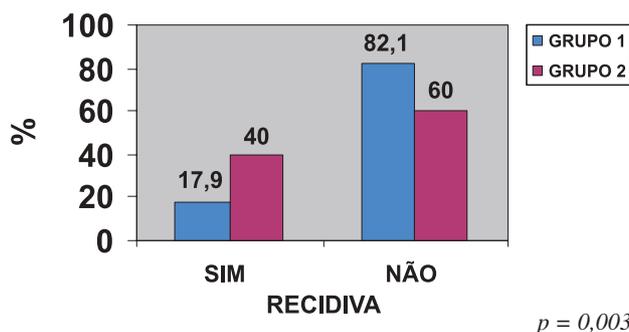


Figura 4 – Comparação entre os grupos 1 e 2 com relação à recidiva tumoral. p = 0,003

de 297.027/ l. Esta diferença também foi estatisticamente significativa com p de 0,02.

Quanto ao estadiamento TNM, houve um maior número de pacientes no grupo com trombocitose com estádios mais avançados, 18/74 (32,5%) apresentavam estádio IV, e apenas 7/74 (9,4%) estádio I. No grupo em que a contagem de plaquetas foi normal houve um predomínio dos estádios mais precoces, 23/149 (15,4%) estádio IV e 26/149 (17,5%) estádio I. Não houve diferença estatística como mostra a figura 5.

Já quando se comparou os grupos 1 e 2 houve diferença significativa como mostra a figura 6. No grupo 1, 18/73 (24,6%) eram estádio I e 8/73 (11%) estádio IV. No grupo II, 13/136 (9,6%) eram estádio I e 31/136 (22,8%) estádio IV.

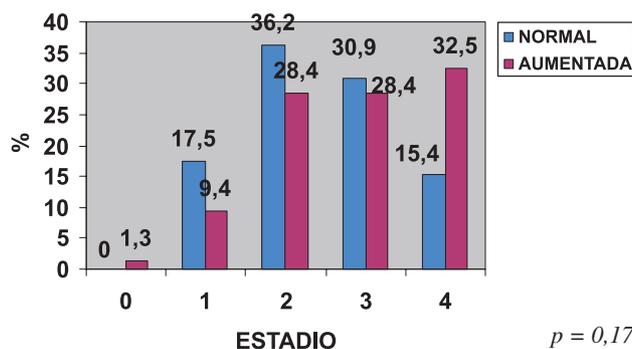
Na comparação das médias da contagem plaquetária em cada estádio houve diferença significativa. As médias foram maiores quanto maior foi o estádio do tumor.

Quanto à infiltração tumoral (T), também houve um maior número de pacientes do grupo que apresentaram contagem de plaquetas normal no estádio T1. Um total de 14/163 pacientes (8,6%) do grupo com estadiamento T1 e 13/163 (8%) com estadiamento T4. Já no grupo com plaquetas aumentadas, somente um paciente de um total de 76 (1,3%) apresentavam estadiamento T1 e 24/76 (31,6%) estádio T4. Essa diferença foi significativa com p de 0,00001. (Figura 7)

Quando se utilizou a média da contagem plaquetária dos controles, notou-se o mesmo padrão que também foi estatisticamente significante, ou seja, no grupo 1 houve uma predominância do estádio T1 e T2, doze de um total de 85 (14,1%) e 15/85 (17,6%) respectivamente. Já no grupo 2, houve predomínio dos pacientes com estádio T3 e T4, oitenta e oito pacientes de um total de 138 (63,8%) e 27/138 (19,5%) respectivamente. (Figura 8)

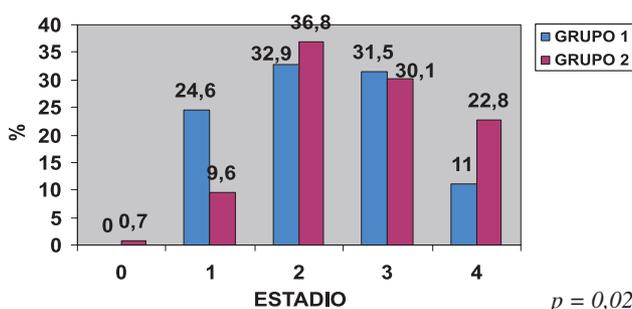
Comparando-se as médias plaquetária, os pacientes T1 apresentaram média de 241.400/íl, T2 de 278.161/íl, T3 de 315.157/íl e T4 de 411.719/íl. O valor de p foi de 0,00002.

Quanto à invasão linfonodal, no grupo sem trombocitose 87 pacientes de um total de 146 (59,6%) não apresentavam comprometimento de linfonodos (N0), em 28/146 (19,2%) havia envolvimento N1 e em 31/146 (21,2%) N2. No grupo com trombocitose em 40 de 69 pacientes (58%) não havia comprometimento dos linfonodos, em 16/69 (23,2%) havia envolvimento



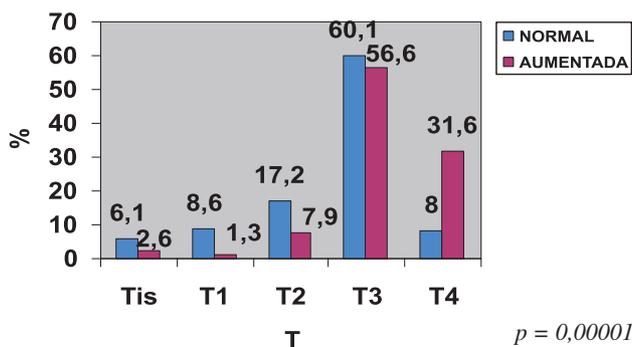
p = 0,17

Figura 5 – Comparação entre a contagem plaquetária no pré-operatório e estadiamento TNM.



p = 0,02

Figura 6 – Comparação entre os grupos 1 e 2 com relação ao estadiamento TNM.



p = 0,00001

Figura 7 – Comparação entre a contagem plaquetária no pré-operatório e infiltração tumoral (T).

N1 e em 13/69 (18,8%) N2. Não houve diferença estatística (p=0,77).

Quando se levou em conta a média dos controles, no grupo 1, 43 de 73 pacientes (59%) não tinham invasão de linfonodos, em 15/73 (20,5%) havia comprometimento N1 e em 15/73 (20,5%) N2. No grupo 2, 74 de 128 pacientes (57,8%) não tinham linfonodos comprometidos, 27/128 (21,1%) eram N1 e 27/128 (21,1%) eram N2. O valor de p foi de 0,98.

Também não houve diferença estatística entre as média dos três níveis de envolvimento linfonodal, que foram semelhantes ($p=0,47$).

A presença de metástases a distância foi encontrada em 23 de um total de 165 pacientes (13,9%) do grupo com plaquetas normais e em 18/78 pacientes (23,1%) do grupo com trombocitose conforme mostra a figura 9 ($p = 0,07$).

Já quando se utilizou a média do grupo controle, as metástases foram encontradas em 8/85 pacientes (9,4%) do grupo 1 e em 31/142 (21,8%) do grupo 2 conforme a figura 10 ($p = 0,02$).

As médias da contagem plaquetária foram significativamente maiores dentre os pacientes com metástases com p de 0,02. A média dos pacientes M0 foi de 307.330/ l e dos pacientes M1 foi de 368.162/ l.

DISCUSSÃO

Nesse estudo, a prevalência da trombocitose foi de 32% dentre os pacientes com câncer colorretal. Dado semelhante ao que foi constatado por *Constantini et al*¹³, que encontrou uma prevalência de 33%.

Houve uma associação significativa do número aumentado de plaquetas com óbitos por câncer, recidiva tumoral, infiltração tumoral, presença de metástases e estadiamentos mais avançados, principalmente quando se comparou ao grupo controle.

Isto já não foi evidenciado quando se comparou a presença de envolvimento linfonodal. Provavelmente devido às várias limitações deste estudo, principalmente o fato de ser retrospectivo e apresentar uma amostragem pequena, impedindo a análise isolada de cada uma das variáveis. Como a nossa amostra de pacientes foi pequena não foi possível avaliar separadamente o prognóstico dos pacientes com envolvimento linfonodal e trombocitose. Esses pacientes talvez apresentem um maior número de óbitos e recidivas do que aqueles com contagem plaquetária normal. *Kandemir et al*¹⁴ avaliou 198 pacientes com câncer colorretal, os quais não apresentavam envolvimento linfonodal, e encontrou uma prevalência de 12,1% de trombocitose e uma menor sobrevida dentre estes pacientes. Também constatou associação da trombocitose com tumores pouco diferenciados e infiltração tumoral.

*Cravioto et al*¹⁵ estudou 176 pacientes com câncer no reto e evidenciou um aumento do risco de

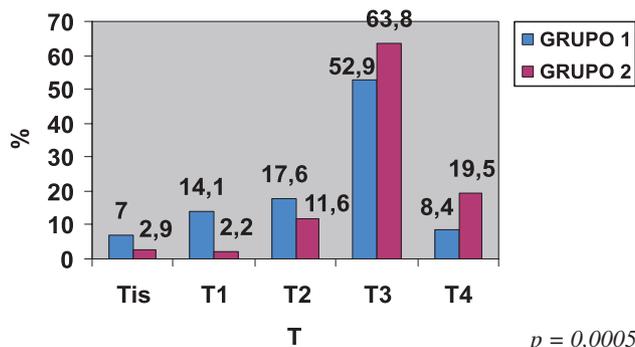


Figura 8 – Comparação entre os grupos 1 e 2 com relação à infiltração tumoral (T).

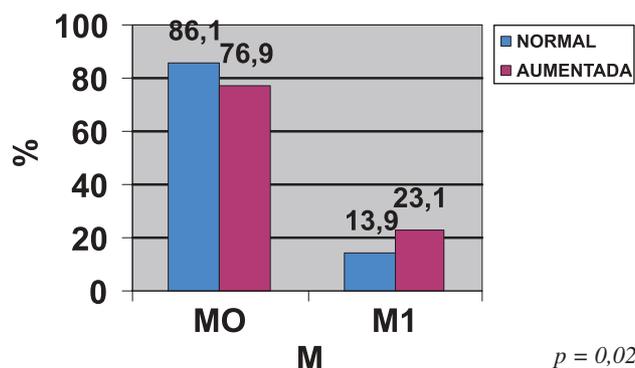


Figura 9 – Comparação entre a contagem plaquetária no pré-operatório e presença de metástases.

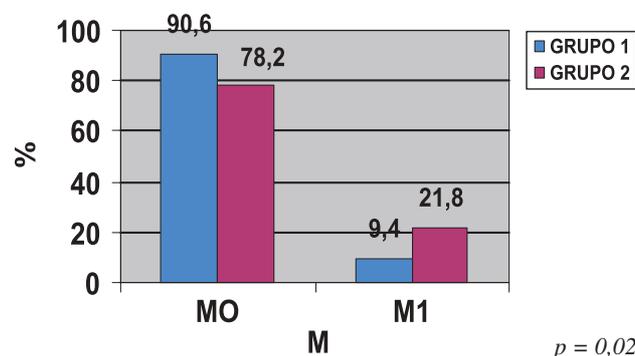


Figura 10 – Comparação entre os grupos 1 e 2 com relação presença de metástases à distância (M).

doença metastática entre pacientes com contagem de plaquetas aumentada. *Monreal et al*¹⁶ também encontrou uma menor sobrevida para paciente com trombocitose e câncer colorretal.

Embora o mecanismo específico pelo qual a trombocitose atua nas doenças malignas ainda seja desconhecido, existem várias hipóteses. Uma delas é a produção de citocinas pela medula óssea em respos-

ta ao crescimento tumoral. A interleucina-6 parece um potente estimulador da megacariocitopoiese¹⁷.

A trombocitose pode afetar a sobrevivência dos pacientes com câncer por afetar a invasão celular e as metástases. Há evidência de que as plaquetas protegem as células tumorais do sistema imune do hospedeiro¹⁸. As plaquetas também facilitam a adesão de células tumorais ao endotélio vascular devido a formação de um trombo tumoral e interação com proteínas plaquetárias¹⁹.

Após a adesão, as plaquetas podem promover a proliferação de células tumorais através da secreção de agentes como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). As plaquetas aderidas às células tumorais circulantes podem liberar VEGF nos pontos de adesão do endotélio, promovendo o aumento da permeabilidade vascular, contribuindo para o extravasamento de células tumorais e formação de metástases. VEGF é um dos mais potentes fatores

pró-angiogênicos, sua concentração é fator prognóstico em vários tipos de câncer. Pacientes com câncer apresentam concentrações altas de VEGF²⁰.

As plaquetas também apresentam outros fatores de crescimento vascular, como o fator de crescimento endotelial derivado de plaquetas e a trombospondina. Ambos também promovem a progressão tumoral e formação de metástases^{21,22}.

CONCLUSÃO

A contagem de plaquetas no pré-operatório parece ser útil em identificar pacientes com prognóstico desfavorável, principalmente devido ao maior número óbitos por câncer e recidivas observados. Esses pacientes também apresentam estádios mais avançados no momento do diagnóstico. Mas, estudos prospectivo e com maior número de pacientes ainda são necessários para comprovar esta associação.

ABSTRACT: Aims - To investigate the prognostic value of thrombocytosis in patients with colorectal cancer. Method - Charts of 243 patients with colorectal cancer that had undergone surgical treatment were retrospectively reviewed. Data on TNM staging, tumor recurrence and cancer death were compared with the occurrence of thrombocytosis before surgery. The control group was formed by fifty patients submitted to herniorrhaphy. Patients were divided into two groups on the basis of mean platelet count of control group: group 1, patients with platelet count below that mean and group 2, patients with platelet count above that level. Results - The mean platelet count was 317000/μl among cancer patients and 267000/μl in the control patients. Prevalence of thrombocytosis in patients with colorectal cancer was 32,1%. The cancer death rate was 56,7% in patients with thrombocytosis and 32% in patients with normal platelet count (p=0,001). When the platelet count mean of control group was used, the difference was significantly greater (p=0004). Tumor recurrence occurred in 40% of group 2 patients and in 17,9% of group 1 patients (p=0,003). Regarding T staging, on group 1, 14,1% of patients were T1 and 8,4% were T4. On group 2, 2,2% were T1 and 19,5% were T4 (p=0,0005). Distant metastasis were found in 9,4% patients of group 1 and 21,8% of group 2 (p=0,02). Considering TNM staging, group 1 had 24,6% of patients in stage 1 and 11% in stage 4. On group 2, 9,6% belonged to stage 1 and 22,8% to stage 4 (p=0,02). Conclusion - Preoperative platelet count seems to be a helpful indicator of patients with poor prognosis.

Key words: Thrombocytosis; colorectal cancer; prognosis; platelet.

REFERÊNCIAS

1. O'Brien MJ. Cancer of the colon and rectum: current concepts of aetiology and pathogenesis. *Ir J Med Sci* 1988;157:5-15.
2. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 41: 1033 – 1049.
3. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999; 353: 391 – 399.
4. Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, van de Velde CJ, Hermans J, van Krieken JHJM, Cornelisse CJ, et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 223 – 228.
5. Riess L. Zur pathologischen anatomie des blutes. *Arch Anat Physiol Wissensch Med* 1872; 39: 237 – 249.
6. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 1964; 114: 497 – 500.
7. Engan T, Hanisdal E. Blood Analysis as prognostic factors in primary lung cancer. *Acta Oncol* 1990; 29: 151-4.
8. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 1826-30.
9. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3): 287-291.

10. Symbas NP, Townsend MF, El GR, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000; 86: 203-7.
11. Rodriguez GC, Clarke PD, Soper JT, Berchuck A, Synan I, Dodge RK. The negative prognostic implications of thrombocytosis in women with stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 445-8.
12. Hernandez E, Donohue KA, Anderson LL, Heller PB, Stehman FB. The significance of thrombocytosis in patients with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:549-54.
13. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost* 1990; 64:501 – 505.
14. Kandemir EG, Mayadagli A, Karagoz B et al. Prognostic significance of thrombocytosis in node-negative colon cancer. *J Int Med Res* 2005; 33(2):228-35.
15. Cravioto A, Luna-Perez P, Rodriguez S, Gutierrez M, Labastida S. Thrombocytosis as a prognostic factor of survival in patients with rectal câncer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(2): S118.
16. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Pinol M, Julian JF, Broggi M, Escola D, et al. Platelet count and survival in patients with colorectal cancer – a preliminary study. *Thromb Haemost* 1998; 79: 916 – 918.
17. Lidor YJ, Xu FJ, Martinez MO, et al. Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 by human ovarian surface epithelial cells. *Exp Cell Res* 1993; 207: 332-9.
18. Nakazi H. Preoperative and postoperative cytokines in patients with cancer. *Cancer* 1992; 70: 709-13.
19. Kin YJ, Borsig L, Varki NM, Varki A. P-selectin deficiency attenuates tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9325-30.
20. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. Platelets and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 425-30.
21. Takebayashi R, Akiyama S, Akiba S, Yamada K, Miyedara K, Sumizawa T, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of an angiogenic factor, thymidine phosphorylase, in human colorectal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1110 – 1117.
22. Qian X, Tuszynski GP. Expression of thrombospondin-1 in cancer: a role in tumor progression. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 212: 199 – 207.

Endereço para correspondência:

RENATO DE ARAÚJO BONARDI
Rua Olavo Bilac, 680
CEP 80440-040 – Curitiba-PR
Fone: (41) 3244-8963 – (41) 3232-1262
Fax: (41) 3243-8827
E-mail: rbonardi@onda.com.br

Reindução da Remissão Clínica com Adalimumabe após Interrupção do Tratamento: Uma Alternativa no Manejo da Doença de Crohn

Re-Induction of Clinical Remission with Adalimumab after Interruption of Treatment: An Alternative Approach in Crohn's Disease Management

PAULO GUSTAVO KOTZE¹; IDBLAN CARVALHO DE ALBUQUERQUE²; LORETE MARIA DA SILVA KOTZE³; GALDINO JOSÉ SITONIO FORMIGA²

¹. Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário Cajuru (SeCoHUC – PUCPR); ². Serviço de Coloproctologia do Hospital Heliópolis – SP; ³. Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Cajuru – PUCPR.

KOTZE PG; ALBUQUERQUE IC; KOTZE LMS; FORMIGA GJS. Reindução da Remissão Clínica com Adalimumabe após Interrupção do Tratamento: Uma Alternativa no Manejo da Doença de Crohn. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 135-140.

RESUMO: **Introdução:** o Adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal totalmente humano, utilizado no tratamento da doença de Crohn (DC). Nos casos com necessidade de interrupção desta terapia, o resgate da resposta é controverso, e o papel da reindução da remissão com dose total de ataque pode ser uma alternativa nos casos graves da DC. Não há relatos desta forma de tratamento na literatura. O objetivo deste estudo foi relatar a experiência de dois pacientes tratados com reindução da remissão com ADA, após sua interrupção. **Método:** análise retrospectiva de dois casos submetidos a reindução em meio a uma coorte de 24 pacientes em uso de ADA para DC. **Resultados:** são descritos dois casos de pacientes jovens, em tratamento com ADA subcutâneo, que tiveram necessidade de interrupção da terapia (um por abscesso perineal extenso e outro por dificuldade de acesso ao fornecimento da medicação). Ambos foram tratados pela reindução com dose total de ataque do ADA, com bons resultados, sem efeitos adversos. **Conclusão:** não há na literatura estudos controlados que comparem a reindução com outras formas de resgate da terapia após a parada de qualquer agente anti-TNF. Experiências isoladas mostram bons resultados com esta alternativa terapêutica em casos graves e selecionados.

Descritores: Doença de Crohn; Terapia biológica; Adalimumabe; Fator de necrose tumoral Alfa; Reindução.

INTRODUÇÃO

A terapia biológica é um dos tratamentos mais utilizados no manejo terapêutico atual da doença de Crohn (DC). Desde a utilização do Infliximabe (IFX), primeiro agente biológico liberado para o tratamento da DC no final dos anos 90, consideráveis avanços foram atingidos ¹. Após mais de 10 anos de prática clínica com o IFX ², em 2007 foi liberado o uso do Adalimumabe (ADA) para a terapia da DC ^{3,4}.

O ADA é um anticorpo monoclonal totalmente humano, de uso subcutâneo, inibidor do fator de

necrose tumoral alfa (TNF-alfa) utilizado no tratamento da DC moderada a grave ³. Sua eficácia na indução e manutenção da remissão clínica foi documentada na literatura através de alguns estudos clínicos controlados ^{3,4}. Há trabalhos que demonstraram maior eficácia na utilização contínua do tratamento com medicamentos anti-TNF em relação ao seu uso episódico ⁵. Experiências de grandes centros mostram eficácia clínica sustentada por muitos anos, tanto com o IFX ⁶ como com o ADA ⁷. Eventualmente, tem-se a necessidade de interrupção do uso destas drogas por causas variadas. As alternativas de resgate da terapia, nestes ca-

Trabalho realizado nos Serviços de Coloproctologia do Hospital Universitário Cajuru (SeCoHUC – PUCPR – Curitiba - PR) e do Hospital Heliópolis - São Paulo – SP - Brasil.

Recebido em 26/03/2010

Aceito para publicação em 13/05/2010

tos, são controversas, e diversas opções tem sido descritas na literatura, como o aumento de doses e a diminuição dos intervalos de medicação, por exemplo ⁸.

Diferentemente do manejo da artrite reumatóide (AR), na DC há a necessidade de uma dose de ataque para melhores resultados clínicos, de acordo com os estudos controlados, tanto com o IFX como com o ADA ^{1,3}. Uma alternativa nas situações de interrupção do tratamento (por efeitos adversos, perda de resposta, ou outros fatores) seria a reindução da terapia com dose total de ataque, principalmente em casos graves da doença. Dados sobre esta estratégia são escassos na literatura.

O objetivo deste trabalho é apresentar a experiência de dois casos, em uma coorte de pacientes portadores de DC que utilizam o ADA, que foram manejados com a reindução da droga com dose total, após a suspensão do tratamento por motivos variados. Através destas descrições, pretende-se discutir a eficácia desta alternativa, já que não há relatos na literatura sobre o tema.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de dois casos, em uma coorte de portadores de DC que utilizam o ADA como forma principal de tratamento. A coleta de dados foi feita através do acesso aos registros médicos (prontuários) dos pacientes, registrando-se várias informações, com preenchimento de protocolo específico de portadores de DC em uso de terapia biológica. Todos os dados foram coletados por um pesquisador, sendo compilados para posteriores análises e avaliações.

RESULTADOS

Em uma coorte de 24 portadores de DC com utilização contínua de ADA, foram incluídos nesta análise dois pacientes que tiveram a utilização da medicação interrompida, por diferentes motivos. Os dois casos são apresentados a seguir.

Caso 1

Paciente masculino, 33 anos, portador de DC pancolônica e perianal há 12 anos. Após perda de resposta ao tratamento com IFX, iniciou há um ano terapia com ADA com boa resposta. Desenvolveu extenso abscesso perianal, na vigência da medicação (figura 1). Foi submetido a exame proctológico sob anestesia

com drenagem do abscesso, locação de sedenhos, terapia antimicrobiana e suspensão do ADA, devido a sepsse pélvica (figuras 2 e 3). Após quatro semanas da



Figura 1 - Extenso abscesso perianal durante o uso do ADA (caso 1).



Figura 2 - Detalhe do ato cirúrgico de drenagem do abscesso perianal extenso, com identificação das lojas e cateterização dos trajetos (caso 1).



Figura 3 - Aspecto pós-operatório imediato após drenagem das lojas de abscesso e locação de sedenhos nos trajetos fistulosos (caso 1).

suspensão do medicamento, apresentou grave crise de agudização, com aumento das provas de atividade inflamatória e diarreia. Realizou reindução com ADA 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e 40 mg a cada 2 semanas, seguida de curetagens das fístulas e retirada dos sedenhos, com excelente resposta clínica e tolerabilidade. Após cinco meses da reindução da remissão com dose de ataque, apresentou melhora significativa da região perianal e cicatrização das feridas cirúrgicas, encontrando-se assintomático e em tratamento de manutenção até os dias atuais (figura 4).

Caso 2

Paciente masculino, 29 anos, portador de DC há 23 anos. Há 13 anos submetido a colectomia total com ileostomia terminal, por pancolite de Crohn e intratabilidade clínica. Ao exame físico apresentava fístulas peri-ileostômicas com extenso processo inflamatório na pele peri-estomal (figuras 5 e 6). Queixava-se de dificuldades no manuseio de placas e bolsas na ileostomia, com dermatite secundária. Realizou 3 infusões de IFX, com reação alérgica infusional na terceira aplicação. Iniciou tratamento com ADA subcutâneo, mantido por três meses, com melhora dos sintomas. Interrompeu o tratamento por dificuldade de acesso ao medicamento, tanto pelo sistema público como pelo sistema privado de saúde. Houve reativação da doença, com grave crise de agudização após 45 dias, com significativo aumento da secreção das fístulas ao redor da ileostomia. Após regularização do fornecimento do ADA para o paciente, devido à gravidade do quadro, foi realizada a reindução da remissão clínica com 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e 40 mg a cada 2 semanas, com bom resultado. Foi submetido à cirurgia para mudança de sítio da ileostomia e ressecção do segmento distal da ileostomia prévia, por acometimento extenso da DC na pele ao redor do estoma (figuras 7 e 8). Após um ano de tratamento, o paciente encontrava-se assintomático, em esquema de manutenção, com cicatrização total das feridas (figura 9).

DISCUSSÃO

A eficácia e os significativos índices de sucesso no tratamento de portadores de DC com a terapia biológica são amplamente documentados na literatura^{1,3,4,9}. Dados demonstrando sua segurança, com índices de efeitos adversos semelhantes aos de pacientes em tratamento convencional (baseado somente com



Figura 4 - Aspecto da cicatrização após reindução do tratamento com ADA em dose de ataque. Fechamento da ferida e tecido de granulação (caso 1).



Figura 5 - Múltiplas fístulas para-ileostômicas na fossa ilíaca direita, após colectomia total e ileostomia terminal há 13 anos (caso 2).



Figura 6 - Detalhes do aspecto granulomatoso da DC no local da ileostomia e na pele peri-estomal (caso 2).



Figura 7 - Aspecto das peças da ressecção cirúrgica do íleo terminal e da ileostomia prévia, com comprovação histológica de DC na pele (caso 2).



Figura 8 - Aspecto do pós-operatório imediato, com ileostomia locada na fossa ilíaca esquerda, e curetagem dos trajetos das fístulas prévias (caso 2).



Figura 9 - Cicatrização total das feridas após um ano da reindução com ADA (caso 2).

imunossupressores) foram exaustivamente estudados^{2,5,10}. Estes aspectos são claros tanto na utilização do IFX quanto do ADA no manuseio desta difícil entidade.

Entretanto, mesmo com a crescente utilização destes medicamentos na prática clínica atual, há considerável parcela de pacientes que necessitam de interrupção no seu tratamento. As razões para esta interrupção são múltiplas. Efeitos adversos como infecções oportunistas, desmielinização do sistema nervoso central e periférico, além de reações alérgicas secundárias às aplicações dos medicamentos podem ocorrer com frequência variável⁷. Há contraindicação absoluta para o uso de medicamentos biológicos na vigência de qualquer infecção em tratamento, o que comprova a necessidade da interrupção dos mesmos. Além disso, no nosso meio, pelo alto custo isolado destas drogas, a dificuldade dos pacientes em se conseguir os medicamentos ainda são significativas, e frequentemente, o não-fornecimento das drogas pode ocorrer, tanto no cenário público quanto privado de saúde¹¹. Nestas situações, os pacientes podem ser prejudicados, e crises de agudização podem ocorrer, pela interrupção dos medicamentos. Nos casos descritos, houve necessidade de suspensão do tratamento por sepse pélvica (caso 1) e por dificuldade de acesso contínuo à droga (caso 2), e os dois pacientes apresentaram crises de agudização após a suspensão do agente anti-TNF.

A perda de resposta aos medicamentos é outro aspecto que deve ser relevado. Os estudos de uso contínuo com IFX e ADA mostram que a diminuição e posterior ausência de resposta a estes fármacos ocorre com certa frequência^{1,4}. Nestas situações, estratégias de resgate da terapia foram e continuam sendo estudadas. Alguns trabalhos sugerem que a redução do intervalo das medicações (de 8 para 6 semanas no IFX ou de 2 para 1 semana no ADA) pode causar melhora dos sintomas e até remissão^{4,8}. No caso do IFX, o aumento da dose de 5 mg/kg para 10 mg/kg foi bem avaliado nos estudos controlados e em outros trabalhos, com recuperação da resposta clínica^{1,8,9}. Entretanto, a conduta com estes pacientes é controversa. Se uma redução à dose original deve ser preconizada, e quando seria o melhor momento para isto, permanece obscuro na revisão bibliográfica realizada.

Não há na literatura revisada qualquer relato de reindução da remissão clínica com novas doses de ataque com IFX ou ADA na DC. Informalmente, sabe-se de alguns casos onde a reindução foi realizada, po-

rém, nada sobre esta alternativa encontra-se publicado. O conhecimento sobre a terapia biológica encontra-se bem avançado na reumatologia, pela grande utilização destes medicamentos principalmente no manuseio da artrite reumatóide (AR). Entretanto, como nesta afecção não há necessidade de dose de ataque para remissão clínica, não há qualquer estudo ou relato sobre reindução de tratamento nesta especialidade. Há um caso relatado, em meio a uma série, com reindução da remissão com IFX no manuseio de episclerite¹². Esta alternativa de reindução está descrita em um trabalho não publicado sobre o certolizumabe pegol, agente biológico liberado para DC nos Estados Unidos e Suíça, entre outros países¹³. Salienta-se que esta descrição foi em pacientes com perda de resposta, e não após a interrupção da droga. Aguarda-se a publicação de estudos demonstrando esta possibilidade.

Devido a esta escassez de dados, obviamente não há qualquer estudo que comprove que a reindução da remissão com dose de ataque é superior ou não às estratégias de resgate de tratamento pela redução do intervalo ou aumento de doses das medicações. Não

se sabe igualmente se a reindução pode trazer maiores índices de efeitos adversos em relação às outras duas estratégias. Claramente o objetivo dos presentes relatos não é o de se recomendar esta estratégia para qualquer paciente, pois melhores avaliações e comparações em números maiores de casos são necessárias. Nos pacientes relatados não houve qualquer efeito adverso e a resposta clínica foi muito boa, com a remissão sendo atingida nos dois casos.

Conclui-se que a estratégia da reindução da remissão com dose total de ataque é uma alternativa viável em portadores de DC que necessitem de interrupção do tratamento e posterior reutilização das drogas. Os casos relatados ocorreram com o ADA, porém, estes conceitos podem ser aplicados também para o uso do IFX ou outros agentes anti-TNF. O bom senso no momento do tratamento deve prevalecer, e casos graves e selecionados podem ser tratados com esta atraente alternativa. Estudos controlados e comparativos são necessários para se definir qual a melhor forma de resgate do tratamento biológico após sua interrupção.

ABSTRACT: Introduction: Adalimumab (ADA) is a fully-human anti-TNF-alpha antibody approved for the management of Crohn's disease (CD). In situations in which interruption of the treatment is mandatory, rescue therapy is controversial. Reinduction of remission with full dose may be an alternative in severe CD cases. There are no descriptions of this alternative in the literature. The aim of this study was to describe the experience with two patients treated with reinduction of remission with ADA, after interruption of treatment. **Method:** retrospective analysis of two patients in a cohort of 24 CD patients treated with ADA, with case reports. **Results:** description of two young patients with fistulizing CD, with the need of interruption of ADA therapy due to different reasons (perianal abscess and difficulties in receiving the medication). Both were treated with reinduction of remission with full dose ADA regimen (160/80 mg), with good results and no adverse events. **Conclusions:** there are no studies in the literature comparing reinduction of remission with other possibilities of rescue therapy after interruption of treatment with any anti-TNF agent. Small case series like this, show good results with this alternative in selected and severe cases of CD.

Key words: Crohn's disease; Biological Therapy; Adalimumab; Tumor-necrosis-factor Alpha; Reinduction.

REFERÊNCIAS

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
2. Cornillie F. Ten years of infliximab (Remicade®) in clinical practice: The story from bench to bedside. *Eur Journal of Pharmacol* 2009;623:S1-S4.
3. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas N, Macintosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323-333.
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(10):52-65.
5. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:451-463.
6. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58(4):492-500.

7. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, Enns R, Panaccione R, Schreiber S, Li J, Kent JD, Lomax KG, Pollack PF. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58(7):940-948.
8. Regueiro M, Slemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1093-1099.
9. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
10. Colombel JF. Efficacy and safety of adalimumab for the treatment of Crohn's disease in adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2(2):163-176.
11. Kotze PG; Albuquerque IC; Moraes AC; Vieira A; Souza F. Análise de Custo-Minimização entre o Infliximabe (IFX) e o Adalimumabe (ADA) no Tratamento da Doença de Crohn (DC). *Rev bras Coloproct*, 2009;29(2): 158-168.
12. Sen HN, Sangave A, Hammel K, Levy-Clarke G, Nussenblatt RB. Infliximab for the treatment of active scleritis. *Can J Ophthalmol* 2009;44(3):e9-e12.
13. Lichtenstein G, Mitchev K, D'Haens G. Re-induction with certolizumab pegol following disease exacerbation during maintenance therapy is effective to regain response and remission. *J Crohn's and Colitis* 2008;2:12 (P022).

Endereço para correspondência:

PAULO GUSTAVO KOTZE
Rua Jaime Balão, 975 – ap. 106 – Hugo Lange
80040-340 - Curitiba – PR
Fone/FAX: (41) 3022-5500
E-mail: pgkotze@hotmail.com

Rana Catesbeiana, Pólvora e Modulação Supramolecular Cicatrização Intestinal e Prognóstico no Câncer de Cólon: Uma Mesma Origem Biológica para o Insucesso?

Rana catesbeiana, Gunpowder and Supramolecular Modulation Intestinal Healing and Prognosis in Colon Cancer: The Same Biological Origin of the Failure?

EDNA DELABIO-FERRAZ¹; JOÃO PUPO DE AGUIAR NETO²; CHRISTINA MAEDA TAKIYA³; DOMINGOS PENNA LACOMBE⁴

¹Aluna do Curso de Pós-graduação de Cirurgia, nível doutorado, UFRJ; ²Professor Doutor, Chefe do Serviço de Coloproctologia, Hospital Universitário, UFRJ; ³Professora Doutora, Patologista, Programa de Bioengenharia, Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ; ⁴PHD, Professor Convidado do Serviço de Coloproctologia, HUCFF/ UFRJ.

DELABIO-FERRAZ E; AGUIAR NETO JP; TAKIYA CM; LACOMBE DP. Rana Catesbeiana, Pólvora e Modulação Supramolecular Cicatrização Intestinal e Prognóstico no Câncer de Cólon: Uma Mesma Origem Biológica para o Insucesso? **Rev bras Coloproct**, 2010;30(2): 141-151.

RESUMO: A cicatrização e remodelação do cólon resultam das modificações do colágeno na matriz extracelular. Algumas condições desequilibram sua renovação, enfraquecendo a resistência mecânica a cicatriz, como resultado da atividade elevada das metaloproteinases locais, e levando a um alto risco de deiscência. As metaloproteinases da matriz extracelular (*matrix metalloproteinases*, MMPs) constituem uma família de endopeptidases zinco-dependentes - metzincinas. São reconhecidos atualmente, em humanos, cerca de 24 genes responsáveis por cada uma delas. A colagenase (MMP-1) foi identificada por Gross e Lapière (1962) na cauda do girino da rã-touro americana. No câncer as MMPs tem ocupado um lugar especial. Evidências de que a célula neoplásica é capaz de interferir na modulação desta enzima - um co-fator associado à invasividade local e disseminação metastática. As MMP-2 e -7 são observadas com frequência no câncer de cólon, a MMP-12 parece exercer um efeito protetor (melhor prognóstico) e, ao contrário, a MMP-3 o torna pior. A associação entre alta atividade de MMPs, o pior prognóstico do câncer e o maior risco de deiscência de anastomose intestinal já vem sendo considerada, sugerindo uma trilogia consistente. A terapia farmacológica (inibidores MMPs) tem sido investigada, também para o controle do câncer. O artigo discute as informações mais relevantes e atualizadas sobre o assunto.

Descritores: Cirurgia colorretal, metaloproteinases da matriz, câncer de cólon, cicatrização de feridas, deiscência.

INTRODUÇÃO

O advento da pólvora e dos arcabuzes modificou consideravelmente a qualidade dos ferimentos dos campos de batalha, há cerca de 500 anos, quando a sobrevivência era reservada apenas aos portadores de ferimentos nos membros, tratados quase que invari-

velmente com amputação. Nos hospitais de campanha, o tratamento dos cotos de amputação consistia na aplicação de óleos ferventes, uma corriqueira prática baseada na crença de que assim se removia das feridas a suposta toxina da pólvora, capaz de fazer sucumbir o soldado ferido. Um gentil cirurgião - como era chamado Ambroise Paré (1510-1590), modificou este concei-

Trabalho realizado no Serviço de Proctologia / HUCFF, Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Recebido em 06/05/2010

Aceito para publicação em 17/06/2010

Fontes de auxílio à pesquisa: FAPERJ

to alterando, acidentalmente, a prática dos curativos com óleo fervente. Na falta do tradicional óleo e com receio de receber críticas por não ter atuado em favor das vítimas, introduziu a prática de curativos que consistiam de uma mistura com óleo de rosas, turpentina e ovos. Para sua surpresa, e após uma noite de pesadelos, os pacientes amanheceram em melhor estado que os outros tratados a óleo fervente.* Assim, Paré criou um novo conceito. Esta experiência trouxe, à luz do conhecimento de sua época, uma concepção diferente ao valorizar as leis naturais da cicatrização – a nova prática reduzia o dano às respostas naturais da cicatrização, ao tratar o soldado com mais gentileza. Não seria demais considerar esta estratégia como precursora do recente e atual conceito de redução do dano. Foi assim que Paré passou a disseminar a idéia de que era melhor abandonar a “miserável maneira de queimar e tostar as feridas”.^(1, 2, 3)

Ser gentil com as leis naturais e reduzir o dano representam, mais do que um conceito inovador, uma releitura de antigos princípios, quando a preocupação com a cicatrização já se fazia presente.

Hoje, a remodelação tecidual é compreendida como um processo dinâmico e contínuo, fundamental na manutenção de vários processos fisiológicos vitais, desde o nascimento até a morte. Na matriz extracelular (MEC) operam importantes substratos em favor destes eventos. Macromoléculas secretadas neste espaço formam uma complexa rede protéica e algumas delas são especializadas em degradar as proteínas extracelulares, concorrendo para as modificações teciduais. O processo de remodelação e regeneração dos tecidos sofre a modulação de mecanismos enzimáticos, que mantém harmônica e equilibrada a degradação da MEC nos diversos eventos fisiológicos. A perda desta modulação é deletéria para a estabilidade estrutural dos tecidos, assim como de suas funções, levando ao surgimento dos processos de doença. Exemplos deste mecanismo podem ser encontrados nas doenças degenerativas vasculares (aneurisma), pulmo-

nares (bronquiectasia), osteoarticulares (artrite reumatóide), gastrintestinais (doença inflamatória, diverticulite) e até nas neurológicas (doenças de Parkinson e Alzheimer), explicando também a invasividade local do câncer e sua disseminação à distância.⁽⁴⁾

Outro evento, que caracteriza bem a expressão inadequada das metaloproteinases, interessa sobremaneira os cirurgiões dedicados em pesquisar e desvendar a biologia da cicatrização intestinal. Quase um século foi necessário para o melhor entendimento desta reparação, desde que Halsted⁽⁵⁾ (1887) demonstrou a importância da submucosa na resistência mecânica das anastomoses. Atualmente, técnicas laboratoriais avançadas permitem além da identificação e categorização enzimática, molecular e nanométrica, atividade enzimática, demonstrando um universo majestoso das estruturas físicoquímicas que compõem a dinâmica da matriz tecidual.

O insucesso da cicatrização intestinal pode ser compreendido como uma consequência da modulação desarmônica, desequilibrada e descontrolada da matriz extracelular, em que a expressão das enzimas encarregadas em remover o colágeno maduro extrapola a necessidade e a capacidade de síntese da nova molécula, terminando por enfraquecer o arcabouço estrutural e a resistência mecânica da cicatriz em formação. É sobre este novo conceito, passando por Paré, Halsted e Lapière, que o presente trabalho pretende revisitar.

Rana catesbeiana, Gross & Lapière e MMPs

A remodelação protéica** da matriz extracelular (MEC) é mediada por enzimas conhecidas como metaloproteinases de matriz (MMPs, do inglês *Matrix Metalloproteinases*) cabendo a Gross e Lapière⁽⁶⁾, a primeira descrição sobre esta atividade enzimática em animal (1962), identificada como responsável pela involução da cauda do girino da espécie rana catesbeiana (*Lithobates catesbeianus* - Shaw,

* “At last I wanted oil, and was constrained instead thereof, to apply a digestive of yolks of eggs, oil of Roses, and Turpentine. In the night I could not sleep in quiet, fearing some default in not cauterizing, that I should find those to whom I had not used the burning oil dead empoisoned; which made me rise very early to visit them, where beyond my expectation I found those to whom I had applied my digestive medicine, to feel little paine, and their wounds without inflammation or tumor, having rested reasonable well in the night: the others to whom was used the said boiling oil, I found them feverish, with great pain and swelling about the edges of their wounds.

And then I resolved with my self never so cruelly to burn poor men wounded with gunshot... See then how I have learned to dress wounds made with gunshot, not by books.” *Publicado em* “La méthode de traicter les playes faites par hacquebutes et aultres bastons à feu et de celles qui sont faites par flèches, dards et semblables”. *Ambroise Paré (1545)*

** *Remodelação ou turnover correspondem às mudanças sofridas pela MEC, durante a renovação de seu conteúdo protéico, também representado pela razão degradação-síntese.*

1802. Em seguida, esta enzima também foi identificada na pele humana⁽¹⁶⁾ passando a ser denominada colagenase 1 (metaloproteinase-1 ou MMP-1) que corresponde à colagenase intersticial – a única capaz de clivar a tripla hélice do colágeno.

As MMPs podem ser classificadas, basicamente, em: a) colagenases verdadeiras, que digerem a tripla hélice do colágeno, b) gelatinases, que atingem o colágeno e a gelatina desnaturada e c) estromelinas, que degradam as proteoglicanas. As MMPs representam a maior classe de enzimas responsáveis pelo metabolismo da MEC⁽⁷⁾ e, desde a primeira colagenase isolada (1962) até os dias atuais, já foram identificados 23 genes parálogos de MMPs, em humanos: MMP 1 a 3, MMP 7 a 17, MMP 19 a 21 e MMP 23 a 28, assim nomeadas por razões históricas.⁽⁸⁾

Estas enzimas são coletivamente denominadas matrixinas e constituem um grande clã ou família de metaloendopeptidases, as endopeptidases zincodpendentes, por isto também chamadas metzincinas. Exercem seu papel mais relevante na remodelação tecidual fisiológica a MEC. Assim, atuam nos processos biológicos primários, tais como morfogênese, ovulação, involução uterina pós-parto, remodelação óssea e cicatrização de feridas. Sob condições fisiológicas sua expressão é regulada por meio de ativação de zimogênios precursores (pró-MMPs) na MEC, sendo sua expressão modulada ou bloqueada por inibidores endógenos. As MMPs apresentam um

sítio catalítico ligado ao íon zinco (Zn^{++}) e a cisteína, além de um domínio ligado à hemopexina e, ao menos, dois átomos de cálcio⁴⁴ que devem atuar na estabilização da estrutura (Figura 1). Atualmente, a superfamília das Metzincinas é subdividida em quatro grupos: a) serralisinas, b) astacinas, c) MMPs, d) Adams/adamalisinas. As adamalisinas ou ADAMs (um acrônimo de *A Disintegrin And Metalloprotease*) compõem um grupo especializado de metzincinas e correspondem a enzimas-transmembranares, recentemente descobertas. Tem sido observado que, além das funções proteolíticas, as ADAMs representam um papel importante na adesão, migração e sinalização celular. Nos humanos, apenas os genes ADAM-13 e -21 observam a função proteolítica enquanto a maioria delas atua em outras funções específicas. Um exemplo das que não possuem função proteolítica é a ADAM-17, conhecida por TACE (*tumour necrosis factor-alpha convertase*) responsável por ativar a molécula pró-TNF. Estas enzimas especializadas vêm sendo apontadas como fundamentais para processos relacionados à espermatogênese, tais como a capacidade de maturar, migrar e aderir o espermatozóide no epitélio. Também tem sido observado seu envolvimento em doenças, tais como asma, Alzheimer e câncer.⁽⁹⁾

Recentes evidências laboratoriais demonstram também que as MMPs estão associadas a processos sofisticados, tais como a ativação/inativação de proteínas cujos substratos incluem outras proteases,

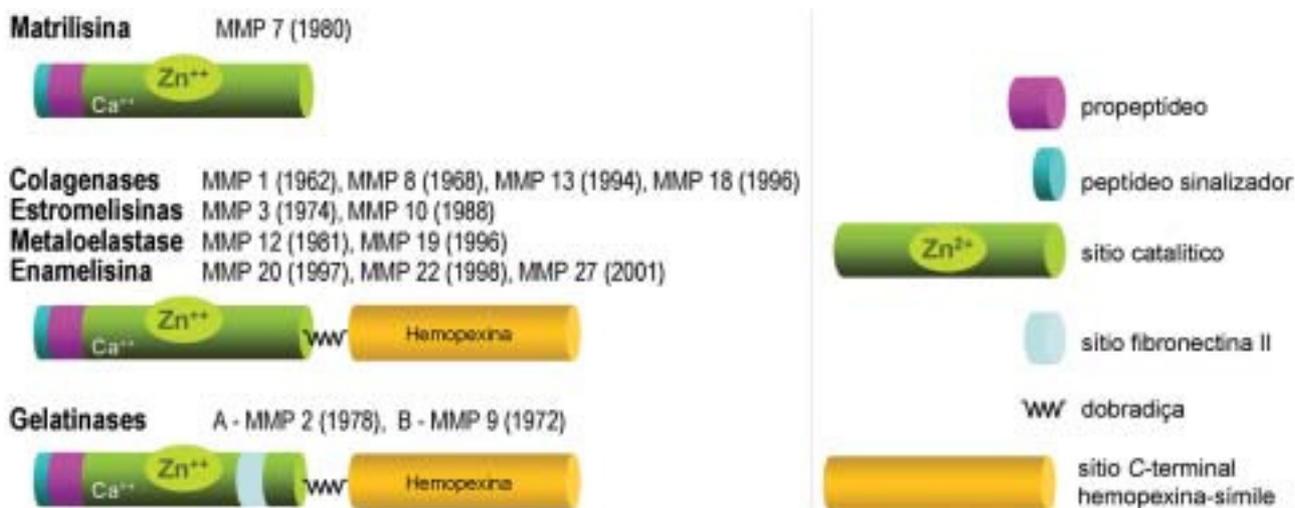


Figura 1 - Estrutura funcional básica de algumas metaloproteinases da matriz extracelular, mostrando que o sítio catalítico é que carrega o íon zinco. A matrilisina (MMP-7) é a de estrutura mais simples, desprovida do sítio C-terminal hemopexina símile (modificado de Nagasse e Visse⁽²⁸⁾).

inibidores de proteases, fatores de coagulação, peptídeos antimicrobianos, moléculas de adesão, fatores de crescimento, hormônios, citocinas, assim como receptores e proteínas de ligação. Portanto, desempenham papel importante na proliferação, diferenciação, adesão e migração celular, angiogênese, apoptose, inflamação e defesa imunológica. O envolvimento tão amplo destas enzimas nos vários processos biológicos supõe a necessidade de mecanismos de controle igualmente refinados com vistas a modular sua expressão – os inibidores endógenos de MMPs. O desequilíbrio destes mecanismos pode gerar doença. Artrite, fibrose, periodontite, doença cardiovascular e, inclusive, degeneração neurológica, tais como as doenças de Parkinson e de Alzheimer, já são bem explicadas por esta expressão enzimática desequilibrada. A neoplasia é outra condição associada à expressão irregular das MMPs, podendo contribuir e determinar sua invasividade local e à distância.^(4,8) Em 2004, Lapière verificou as publicações disponíveis sobre a família MMP e contabilizou mais de 25.000 em um período de 40 anos⁽¹⁰⁾. Dentre os temas mais pesquisados o câncer já ocupava o primeiro lugar (Tabela 1).

Inibidores de MMPs

O controle, a manutenção e o equilíbrio funcional da expressão destas enzimas proteolíticas já era tema especulado nas primeiras publicações de Gross e Lapière. Discute-se desde então a participação de um possível agente inibidor, capaz de modular a atividade das referidas enzimas. Estes inibidores naturais, agora reconhecidos como TIMPs (*Tissue Inhibitors of Proteases*) assumem um papel primordial na expressão das MMPs (Figura 2). Seu exato mecanismo de ação ainda não foi esclarecido, mas o assunto já apon-

ta para possíveis aplicações farmacológicas. Este grande interesse se iniciou nos anos 70-80, a partir de pesquisas sobre a atividade da colagenase na periodontite⁽¹¹⁾ com Golub e cols.^(12, 13) demonstrando ser possível inibir as MMPs por meio exógeno - um antimicrobiano de uso comum na clínica odontológica promovia a inibição das MMPs, mesmo em doses subantimicrobianas. Assim foi descoberto o Periostat® (Collagenex, EUA) o primeiro produto para o controle farmacológico da colagenase, indicado para a periodontite, resultado da expressão elevada das MMPs.

O interesse sobre o tema tem sofrido evolução surpreendente desde a primeira pesquisa publicada por Birkedal-Hansen e cols.⁽¹¹⁾, e hoje já contabiliza mais de 15.600 publicações associadas aos descritores “*metalloproteinases and inhibitors*” no Pubmed, revelando a importância atual dos inibidores farmacológicos de MMPs. Neste campo, também a inflamação, a cicatrização e câncer intestinal ganham assento (Tabela 2).

MMPs e cicatrização colônica – bases bioquímicas e moleculares

Na era da anastomose mecânica e da cirurgia minimamente invasiva, a natureza particular e ímpar da anatomia colorretal ainda confere à cicatrização colônica um alto risco reconhecido por todos, cuja incidência de insucesso gira em torno de 3 a 30%^(14,15,16,17,18), uma mortalidade igualmente preocupante. Os primeiros dias da cicatrização de uma anastomose são, invariavelmente, acompanhados da solitária inquietude por parte do cirurgião⁽¹⁹⁾, apesar da certeza de que todos os princípios técnicos foram atendidos ou suficientes para garantir uma boa resposta biológica que influencie positivamente a cicatrização. Agravando ainda mais estas particularidades do cólon, o diagnóstico da deiscência pode ser tardio, a despeito dos métodos de diagnóstico por imagem mais sofisticados.⁽¹⁶⁾ Entretanto, o período crítico da cicatrização de anastomoses intestinais é lembrado de forma medular entre os cirurgiões, pois é sabido e reconhecido que entre o 3º ao 5º dia o cólon cicatriza com mais dificuldade que o intestino delgado. Investigações mostram que a produção de colágeno novo é mais lenta no cólon.⁽²⁰⁾ Uma diversidade de fatores de risco, locais e sistêmicos, pioram ainda mais esta condição e evolução natural, abrindo caminho à falência mecânica da cicatrização intestinal. A desnutrição, a tensão sobre a anastomose, a peritonite, a obstrução, a isquemia, a

Tabela 1 - Prevalência de temas investigados em um período de 40 anos, a partir da primeira colagenase descoberta, utilizando o Pubmed como mecanismo de busca. Segundo Lapière CM (2005).

Tema	N. Publicações
Câncer	4.235
Artrite	1.292
Doenças de pele	680
Fibrose	649
Cicatrização de feridas	549

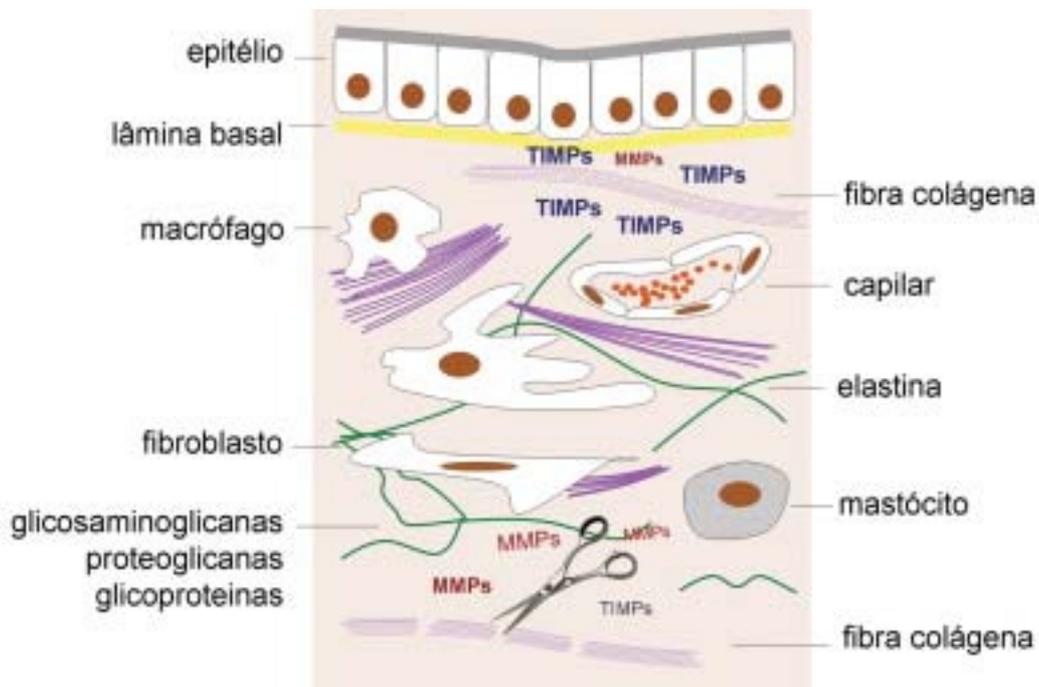


Figura 2: O processo de remodelação e regeneração dos tecidos é controlado por mecanismos enzimáticos presentes no tecido conectivo, que trabalham em favor da degradação harmônica da matriz extracelular nos diversos eventos fisiológicos. A perda deste equilíbrio ou modulação é deletéria para a estabilidade estrutural e mecânica dos tecidos, desregulando suas funções e levando ao surgimento dos processos de doença. Os inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs) são imprescindíveis para a manutenção deste equilíbrio. Na parte inferior da figura é representada a clivagem do colágeno como resultado da maior expressão das MMPs. Modificado Bruce A et al ⁽⁶¹⁾.

anemia, a corticoterapia e a radioterapia são os mais importantes. A microflora bacteriana e as forças de cisalhamento resultantes da peristalse e trânsito fecal, são elementos coadjuvantes que também podem agir contra os mecanismos de cicatrização.⁽²¹⁾

Para um melhor entendimento sobre estes fenômenos biológicos, cabe lembrar que a estrutura histológica, assim como as características bioquímicas e moleculares, confere ao comportamento cicatricial

do cólon um perfil diferenciado. O rompimento da barreira mucosa é selado em torno de três dias, quando devidamente aproximado - um resultado imediato da migração e hiperplasia das células epiteliais.⁽²²⁾ Entretanto, é a submucosa que garante a maior força tênsil, assegurando resistência mecânica durante todo o processo de cicatrização, fato amplamente reconhecido desde que foi provado por Halsted, em 1887. Na submucosa se encontram múltiplos elementos, tais como

Tabela 2 - Importância das investigações sobre as MMPs, seus inibidores, câncer, cicatrização e cólon, representada pelo volume de publicações encontradas em breve pesquisa (ferramenta de busca: Medline/ Pubmed).

Descritores utilizados	Número de publicações (Dezembro, 2009)
metalloproteinase	62.180
metalloproteinase <i>and</i> inhibitors	15.600
metalloproteinase <i>and</i> cancer	13.527
metalloproteinase <i>and</i> healing	1.715
metalloproteinase <i>and</i> colon	800

o plexo neural e seus gânglios, vasos linfáticos e sanguíneos, além de fibras colágenas e elásticas. Dentre as fibras supramoleculares do colágeno, no cólon predominam 3 tipos: tipo I (68%), tipo II (20%) e tipo V (12%), em contraste com a pele em que predominam apenas dois tipos de colágeno. Ao reparar a lesão da parede intestinal, a síntese do novo colágeno é oriunda tanto da muscular própria quanto da muscular da mucosa, que contém fibroblastos e células de músculo liso ou mesmo miofibroblastos (Figura 3).^(21,22)

A sustentação mecânica, garantida temporariamente pela sutura, logo precisa ser reforçada pela síntese de novo tecido. Durante o processo de reparação da anastomose colônica, o equilíbrio dinâmico e estável do colágeno é colocado em prova por volta do terceiro ao quinto dia, quando a razão da degradação/síntese é invertida propiciando condições ao vazamento. Uma alta atividade colagenolítica presente no intestino grosso é apontada desde os anos 60 como responsável pelas elevadas taxas de deiscência, capaz de reduzir em cerca de 40% o colágeno da anastomose, por volta do terceiro dia de pós-operatório.^(23,24,25) Esta expressão enzimática aumentada pode ultrapassar a capacidade de modulação de seus inibidores naturais na reorganização ou “turnover” protéico da MEC.^(26,27,28)

A importância das MMPs e seus inibidores na cicatrização intestinal foi enfatizada há quase 4 décadas, quando foi sugerida a interação de fatores circulatórios ou plasmáticos responsáveis por inibir as collagenases (α -macroglobulinas) capazes de influenciar o processo de reparação intestinal^(14,29,30). Logo foi sugerida uma abordagem com a aprotinina, um inibidor de protease^(29,31), mas sua aplicação clínica não alcançou o sucesso desejado para este fim. A correlação da rápida redução do colágeno com uma expressão elevada destas enzimas, na fase inicial da cirurgia criou um novo conceito^(32,33), passando a explicar a razão do maior risco destas anastomoses em condições adversas, como a obstrução intestinal e a peritonite.^(33,34,35,36,37) Portanto, as observações iniciais sobre inibição exógena das collagenases têm permitido explicar as bases bioquímicas da colagenólise no momento crítico da anastomose.

A anastomose intestinal está sob maior risco em condições clínicas adversas como a obstrução intestinal, quando a expressão das MMPs perturba a evolução estável da cicatrização. Experimentos sugeriram uma aparente elevação da síntese de colágeno nestas condições, mas era difícil explicar a razão do maior risco de deiscência⁽²²⁾ até que, finalmente, seria

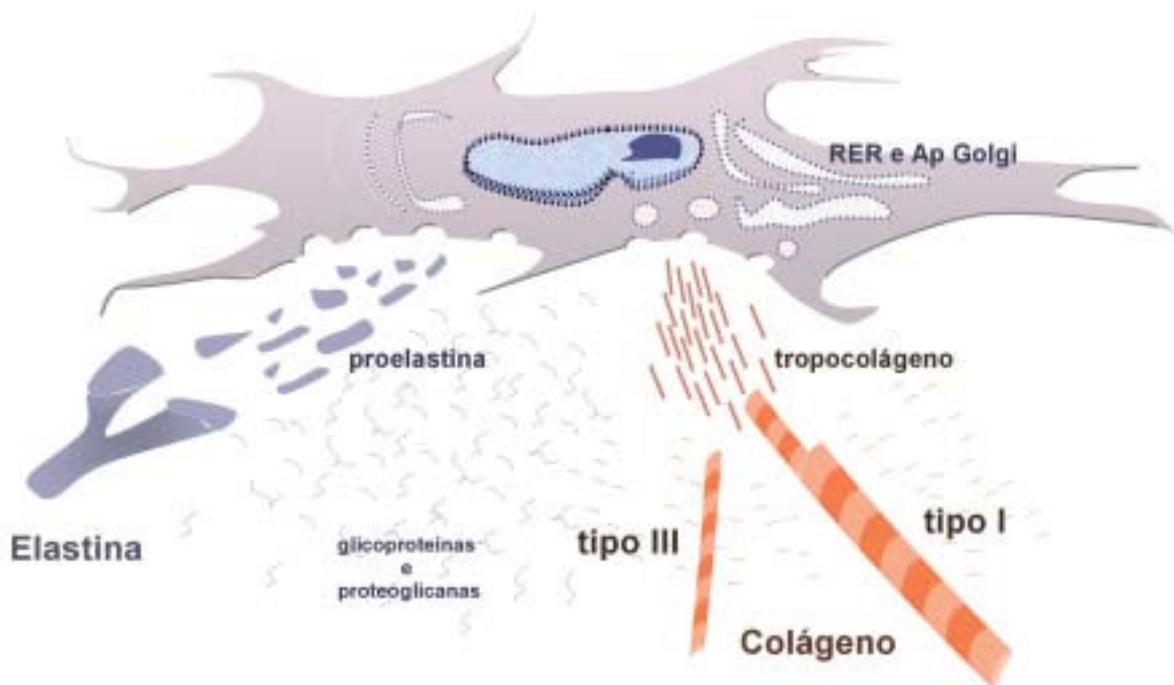


Figura 3: Esquema gráfico representando o fibroblasto, com sua forma estelar, grande responsável pela produção de colágeno. Modificado de Liebich HG, 2004⁽⁶²⁾.

demonstrada uma elevada atividade de MMPs no cólon de coelhos submetidos à estenose.^(33,38) A radioterapia também mostrou estar relacionada a uma produção maior de MMPs, levando ao risco adicional para as anastomoses.^(39,40) Na tentativa de reduzir este efeito, foram testadas algumas medidas. A administração oral de fibra solúvel provocou redução da atividade da MMP-2, que melhora os parâmetros mecânicos e histológicos de anastomoses de cólon em ratos submetidos à radioterapia, e resulta em efeito similar à administração retal de ácidos graxos de cadeia curta⁽⁴¹⁾. Em outro estudo, calculou-se a dose de risco para a anastomose em animais, sendo observado que uma dose pré-operatória de 40Gy aumentava a expressão MMP de forma a comprometer a resistência mecânica da anastomose, ao contrário da dose 25Gy que não mostrou o mesmo efeito.⁽⁴²⁾

São muitas as estratégias no sentido de assegurar as condições à boa cicatrização do cólon. Novos materiais de sutura, associação de adesivos biológicos, técnicas para reduzir os efeitos da menor perfusão arterial, terapias farmacológicas e, até, a aplicação de agentes exógenos que promovem a angiogênese, vêm interessando um grande número de pesquisadores.⁽⁴³⁾

MMPs, Câncer e Deiscência – uma Trilogia?

Até o final dos anos 90 acreditava-se que a deiscência anastomótica explicava a recorrência local e o pior prognóstico, sendo considerado um fator independente e que piorava o prognóstico dos pacientes portadores de câncer colorretal, fato explicado pelo derrame (*wash-out*) de células esfoliadas na cavidade peritoneal.⁽⁴⁴⁾

Atualmente, as pesquisas sobre o papel das metaloproteinases no câncer já superaram em número de publicações (Tabela 2), o que permite explicar de maneira diferenciada esta correlação. Alguns estudos clínicos controlados com inibidores de MMPs já se encontram em fase III, revelando novas possibilidades terapêuticas com base neste conhecimento sobre remodelação da matriz extracelular, angiogênese e adesividade celular.^(11,45,46,47) Desde que foi identificada a possibilidade de reduzir a agressividade do câncer por meio da ação de inibidores exógenos de MMPs⁽⁴⁸⁾ foi iniciada uma corrida em busca de um possível tratamento farmacológico. A compreensão atual sobre os mecanismos envolvidos no comportamento do câncer não mais se desvincula deste cenário, em que as

endopeptidases zincodependentes e seus inibidores endógenos e exógenos são grandes personagens - palco pluridimensional supramolecular.

Os estudos mais recentes sobre o câncer colorretal tentam identificar alguns elementos-chave sobre o diagnóstico e o controle da doença. A correlação entre a expressão de MMPs especializadas e o comportamento da doença, é um dos alvos de investigação (Figuras 4 e 5). É sabido que a MMP-7, por exemplo, é produzida com abundância no câncer colorretal e a mutação do gene APC resulta na acumulação de um complexo protéico, que estimula sua expressão⁽⁴⁹⁾. Enquanto isto, a expressão elevada da MMP-3 tem sido correlacionada a um pior prognóstico no câncer colorretal e que a MMP-9 tem sido observada com frequência na transição adenoma-carcinoma. Ao contrário, a MMP-12 tem sido associada a uma melhor sobrevida, possivelmente em decorrência a um efeito inibitório da angiogênese. Discute-se ainda se estas enzimas são produto da secreção de células estromais vizinhas ou das células cancerígenas.⁽⁵⁰⁾

Um ponto ainda não bem esclarecido é a associação entre deiscência e os piores prognósticos do câncer. A correlação da deiscência com a sobrevida em cinco anos ainda tem sido investigada^(51,52,53). Um dos trabalhos mostra uma redução da sobrevida de 76% para 57% quando associado ao vazamento da anastomose⁽⁵³⁾ e outro estudo bem mais recente observa uma redução na sobrevida de 61% para 25%, associada à ocorrência de insucesso na cicatrização⁽⁵⁴⁾. Em pacientes submetidos à ressecção curativa, nos quais o inventário cirúrgico não mostrou qualquer tipo de metástase focal, a sobrevida em 5 anos caiu de 67 para 42% no grupo em que foi observada deiscência. Para estes autores os resultados sugerem algum tipo de influência sistêmica que estimule do crescimento de micrometástases, faltando esclarecer se são os mesmos mecanismos que influenciam negativamente a anastomose e a sobrevida destes pacientes. Um dos estudos tentou esclarecer esta dúvida avaliando 1.722 casos operados para câncer⁽⁵⁵⁾. Neste, os autores confirmaram que a deiscência representou um fator independente ao influenciar a sobrevida de cinco anos havendo ainda, nos casos com deiscência, uma redução marcante de prognóstico (64% para 44%). Estes pesquisadores chamam atenção para outro dado interessante. Ao analisar apenas os casos com deiscência mínima e localizada, foi observado que a queda do padrão prognóstico permaneceu o mesmo, semelhante a

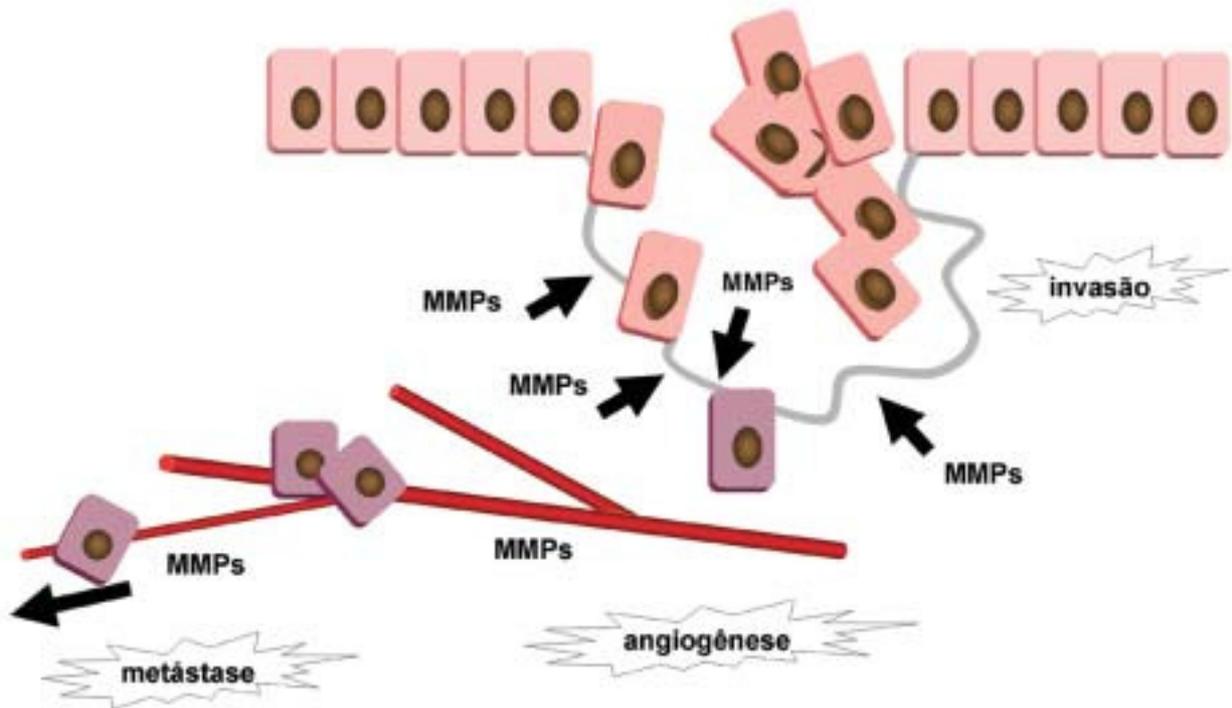


Figura 4: Esquema gráfico que representa a expressão das metaloproteínases (MMPs) no câncer, sendo responsável por gerar invasividade local e a distância ao romper a MEC e promover a angiogênese. Modificado de Rudek, Venitz & Figg, 2002⁽⁶³⁾.

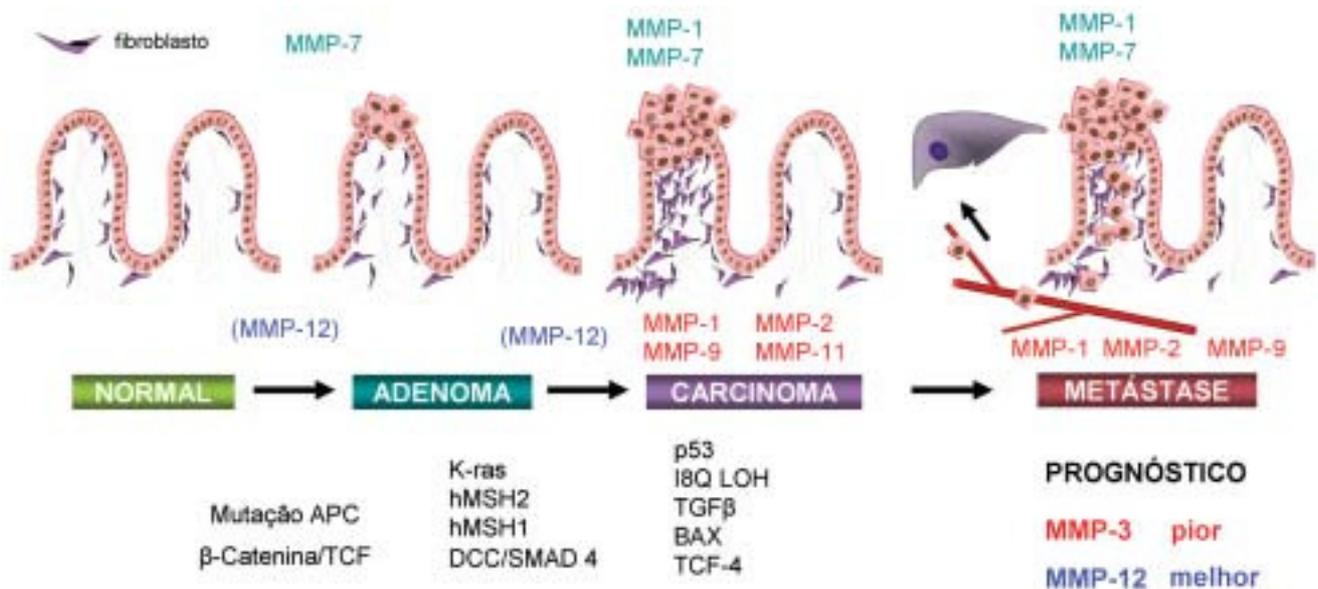


Figura 5: Representação da sequência adenoma-carcinoma, em que a estabilidade das fibras da MEC é violada por meio da ação de MMPs produzidas pelos fibroblastos epiteliais (em verde) ou endoteliais (em vermelho) ou diretamente estimulados pela célula neoplásica. No câncer de cólon a MMP-7 é a mais abundante, associada a um complexo protéico produzido pela mutação APC. A MMP-12 parece atuar de maneira positiva, melhorando o prognóstico enquanto a MMP-3 o piora (modificado de Wagenaar-Miller RA & Matrisian LM, 2004).⁶⁶

outro grupo com deiscência maior, o que invalida a concepção anterior de que o fator responsável pela piora do prognóstico era o derrame intraperitoneal ou intraluminal de células neoplásicas, e sugere então um fator sistêmico. Outro estudo clínico avaliou a fenotipagem de pacientes em vários estágios de doença, identificando outro fato interessante: a perda da expressão TIMP-2 foi o fator independente que mais afetou o prognóstico da doença⁽⁵⁶⁾. Sob uma óptica supramolecular, em um cenário de conceito colagenolítico mais atual, este dado bem pode sugerir a presença de um fator genético que concorra para favorecer as duas situações. A mesma origem genômica, e a mesma expressão enzimática, geram influência negativa similar tanto na cicatrização quanto no prognóstico do câncer de cólon. Outros tentaram encontrar uma correlação mais específica dos níveis de MMPs e TIMPs (inibidores endógenos) com a evolução/sobrevida, na hipótese de se encontrar um marcador prognóstico. Os resultados sugeriram uma base genética sendo observado um melhor prognóstico nos casos com altos níveis de TIMP-3, única variável independente significativa⁽⁵⁷⁾. Identificação de um marcador enzimático para o diagnóstico precoce também foi ten-

tada. Assim, foi sugerido que a TIMP-1 poderia ser empregada como um marcador para o diagnóstico precoce do câncer, em virtude de sua elevação em fases iniciais da doença⁽⁵⁸⁾. Mais recentemente, foi possível correlacionar a elevação da MMP-8 e -9 com um maior risco de deiscência⁽⁵⁹⁾.

Os dados atuais apontam para uma expressiva importância dada às MMPs pela comunidade científica internacional, em vários aspectos do comportamento celular e tecidual – desde a cicatrização intestinal até o câncer. É preciso interpretá-las e avançar nesta direção.

Em 2002, Brinckerhoff & Matrisian⁽⁶⁰⁾ publicaram artigo reverenciando Gross & Lapière, para o que deram o título: “*Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince*”. Generoso, cordial e orgulhoso, Lapière respondeu em 2005: “...*Might be true, but the future of a Prince is to become a King!*”.

Parê aplaudiria de pé!

Agradecimentos

Ao Dr. Rosalvo José Ribeiro, nosso agradecimento pela generosa contribuição na revisão ortográfica e sintática.

ABSTRACT: Colon healing and remodeling depends on the collagen changes in extracellular matrix. Some conditions, disrupt its turnover, causing strength weakening of the scar, as a result of high activity of local matrix metalloproteinases, causing a high risk of dehiscence. The extracellular matrix metalloproteinases are a family of zinc-dependent endopeptidases, or metzincines, and have been currently recognized in humans about 24 genes responsible for each one. The first MMP, collagenase (MMP-1), was described by Gross and Lapière (1962), while studying tadpole resorption of the American bullfrog. Metalloproteinases activity in cancer research, has taken a special place. Currently, evidences points to the cancer cell ability to interfere with enzymatic activity modulation - an co-factor which affects local invasiveness and metastatic dissemination. Both MMPs-2 and -7 have been frequently observed in colon cancer. Moreover, MMP-12 seems to counteract MMP-7 effect therefore considered as a protector and associated with better prognosis, in contrast to MMP-3, which may be responsible for a worse outcome. Association between high activity of MMPs, the prognosis of cancer and increased risk of intestinal anastomotic leakage has been highlighted, suggesting a consistent trilogy. Pharmacological therapy using MMPs inhibitors has been extensively studied, especially targeted for cancer control. The article discusses the most relevant information and updated information on the subject.

Key words: Colorectal surgery, matriz metalloproteinases, wound healing, colon cancer, dehiscence.

REFERÊNCIAS

1. Mackenzie D. The history of sutures. The Scottish Society of the History of Medicine. Med Hist. 1973;17(2):158-68.
2. Rezende, JM. Caminhos da Medicina. Ambroise Paré: O cirurgião que não sabia latim. 2002. Disponível em <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/ambroise.htm>, acessado em Janeiro de 2010.
3. Tan SY, JD and Yeow ME. Medicine in Stamps. Ambroise Paré (1510-1590): The Gentle Surgeon. Singapore Med J 2003;44(3):112-113.
4. Overall CM, López-Otín C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. Nat Rev Cancer 2002;2(9):657-72.
5. Halsted WS. Circular suture of the intestine: An experimental study. Am J Med Sci 1887;94:436. apud Maccallum WG. In

- Biographical memoir os William Stewart Halsted, 1852-1922. National Academy of Sciences of the United States of America. Biographical Memoirs – Volume XVII – Seventh Memoir. Presented to the Academy at the Autumn Meeting, 1935.
6. Gross J, Lapiere CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1962;48:1014-22.
 7. Kerrigan JJ, Mansell JP, Sandy JR. Matrix turnover. *J Orthod* 2000;27(3):227-33.
 8. Tallant C, Marrero A, Gomis-Rüth FX. Review. Matrix metalloproteinases: Fold and function of their catalytic domains. *Biochim Biophys Acta* 2010;1803(1):20-28.
 9. Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases. *Mol Aspects Med* 2008;29(5):258-89.
 10. Lapière CM. Tadpole collagenase, the single parent of such a large family. *Biochimie* 2005;87(3-4):243-7.
 11. Birkedal-Hansen H, Cobb CM, Taylor RE, Fullmer HM. Serum inhibition of gingival collagenase. *J Oral Pathol* 1974;3(6):284-90.
 12. Golub LM, Lee HM, Lehrer G, Nemiroff A, McNamara TF, Kaplan R. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes: preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodont Res* 1983;18:516-26.
 13. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* 1998;12(2):12-26.
 14. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(3):265-70.
 15. Erdas E, Zedda A, Pitzalis A, Scano D, Barbarossa M, Aresu S, Licheri S, Pomata M, Farina G. [Anastomotic leak following colorectal surgery: incidence, risk factors and treatment]. *Chir Ital* 2009;61(4):407-17.
 16. Hyman N, Manchester TL, Cataldo PA et al. Anastomotic Leaks After Intestinal Anastomosis: It's Later Than You Think. *Ann Surg* 2007;245(2):254-258.
 17. Iancu C, Mocan LC, Todea-Iancu D, et al. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008;17(3):299-303.
 18. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjö Dahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004;6(6):462-9.
 19. Jonsson K, Jiborn JK, Zederfeldt B. Breaking strength of small intestinal anastomoses. *Am J Surg* 1983;145(6):800-3.
 20. Martens MF, Hendriks T. Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. *Gut* 1991;32(12):1482-7.
 21. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. *Microsurgery* 2006;26(3):131-6.
 22. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997;77(3):549-73.
 23. Cronin D, Jackson D, Dunphy JE. Changing bursting strength and collagen content in healing colon. *Surg Gynecol Obstet* 1968;126(4):747-753.
 24. Delaney P, Lalor D. Enzyme inhibition in colorectal surgery. *Br J Surg* 1976;63(1):23-4.
 25. Hawley PR, Hunt TK, Dunphy JE. Etiology of Colonic Anastomotic Leaks. *Proc R Soc Med* 1970;63(Suppl 1):28-30.
 26. Hogstrom H, Haglund U, Zederfeldt B. Beneficial effect of proteinase inhibitors on early breaking strength of intestinal anastomoses. *Acta Chir Scand* 1985;151(6):529-32.
 27. Sheridan WG, Shandall AA, Alexander WJ, et al. A multicenter trial of the use of the proteolytic enzyme inhibitor aprotinin in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1989;32(6):505-8.
 28. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006;69(3):562-73.
 29. Lewin MR, Chowcat NL, Jayaraj AP, Boulos PB. Collagenase inhibition in colonic mucosa by proteinase inhibitors. *Br J Exp Pathol* 1986;67(4):523-6.
 30. Sakamoto S, Goldhaber P, Glimcher MJ. Maintenance of mouse bone collagenase activity in the presence of serum protein by addition of trypsin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;139(3):1038-41. apud Delaney P, Lalor D. Enzyme inhibition in colorectal surgery. *Br J Surg* 1976;63(1):23-4.
 31. Hilska M, Roberts PJ, Collan YU, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinases-1, -2, -7 and -13 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2, -3 and -4 in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2007;121(4):714-23.
 32. Chowcat NL, Savage FJ, Lewin MR, Boulos PB. Direct measurement of collagenase in colonic anastomosis. *Br J Surg* 1990;77(11):1284-7.
 33. Lacombe DLP. *Matriz Metalloproteinases in Experimental Colonic Healing*. Thesis submitted for degree of Doctor of Philosophy to the University of London. 1994.
 34. de Hingh IH, Siemonsma MA, de Man BM, Lomme RM, Hendriks T. The matrix metalloproteinase inhibitor BB-94 improves the strength of intestinal anastomoses in the rat. *Int J Colorectal Dis* 2002;17(5):348-54.
 35. Siemonsma MA, de Hingh IH, de Man BM, Lomme RM, Verhofstad AA, Hendriks T. Doxycycline improves wound strength after intestinal anastomosis in the rat. *Surgery* 2003;133(3):268-76.
 36. Stumpf M, Cao W, Klinge U, Klosterhalfen B, Kasperk R, Schumpelick V. Increased distribution of collagen type III and reduced expression of matrix metalloproteinase 1 in patients with diverticular disease. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 271-5.
 37. Syk I, Mirastschijski U, Jeppsson BW, Agren MS. Experimental colonic obstruction increases collagen degradation by matrix metalloproteinases in the bowel wall. *Dis Colon Rectum* 2003;46(9):1251-9.

38. Savage FJ, Lacombe DL, Hembry RM, Boulos PB. Effect of colonic obstruction on the distribution of matrix metalloproteinases during anastomotic healing. *Br J Surg* 1998;85(1):72-5.
39. Seifert WF, Wobbes T, Hoogenhout J, de Man BM, Hendriks T. Intra-operative irradiation prolongs the presence of matrix metalloproteinase activity in large bowel anastomoses of the rat. *Radiat Res* 1997;147(3):354-61.
40. Strup-Perrot C, Vozenin-Brotans MC, Vandamme M, Benderitter M, Mathe D. Expression and activation of MMP -2, -3, -9, -14 are induced in rat colon after abdominal X-irradiation. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(1):60-70.
41. Kerem M, Bedirli A, Karahacioglu E, et al. Effects of soluble fiber on matrix metalloproteinase-2 activity and healing of colon anastomosis in rats given radiotherapy. *Clin Nutr* 2006;25(4):661-70.
42. Bedirli A, Kerem M, Karahacioglu E et al. Effects of two conventional preoperative radiation schedules on anastomotic healing in the rat colon. *Eur Surg Res* 2007;39(3):141-7.
43. Enestvedt CK, Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part II. *Microsurgery*. 2006;26(3):137-43.
44. Petersen S, Freitag M, Hellmich G, Ludwig K. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1998;13(4):160-3.
45. Agren MS, Jorgensen LN, Delaissé JM. Matrix metalloproteinases and colon anastomosis repair: a new indication for pharmacological inhibition? *Mini Rev Med Chem* 2004 Sep;4(7):769-78.
46. Brooks PC, Strömblad S, Sanders LC, et al. Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin alpha v beta 3. *Cell* 1996;85(5):683-93.
47. Liotta LA, Thorgeirsson UP, Garbisa S. Role of collagenases in tumor cell invasion. *Cancer Metastasis Rev* 1982;1(4):277-88.
48. Aparicio T, Kermorgant S, Dessirier V, Lewin MJ, Lehy T. Matrix metalloproteinase inhibition prevents colon cancer peritoneal carcinomatosis development and prolongs survival in rats. *Carcinogenesis* 1999;20(8):1445-51.
49. Luo HZ, Zhou ZG, Yang L, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of MMP-7 (matrilysin) expression in human rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005 Dec;35(12):739-44.
50. Angeli F, Koumakis G, Chen MC, Kumar S, Delinassios JG. Role of stromal fibroblasts in cancer: promoting or impeding? *Tumour Biol* 2009;30(3):109-20.
51. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW, Seto CL. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg* 2007;11(1):8-15.
52. Marra F, Steffen T, Kalak N et al. Anastomotic leakage as a risk factor for the long-term outcome after curative resection of colon cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(10):1060-4.
53. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2005 Sep;92(9):1150-4.
54. Ptok H, Marusch F, Meyer F, et al Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg* 2007;94(12):1548-54.
55. Walker KG, Bell SW, Rickard MJFX, et al. Anastomotic Leakage Is Predictive of Diminished Survival After Potentially Curative Resection for Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2004; 240(2): 255–259.
56. Curran S, Dundas SR, Buxton J, Leeman MF, Ramsay R, Murray GI. Matrix metalloproteinase/tissue inhibitors of matrix metalloproteinase phenotype identifies poor prognosis colorectal cancers. *Clin Cancer Res*. 2004;10(24):8229-34.
57. Sørensen NM, Schroll AS, Jensen V, et al. Comparative studies of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in plasma, serum and tumour tissue extracts from patients with primary colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(2):186-91.
58. Kurokawa S et al Tumour matrilysin expression predicts metastatic potential of stage I (pT1) colon and rectal cancers. *Gut* 2005;54(12): 1751-1758.
59. Pasternak B, Matthiessen P, Jansson K, Andersson M, Aspenberg P. Elevated intraperitoneal matrix metalloproteinases-8 and -9 in patients who develop anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a pilot study. *Colorectal Dis* 2009 [Epub ahead of print].
60. Brinckerhoff CE, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3(3):207–214.
61. Bruce A et al. In: *Molecular Biology of Cell*. 4ª edição. New York and London: Garland Science; 2002.
62. Liebich HG. *Funktionelle Histologie der Haussäugetiere: Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis*. Schattauer GmbH, Stuttgart, Germany. 2004.
63. Rudek MA, Venitz J, Figg WD. Matrix metalloproteinase inhibitors: do they have a place in anticancer therapy? *Pharmacotherapy* 2002;22(6):705-20. Disponível em www.medscape.com/viewarticle/438845 - acessado em Janeiro/2010.

Endereço para Correspondências:

EDNA DELABIO-FERRAZ
Rua Gonçalves Crespo 296/504
CEP 20270-320
Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: ednadelabio@yahoo.com.br

É o Exame Anatomopatológico de Rotina Indispensável em Cirurgias Orificiais?

Is the Histopathologic Examination Essential in Orificial Surgeries?

JUVENAL DA ROCHA TORRES NETO¹, RODRIGO ROCHA SANTIAGO², ANA CAROLINA LISBOA PRUDENTE³, HUGO LEITE DE FARIAS BRITO⁴, FELIPE AUGUSTO DO PRADO TORRES⁵, JÚLIO AUGUSTO DO PRADO TORRES⁶, FERNANDA MENDONÇA RAMOS⁷, RAQUEL MATOS DE SANTANA⁸

¹ Professor, doutor e chefe do Serviço de Coloproctologia da UFS, ² Médico coloproctologista e chefe da residência médica de Cirurgia Geral da UFS, ³ Professora substituta do Serviço de Coloproctologia da UFS, ⁴ Professor adjunto e chefe do serviço de Patologia da UFS, ^{5,6,7,8} Acadêmicos de Medicina da UFS.

TORRES NETO JR; SANTIAGO RR; PRUDENTE ACL; BRITO HLF; TORRES FAP; TORRES JAP; RAMOS FM; SANTANA RM. É o Exame Anatomopatológico de Rotina Indispensável em Cirurgias Orificiais?. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 152-159.

RESUMO: **Introdução:** O exame anatomopatológico é feito rotineiramente em cirurgias orificiais e é importante para diagnosticar doenças anais concomitantes, lesões malignas e doenças sexualmente transmissíveis não previstas anteriormente no exame clínico. O gasto com estes exames é bastante significativo para o serviço público o que evidencia a necessidade de avaliar o custo/benefício da sua utilização rotineira. **Objetivos:** Avaliar o tempo decorrido entre a entrega do material e a emissão do laudo, o nível de concordância entre a impressão diagnóstica e a conclusão do anatomopatológico, a importância clínica das patologias diagnosticadas secundariamente, o custo de realização dos exames e a relação custo/benefício dos mesmos. **Metodologia:** Estudo descritivo e retrospectivo de 173 exames anatomopatológicos de pacientes do Hospital Universitário de Aracaju realizados de 2005 a 2007, que foram submetidos à cirurgias orificiais. **Resultados:** O nível de concordância entre a impressão diagnóstica e a conclusão do anatomopatológico foi elevada e, dos laudos discordantes, poucos apresentaram relevância clínica, havendo somente um caso de neoplasia anorretal. Houve um atraso significativo na emissão dos laudos, sugerindo sobrecarga do serviço e o custo/benefício para realização dos exames foi desfavorável. **Conclusão:** Sugerimos triagem para um uso racional e criterioso do exame anatomopatológico em cirurgias orificiais baseada na história clínica e fatores de risco do paciente.

Descritores: Exame anatomopatológico, cirurgia orificial, análise custo/benefício.

I. INTRODUÇÃO

Os exames anatomopatológicos são realizados através da análise de fragmentos de tecido ou órgão retirados por meio de biópsias, cirurgias, endoscopias, punção aspirativa com agulha grossa, necrópsias, entre outros. O estudo desses fragmentos permite análises macro e microscópicas com o objetivo de estabelecer o diagnóstico, avaliar fatores histopatológicos prognósticos e as margens cirúrgicas.

Dentre os procedimentos especializados realizados nos últimos anos, os exames anatomopatológicos estão entre os três procedimentos que apresentaram maior crescimento de gastos, juntamente com anestesia e ações especializadas em odontologia⁽¹⁾.

Atualmente o exame anatomopatológico de espécimes cirúrgicos é utilizado rotineiramente em cirurgias orificiais. A análise patológica de material cirúrgico serve para guiar os cuidados e tratamento do paciente. Além disso, serve para garantir, junto às se-

Trabalho realizado no Serviço de Coloproctologia e Serviço de Patologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS) - Aracaju - Sergipe - Brasil.

Recebido em 11/02/2010

Aceito para publicação em 16/04/2010

guradoras de saúde, que procedimentos documentados são realizados tanto em caráter médico-legal, como uma ferramenta educacional para confirmar diagnósticos presumidos⁽²⁾.

No entanto, o gasto com exames anatomopatológicos de rotina é bastante significativo para o serviço público (cerca de R\$ 69,00 por procedimento diagnóstico em peça anatômica ou cirúrgica simples⁽³⁾ e R\$ 20,87 por exame anatomopatológico por congelamento ou parafina⁽⁴⁾) o que evidencia a necessidade de um uso racional e criterioso deste exame. Há inclusive sobrecarga dos serviços de anatomopatológicos atrasando a emissão de laudos de patologias que necessitariam tratamento totalmente dependente deste exame.

As patologias orificiais benignas envolvem canal anal, ânus, margem anal, períneo e região sacrococcígea. E são classificadas em: incontinência anal, hemorroidas, fissura anal, abscessos, fístulas, prolapso retal, prurido anal, cistos pilonidais, condiloma acuminado e gangrena de Fournier.

A avaliação anatomopatológica dos espécimes de cirurgias orificiais é utilizada para confirmar o diagnóstico clínico inicial, corrigi-lo e/ou evidenciar doenças anais concomitantes, algumas delas com maior relevância diagnóstica como as neoplasias anorretais e doenças sexualmente transmissíveis. Essas doenças podem ser assintomáticas ou apresentar sintomas semelhantes aos das doenças orificiais benignas, sendo neste caso o exame anatomopatológico uma importante ferramenta diagnóstica.

A importância do exame anatomopatológico em diagnosticar lesões não previstas anteriormente pela impressão clínica deve ser avaliada e relacionada com o custo/benefício para o paciente e para a instituição médica.

II. OBJETIVOS

1. Objetivo Principal

Avaliar a necessidade de realizar exame anatomopatológico de rotina para patologias orificiais benignas.

2. Objetivos Secundários

Avaliar a capacidade deste exame evidenciar algo que não estava previsto na impressão clínica;

Avaliar o tempo decorrido entre a entrega de material para exame e a emissão do laudo;

Identificar a importância clínica da patologia diagnosticada pelo exame anatomopatológico e não prevista pela impressão clínica;

E avaliar a relação custo/benefício do mesmo.

III. REVISÃO DA LITERATURA

Apesar do exame anatomopatológico de rotina atualmente ser utilizado em cirurgias orificiais na maioria dos serviços de coloproctologia, o tema é ainda pouco abordado na literatura.

A região perianal, o ânus, o canal anal e o reto podem ser sedes de várias doenças, devendo estas regiões anatômicas serem examinadas com detalhe, mesmo tendo sido encontrada a doença mais comum aí existente: a doença hemorroidária. Isto porque inúmeras doenças anais concomitantes podem sediar tais regiões além da doença hemorroidária, somando seus sintomas aos desta doença⁽⁵⁾.

Em um estudo que avaliou 2.134 espécimes de doença hemorroidária operada, o exame anatomopatológico (EAP), além de diagnosticar a doença hemorroidária (DH), corroborou 541 diagnósticos de doença anal concomitante (DAC) dos 729 pacientes operados de DAC associado à DH (72,8%). E, mais, ainda, o EAP detectou, em 37 dos 2.134 espécimes cirúrgicos, doenças não diagnosticadas no pré-operatório (1,7%), como esquistossomose, amebíase, doença de Crohn anal, melanoma anal, carcinoma de células escamosas, doença de Bowen, tuberculose anal, câncer cloacogênico e linfoma. Dessa forma Cruz et al. concluíram que a realização do exame anatomopatológico de todos os espécimes cirúrgicos de hemorroidectomia é muito importante, tanto para corroborar o diagnóstico de doença hemorroidária, quanto para corroborar diagnósticos pré-operatórios de DAC e diagnosticar DAC não diagnosticadas no pré-operatório⁽⁶⁾.

Em um outro estudo, Carneiro et al. concluem que há relevância no exame histopatológico das peças cirúrgicas de hemorroidectomia devido à ocorrência de outras doenças anais associadas, aconselhando exame histopatológico de todo material proveniente de hemorroidectomias⁽⁷⁾.

Um estudo que avaliou a incidência das várias DAC à doença hemorroidária (9.289 casos) evidenciou que 12,1% dos portadores de doença hemorroidária também receberam o diagnóstico de DAC (1.122 casos). Dentre as DAC diagnosticadas, 48,2% eram

fissura anal, 27,8% eram hipertrofia de papilas anais, 10,4% eram fístula anal, 10,0% eram hipotonia anal com incontinência fecal parcial, 3,3% eram condilomas anais acuminados e 0,3% eram tumores perianais. Dos 1.122 portadores de DAC, 729 foram operados, tendo o exame histopatológico corroborado os diagnósticos proctológicos em 510 espécimes cirúrgicos (72,8%), excluindo-se os 31 casos de hipotonia anal, não passíveis de diagnóstico histopatológico⁽⁵⁾.

Dentre as doenças anais concomitantes, as que apresentam maior relevância diagnóstica são as neoplasias anorretais e as doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) está intimamente relacionada ao câncer anorretal. Sabe-se que 20% dos pacientes são assintomáticos, porém o sangramento e a dor associada à sensação de massa ocupando o canal anal são o sinal e o sintoma mais frequentes quase sempre erroneamente associados às doenças hemorroidárias⁽⁸⁾.

A infecção pelo HPV é uma das DSTs de maior incidência e prevalência no mundo e é considerada pré-neoplásica. A região anal é um dos sítios de maior acometimento desta doença. Isto é mais evidente em alguns grupos de pacientes, como aqueles com prurido anal idiopático, com antecedentes de condiloma anal tratado e com antecedentes de infecção genital pelo HPV tratada. O diagnóstico da infecção pelo HPV na forma clínica (condiloma acuminado) é essencialmente clínico com a verificação das verrugas, macroscopicamente. O diagnóstico da forma subclínica é possível pela anosscopia de alta resolução que cora a área doente, possibilitando a biópsia dirigida, confirmando-se o diagnóstico pelo anatomopatológico. O exame anatomopatológico, além do diagnóstico do HPV nas formas clínica e subclínica, possibilita identificar a neoplasia intraepitelial, o carcinoma microinvasivo e o carcinoma invasivo⁽⁹⁾.

Por muitos anos, a inflamação resultante de lesões anais benignas, como hemorroidas e fístulas anais, foi considerada um fator predisponente para câncer anorretal. Uma revisão da literatura realizada em 1990 concluiu que a associação causal entre lesões anais benignas e câncer anorretal foi estatisticamente confirmada⁽¹⁰⁾. Mas, numa avaliação mais recente, Frisch et al. afirmaram que apesar de seus achados confirmarem observações prévias de uma relação próxima entre doenças anais benignas e câncer anorretal, eles não corroboram o papel predisponente das doenças anais benignas⁽¹¹⁾.

As manifestações anorretais das doenças sexualmente transmissíveis apresentam um modo de apresentação variável que frequentemente simula as patologias anais benignas, o que as torna facilmente subdiagnosticadas. Nos casos de patologias anorretais onde há dificuldade diagnóstica, o exame anatomopatológico deve ser considerado num estágio inicial⁽¹²⁾.

As patologias anorretais benignas ou malignas apresentam geralmente uma sintomatologia comum, moderada ou ocasional. Portanto, ao evidenciar sintomas anorretais, uma avaliação completa deve ser realizada, pois doenças orificiais benignas podem coexistir com patologias anais concomitantes de maior relevância diagnóstica como neoplasia anorretal e doenças sexualmente transmissíveis⁽¹³⁾.

Segundo a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (2008), o custo do tratamento tardio destas patologias de maior relevância clínica (neoplasia anorretal, lesões por HPV e esquistossomose, por exemplo) seria: excisão de lesão ou tumor anorretal R\$ 215,60; amputação abdomino perineal do reto completa R\$ 997,66, quimioterapia/radioterapia 1ª linha R\$ 571,50 e de 2ª linha, R\$ 2.224,00 e tratamento cirúrgico de varizes esofágicas R\$ 705,03.

Um estudo feito pela Unimed de Belo Horizonte, avaliou os dados de 447 pacientes de câncer atendidos pela operadora e estimou que, entre 2008 e 2010, o tratamento do câncer em estágios avançados será quase oito vezes mais caro do que se esses mesmos pacientes tivessem detectado a doença na fase inicial. Para o mesmo período, as projeções indicam que os custos de tratamento serão sete vezes maiores do que as despesas com ações de prevenção⁽¹⁴⁾.

No entanto, o gasto com exames anatomopatológicos de rotina é bastante significativo para o serviço público, cerca de R\$ 69,00 por procedimento diagnóstico em peça anatômica ou cirúrgica simples⁽³⁾ e R\$ 20,87 por exame anatomopatológico por congelamento ou parafina⁽⁴⁾, o que evidencia a necessidade de um uso racional e criterioso deste exame.

IV. METODOLOGIA

1. Casuística

A presente pesquisa trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo de exames anatomopatológicos de pacientes do Hospital Universitário de Aracaju (Universidade Federal de Sergipe)

realizados em 2005, 2006 e 2007 (época de instalação do Serviço de Coloproctologia), que foram submetidos à cirurgias orificiais. Os exames foram analisados qualitativa e quantitativamente. A análise qualitativa dos exames foi realizada de acordo com a avaliação do tempo decorrido entre a entrega do material e a emissão do laudo, do nível de concordância e discordância entre a impressão diagnóstica e a conclusão do anatomopatológico e da importância clínica das patologias diagnosticadas secundariamente. A análise quantitativa avaliou o custo da realização dos exames e a relação custo/benefício da realização dos mesmos.

1.1 Critérios para inclusão

Foram incluídos todos os exames anatomopatológicos de pacientes que se submeteram à qualquer tipo de cirurgia orificial, de ambos os gêneros.

2. Método

2.1 Avaliação dos exames anatomopatológicos

A partir de um levantamento já realizado de cirurgias orificiais (Banco de Dados do Serviço de Coloproctologia) – foram pesquisados todos os exames anatomopatológicos. Em seguida, os dados obtidos foram relacionados em planilha do Excel®. Foram avaliados o tempo decorrido entre a entrega do material e a emissão do laudo, o nível de concordância e discordância entre a impressão diagnóstica e a conclusão do anatomopatológico, a importância clínica das patologias diagnosticadas secundariamente, o custo de realização dos exames anatomopatológicos e a relação custo/benefício dos mesmos.

2.2 Considerações éticas

Os pacientes não participaram diretamente da pesquisa e, por isso, não assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A pesquisa utilizou somente os exames anatomopatológicos destes pacientes para obtenção de dados. Esta pesquisa não oferece riscos, nem gastos adicionais ao sujeito da pesquisa e o anonimato do paciente foi respeitado. O projeto foi submetido à apreciação e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

2.3 Análise Estatística

O pequeno número de pacientes onde houve discordância entre a hipótese diagnóstica e o laudo

anatomopatológico não permitiu a aplicação de um teste de significância, tendo sido somente realizada uma análise descritiva.

V. RESULTADOS

Foi realizado o levantamento de 340 exames anatomopatológicos de pacientes do Hospital Universitário de Aracaju (Universidade Federal de Sergipe) realizados em 2005, 2006 e 2007, pertencentes ao banco de dados do Serviço de Coloproctologia. Os laudos foram revisados e dos 340 exames, 160 foram excluídos do estudo por não pertencerem ao grupo de patologias orificiais. Após a coleta de dados, dos 180 exames anatomopatológicos avaliados, 7 foram excluídos por falta de dados, restando 173 laudos incluídos no estudo.

Dos 173 pacientes, 72 (41,6%) eram do gênero masculino e 101 (58,4%) do gênero feminino. A média de idade dos pacientes submetidos à cirurgia orificial foi de 41 anos com desvio padrão de 14,67, e a idade variou de 1 ano a 81 anos.

O tempo decorrido entre a entrega do material e a emissão do laudo anatomopatológico teve uma média de 23,89 dias com desvio padrão de 26,69, e o intervalo variou de 3 dias a 149 dias. Dos 173 laudos, 113 (65,3%) foram entregues com até 15 dias e 60 (34,7%) foram entregues com mais de 15 dias. Destes 60 laudos, 31 (18%) deles foram entregues com mais de 30 dias e 17 (9,8%) com mais de 60 dias.

O custo para realização dos exames anatomopatológicos nesse estudo foi de R\$3.756,60 (180 exames x R\$ 20,87 – dado da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, 2008).

O nível de concordância entre a impressão diagnóstica e a conclusão do anatomopatológico foi de 93% (161 laudos de 173). Destes 161 laudos que corroboraram o diagnóstico pré-operatório, 139 (80,3%) representaram patologias orificiais costumeiras (hemorroidas, fístulas, fissuras e plicomas anais) (Tabela 1) e 22 (12,7%) representaram outras patologias proctológicas (cistos pilonidais, pólipos, condilomas, prolapso retal, leucoplasia, neoplasia anorretal) (Tabela 2).

O nível de discordância entre a impressão diagnóstica e a conclusão do anatomopatológico foi de 7% (12 laudos de 173). Destes 12 laudos, 8 (4,6%) apresentaram relevância clínica significativa e não prevista no diagnóstico pré-operatório: 4 casos de

Tabela 1 - Patologias orificiais costumeiras suspeitadas no pré-operatório e confirmadas pelo exame anatomopatológico.

Patologia Orificial	Nº de casos	Porcentagem
Hemorróidas	85	61%
Fístula anal	26	18,7%
Fissura anal	6	4,4%
Plicoma anal	2	1,4%
Hemorróidas + Plicoma anal	8	5,8%
Hemorróidas + Fissura anal	6	4,4%
Hemorróidas + Fístula anal	4	2,9%
Plicoma anal + Fissura anal	1	0,7%
Hemorróidas + Fístula anal + Plicoma anal	1	0,7%
Total	139	100%

esquistossomose, 2 lesões por HPV, 1 caso de neoplasia anorretal e 1 caso de displasia epitelial (Tabela 3).

VI. DISCUSSÃO

O exame anatomopatológico atualmente é feito de rotina em cirurgias orificiais e é importante para diagnosticar doenças anais concomitantes, lesões malignas e doenças sexualmente transmissíveis não previstas anteriormente no exame clínico. Além disso, serve para garantir, junto às seguradoras de saúde, que procedimentos documentados são realizados tanto em ca-

ráter médico-legal, como uma ferramenta educacional para confirmar diagnósticos presumidos⁽²⁾.

No entanto, o gasto com exames anatomopatológicos de rotina é bastante significativo para o serviço público o que evidencia a necessidade de um uso racional e criterioso deste exame. Há inclusive sobrecarga dos serviços de anatomia patológica atrasando a emissão de laudos de patologias que necessitariam tratamento totalmente dependente deste exame.

No presente estudo o tempo decorrido entre a entrega do material e a emissão do laudo

Tabela 2 - Outras patologias proctológicas suspeitadas no pré-operatório e confirmadas pelo exame anatomopatológico.

Patologia Orificial	Nº de casos	Porcentagem
Cisto Pilonidal	1	4,5%
Tumoração anal inflamatória	2	9%
Lesão hipocrômica em ânus	2	9%
Pólipos	5	22,9%
Condilomas acuminados	3	13,8%
Neoplasia anorretal	3	13,8%
Dor Perianal inespecífica	1	4,5%
Prolapso retal + Pólipo anal	1	4,5%
Cisto vaginal + Hemorróidas	1	4,5%
Papila Hipertrófica	1	4,5%
Fístula reto-vaginal	1	4,5%
Leucoplasia	1	4,5%
Total	22	100%

Tabela 3 - Laudos anatomopatológicos discordantes da hipótese diagnóstica pré-operatória.

Patologia Orifical	Nº de casos	Porcentagem
Piodermite abscedada	1	8,3%
Hidradenoma Papilífero	2	16,7%
Esquistossomose	4	33,4%
Papiloma escamoso	2	16,7%
Neoplasia anorretal	1	8,3%
Displasia de epitélio escamoso	1	8,3%
Fibrolipoma	1	8,3%
Total	12	100%

anatomopatológico teve uma média de 23,89 dias com desvio padrão de 26,69, e o intervalo variou de 3 dias a 149 dias. Dos 173 laudos, 113 (65,3%) foram entregues com até 15 dias e 60 (34,7%) foram entregues com mais de 15 dias. Destes 60 laudos, 31 (18%) deles foram entregues com mais de 30 dias e 17 (9,8%) com mais de 60 dias. Esses achados evidenciam uma sobrecarga do serviço de patologia com atraso (prazo de entrega maior do que 15 dias) na emissão de 34,7% dos laudos. A sobrecarga do serviço de patologia por exames onde a suspeita diagnóstica é clara e o paciente não possui fatores de risco retarda o diagnóstico de patologias com alta relevância clínica, como por exemplo as diversas neoplasias, contribuindo para o aumento na morbi/mortalidade e custo do tratamento tardio do câncer.

O nível de concordância entre a impressão diagnóstica e a conclusão do anatomopatológico foi bastante significativo em nosso estudo (93% - 161 laudos de 173), sendo esse dado semelhante ao encontrado na literatura. Em um estudo que avaliou 2.134 espécimes de doença hemorroidária operada, o exame anatomopatológico, além de diagnosticar a doença hemorroidária (DH), corroborou 541 diagnósticos de doença anal concomitante (DAC) dos 729 pacientes operados de DAC associado à DH (72,8%) (CRUZ et al., 2007). O alto nível de concordância mostra que grande parte das patologias orificiais podem ser diagnosticadas com segurança baseando-se numa história clínica e exame proctológico detalhados.

O nível de discordância foi de 7% (12 laudos de 173). Destes 12 laudos, apenas 8 (4,6%) apresentaram relevância clínica significativa: 4 casos de esquistossomose, 2 lesões por HPV, 1 caso de neoplasia anorretal e 1 caso de displasia epitelial. O nível de

discordância encontrado na literatura foi ainda menor como mostra o mesmo estudo relatado anteriormente onde o exame anatomopatológico detectou, em somente 37 dos 2.134 espécimes cirúrgicos, doenças não diagnosticadas no pré-operatório (1,7%) (CRUZ et al., 2007). No presente estudo, o único caso de neoplasia anorretal onde não houve concordância com a hipótese diagnóstica, houve suspeição clínica para realização do exame anatomopatológico. Neste caso a hipótese diagnóstica pré-operatória foi condiloma acuminado e o laudo do exame foi neoplasia intraepitelial escamosa associada ao HPV. Este é um exemplo claro de otimização do uso do exame anatomopatológico para avaliação de lesões suspeitas.

De acordo com os estudos encontrados na literatura o exame anatomopatológico deve ser utilizado rotineiramente em cirurgias orificiais. Cruz et al. concluíram que a realização do exame anatomopatológico de todos os espécimes cirúrgicos de hemorroidectomia é muito importante, tanto para corroborar o diagnóstico de doença hemorroidária, quanto para corroborar diagnósticos pré-operatórios de DAC e diagnosticar DAC não diagnosticadas no pré-operatório⁽⁶⁾. Em um outro estudo, Carneiro et al. concluem que há relevância no exame histopatológico das peças cirúrgicas de hemorroidectomia devido à ocorrência de outras doenças anais associadas, aconselhando exame histopatológico de todo material proveniente de hemorroidectomias⁽⁷⁾. Um estudo que avaliou a incidência das várias DAC à doença hemorroidária (9.289 casos) evidenciou que 12,1% dos portadores de doença hemorroidária também receberam o diagnóstico de DAC (1.122 casos)⁽⁵⁾. Em nosso estudo, concluímos que o custo/benefício para realização do exame anatomopatológico de rotina em cirurgias orificiais não

foi favorável, com um índice de relevância clínica em apenas 4,6% dos casos, onde o resultado influenciou decisivamente no prognóstico do paciente. No restante dos casos, o exame evidenciou algo que já estava previsto na impressão clínica ou alguma patologia não relevante para mudança de conduta terapêutica do paciente.

Segundo a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (2008), o custo do exame anatomopatológico por congelamento ou parafina é R\$ 20,87; excisão de lesão ou tumor anorretal R\$ 215,60; amputação abdomino perineal do reto completa R\$ 997,66, quimioterapia/radioterapia 1ª linha R\$ 571,50 e de 2ª linha, R\$ 2.224,00 e o tratamento cirúrgico de varizes esofágicas R\$ 705,03. O custo para realização dos exames anatomopatológicos encontrado no nosso estudo foi de R\$ 3.756,60 (180 exames x R\$ 20,87). Esse dado quando comparado ao custo do tratamento tardio das patologias de maior relevância clínica diagnosticadas exclusivamente pelo exame anatomopatológico neste estudo (neoplasia anorretal, lesão por HPV e esquistossomose) mostra que o diagnóstico precoce destas patologias é extremamente importante tanto para reduzir a morbi/mortalidade destas patologias como para a economia do serviço público. Apesar disto, o custo do tratamento de um único caso de neoplasia anal encontrado no nosso estudo (excisão de tumor anorretal + radio/quimioterapia, por exemplo) seria tão alto que, isoladamente, já justificaria a realização de todos os exames anatomopatológicos.

O uso do exame anatomopatológico pode ser otimizado através de uma avaliação clínica cuidadosa e estudo dos fatores de risco do paciente (grupos de risco para DSTs, faixa etária maior que 50 anos, histó-

ria familiar de câncer, lesões de HPV, pacientes anorreceptivos,...), selecionando para avaliação anatomopatológica somente os casos suspeitos. Isto reduziria muito os gastos com exames desnecessários e não sobrecarregaria o serviço de patologia, possibilitando que os laudos fossem entregues em tempo hábil (menos de 15 dias). Desta forma os laudos de casos mais urgentes, como a suspeita de neoplasia, não seriam atrasados em função da grande maioria de casos onde não há dúvida diagnóstica.

Com base nesse estudo queremos sugerir a necessidade de uma triagem para um uso racional e criterioso do exame anatomopatológico em cirurgias orificiais baseada na história clínica e fatores de risco do paciente.

VII. CONCLUSÕES

O nível de concordância entre a impressão diagnóstica e a conclusão do anatomopatológico foi elevada.

Dos laudos discordantes, poucos apresentaram relevância clínica significativa, havendo somente um caso de neoplasia anorretal.

Houve um atraso significativo na emissão dos laudos anatomopatológicos, sugerindo sobrecarga do serviço.

O custo/benefício para realização dos exames anatomopatológicos encontrado no nosso estudo foi desfavorável.

Sugerimos triagem para um uso racional e criterioso do exame anatomopatológico em cirurgias orificiais baseada na história clínica e fatores de risco do paciente.

ABSTRACT: Introduction: The histopathologic examination is repeatedly done in orificial surgeries and it's important to diagnose anal diseases associated, malign lesions and sexually transmitted diseases that weren't previously predicted on the clinic examination. The cost of the histopathologic examinations is very significant to the public health service, which shows the need to do a cost-benefit analysis of their routine use. **Objectives:** Evaluate the time between the surgical specimen's delivery and the emission of the histopathologic examination's report, the concordance level between the clinic impression and the histopathologic examination's report, the clinical relevance of the diseases secondarily diagnosed, the cost of the histopathologic examinations and the cost-benefit analysis of them. **Methods:** Descriptive and retrospective study of 173 histopathologic examinations from patients of the Hospital Universitário de Aracaju made from 2005 to 2007, that were submitted to orificial surgeries. **Results:** High concordance level between the clinic impression and the histopathologic examination's report; from the discordants reports, a few had clinical relevance and was only one case of anal cancer. There was a significant delay on the reports' emission, which suggests that the pathology service is overloaded; and the cost-benefit analysis was unfavorable. **Conclusions:** We suggest screening to a rational and judicious use of the histopathologic examination in orificial surgeries based on the patient's clinical history and risk factors.

Key words: Histopathologic examination, orificial surgery, cost-benefit analysis.

VIII. REFERÊNCIAS

1. DATASUS. Banco de dados do Sistema Único de Saúde. Disponível em: www.datasus.gov.br Acesso em: 01 jul. 2009.
2. FELIX, F et al. Avaliação da utilidade do exame histopatológico como rotina em tonsilectomias. Rev. Bras. Otorrinolaringol, 2006; 72 (2).
3. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 5ª edição. São Paulo, 2008.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/.../Relatorio_Analitico.pdf Acesso em: 07 jul. 2009.
5. CRUZ, GMG et al. Doenças anais concomitantes à doença hemorroidária: revisão de 1.122 pacientes. Rev bras Coloproct, 2006; 26(4): 369-376.
6. CRUZ, GMG et al. Exame Histopatológico em Espécimes de Doença Hemorroidária Operada – Revisão de 2.134 Casos. Rev bras Coloproct, 2007; 27(3): 269-277.
7. CARNEIRO, LLR et al. Exame histopatológico de peças cirúrgicas de hemorroidectomia. Rev Bras de Coloproctologia, 1999; suplemento 1, página 43.
8. SANTOS-JR, JCM. Câncer Ano-Retal-Cólico - Aspectos Atuais: I – Câncer Anal. Rev bras Coloproct, 2007; 27(2): 219-223.
9. MAGI, JC et al. Resultados do Exame Anátomo-Patológico e “Polymerase Chain Reaction (PCR)” na Forma Clínica e Subclínica da Infecção Anal pelo Papilomavirus Humano (HPV) - Estudo em Quatro Grupos de Pacientes. Rev bras Coloproct, 2006; 26(4): 406-413.
10. LEICHMAN, LP; CUMMINGS, BJ. Anal carcinoma. Curr Probl Câncer, 1990;14:117-159.
11. FRISCH, M et al. Benign Anal Lesions and the Risk of Anal Cancer. N Engl J Med, 1994; 331(5):300-2.
12. SCHOFIELD, JB; WINCESLAUS, SJ. Anorectal manifestations of sexually transmitted infections. Colorectal Dis, 2001; 3(2):74-81.
13. PFENNINGER, JL; ZAINEA, GG. Common Anorectal Conditions: Part II. Lesions. Am Fam Physician, 2001; 64(1):77-88.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

Endereço para correspondência:
JUVENAL DA ROCHA TORRES NETO
Rua Ananias Azevedo Nº. 100, apto. 902
Bairro Praia 13 de Julho, Aracaju- SE
E-mail: jtorres@infonet.com.br
Tel.(fax).: (79) 3214-4830

Perfil dos Pacientes Portadores de Câncer Colorretal Operados em um Hospital Geral: Necessitamos de um Programa de Rastreamento Acessível e Efetivo

Profile of patients with colorectal cancer operated in a general hospital: We need an accessible and effective screening program

MARCUS VALADÃO¹, RICARDO ARYLEAL¹, LUÍS CLÁUDIO BARBOSA², MÁRCIO CARNEIRO³,
ROBERTO JAMIL MUHARRE³

¹ Staff da II Clínica Cirúrgica do Hospital Federal de Bonsucesso; ² Residente da II Clínica Cirúrgica do Hospital Federal de Bonsucesso; ³ Chefe da II Clínica Cirúrgica do Hospital Federal de Bonsucesso.

VALADÃO M; LEAL RA; BARBOSA LC; CARNEIRO M; MUHARRE RJ. Perfil dos Pacientes Portadores de Câncer Colorretal Operados em um Hospital Geral: Necessitamos de um Programa de Rastreamento Acessível e Efetivo. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 160-166.

RESUMO: O objetivo do presente trabalho é demonstrar o panorama atual do câncer colorretal em um hospital geral no estado do Rio de Janeiro, enfocando aspectos relacionados à apresentação clínica e ao diagnóstico tardio. Trata-se de um estudo retrospectivo que incluiu os pacientes em acompanhamento no ambulatório de seguimento de câncer colorretal da II Clínica Cirúrgica do Hospital Federal de Bonsucesso nos últimos 5 anos (2004-2009). Os sintomas mais comuns foram dor abdominal (60,1%), obstrução intestinal (41,1%), emagrecimento (36,7%), sangramento (33,5%), anemia (14,5%), perfuração (6,3%) e fístula (1,2%). Em relação aos pacientes com tumores de cólon direito, os sintomas mais prevalentes foram emagrecimento (54,5%), dor (45,4%), obstrução (45,4%) e anemia (27,2%). Nos pacientes com tumores de cólon esquerdo e sigmóide foram dor (60,5%), obstrução (42,9%), emagrecimento (38,5%), sangramento (32,4%) e anemia (16,6%). Enquanto nos pacientes com tumores de reto foram sangramento (70%), obstrução (60%), dor (60%), emagrecimento (20%) e perfuração (10%). No momento da cirurgia, 53 pacientes apresentavam metástases à distância (33,5%), sendo o fígado o órgão mais acometido, em 36 pacientes (67,9%), seguido pelo peritônio com 11 casos (20,7%) e pelos anexos (ovários) com 4 casos (7,5%). Oitenta e oito pacientes (55,6%) apresentavam metástase linfonodal. Quanto ao estadiamento, observamos que os pacientes operados na emergência apresentavam a seguinte distribuição: 0% Estádio I, 28,2% Estádio II, 30,4% Estádio III e 41,3% Estádio IV. Os pacientes operados eletivamente foram estratificados como Estádio I 2,7%, Estádio II 27,7%, Estádio III 25% e Estádio IV 44%. Conclusão: O perfil dos pacientes operados na nossa instituição (e que reflete a realidade nacional) é de doença avançada. Com base nos dados apresentados, fica clara a necessidade de implementação de um programa de rastreamento para câncer colorretal.

Descritores: Neoplasia colorretal, diagnóstico precoce.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o quarto tumor mais frequente no mundo, superado apenas pelos tumores de pulmão, mama e próstata. ¹Nos EUA é a terceira neoplasia mais comum e a quarta causa de morte. ¹Sua ocorrência mais comum é na sexta década de vida. ²

O número de casos novos de câncer de cólon e reto estimado para o Brasil no ano de 2010 será de 13.310 casos em homens e de 14.800 em mulheres, correspondendo à terceira neoplasia mais incidente no Brasil (excluindo-se os tumores de pele). Estes valores correspondem a um risco estimado de 14 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma,

Trabalho realizado na II Clínica Cirúrgica - Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Recebido em 12/04/2010

Aceito para publicação em 12/05/2010

o câncer de cólon e reto em homens é o terceiro mais frequente nas regiões Sul (21/100.000) e Sudeste (19/100.000). Na Região Centro-Oeste (11/100.000) ocupa a quarta posição. Nas regiões Nordeste (5/100.000) e Norte (4/100.000) ocupam a quinta posição. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas regiões Sul (22/100.000) e Sudeste (21/100.000); o terceiro nas regiões Centro-Oeste (11/100.000) e Nordeste (6/100.000), e o quinto na região Norte (4/100.000)³.

A prevenção primária é a identificação dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento do câncer e a modificação destes fatores para redução do risco. A prevenção secundária envolve rastreamento da neoplasia ou de lesões precursoras em indivíduos assintomáticos. A identificação dessas lesões e sua remoção diminuem a incidência e a mortalidade do câncer colorretal⁴. Os pacientes podem ser divididos quanto ao risco^{5,6} de apresentarem câncer colorretal em baixo risco, aqueles com menos de 50 anos e sem história familiar de câncer colorretal; risco médio, todos aqueles com 50 anos ou mais e sem outro fator de risco; risco aumentado, pacientes com história pessoal de pólipos ou câncer colorretal ou história familiar de câncer colorretal ou pólipos em parentes de primeiro grau; e alto risco, que inclui os pacientes com síndromes polipóides, com critérios para HNPCC⁷ ou que possuam doença inflamatória intestinal.

Apesar do conhecimento dos fatores de risco relacionados a essa neoplasia e das recomendações bem estabelecidas no sentido da prevenção e do diagnóstico precoce, grande parte dos pacientes, em nosso país, é diagnosticado com doença avançada, apresentando obstrução ou perfuração, e necessitando de procedimento de emergência como medida inicial de tratamento, o que contribui para piora do prognóstico.

O objetivo do presente trabalho é demonstrar o panorama atual do câncer colorretal em um hospital geral no estado do Rio de Janeiro, enfocando aspectos relacionados à apresentação clínica e ao diagnóstico tardio.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo retrospectivo que incluiu os pacientes em acompanhamento no ambulatório de seguimento de câncer colorretal da II Clínica Cirúrgica do Hospital Federal de Bonsucesso nos últimos 5 anos (2004-2009).

Foi feita revisão dos prontuários e dos laudos histopatológicos. As informações coletadas foram gênero, idade, fatores de risco, sintomas na época do diagnóstico, localização do tumor primário, cirurgia realizada e se esta foi eletiva ou de emergência, estadiamento do tumor, tipo histológico, grau de diferenciação do tumor pela classificação de Broders, presença e local de metástases na época do diagnóstico.

Realizamos uma análise descritiva das variáveis selecionadas com planilhas elaboradas com o auxílio do Microsoft Excel® 2007.

RESULTADOS

Do total de 158 pacientes, 85 eram homens (54%) e 73 mulheres (46%). A média de idade foi de 60,32 anos, sendo 61,65 anos para os homens e 58,77 anos para as mulheres. Doze pacientes apresentavam idade igual ou inferior a 40 anos (7,5%).

Dezoito pacientes apresentavam história familiar de câncer colorretal (11,3%), sendo que 2 pacientes preenchiam critérios de Bethesda⁷ para Síndrome de Lynch (1,2%) e um paciente era portador de Polipose Adenomatosa Familiar (0,6%).

Os sintomas mais comuns foram dor abdominal (60,1%), obstrução intestinal (41,1%), emagrecimento (36,7%), sangramento (33,5%), anemia (14,5%), perfuração (6,3%) e fístula (1,2%). Em relação aos pacientes com tumores de cólon direito, os sintomas mais prevalentes foram emagrecimento (54,5%), dor (45,4%), obstrução (45,4%) e anemia (27,2%). Nos pacientes com tumores de cólon esquerdo e sigmóide foram dor (60,5%), obstrução (42,9%), emagrecimento (38,5%), sangramento (32,4%) e anemia (16,6%). Enquanto nos pacientes com tumores de reto foram sangramento (70%), obstrução (60%), dor (60%), emagrecimento (20%) e perfuração (10%). (Tabela 1).

Noventa e nove (63%) pacientes foram operados eletivamente enquanto 59 (37%) dos pacientes foram operados de emergência. A localização mais comum do cancer foi o sigmóide, com 70,2% dos casos, seguido de cólon ascendente (9,4%), reto (8,2%), cólon descendente (6,3%) e cólon transversal (5,6%).

Cento e cinquenta casos se tratavam de adenocarcinoma (94,9%), 3 casos de tumor carcinóide (1,8%), enquanto PEComa, fibrossarcoma, ceratocarcinoma e tumor metastático foram responsáveis por 1 caso cada (0,6%). Quanto ao grau de diferenciação dos adenocarcinomas, 2,7% eram bem dife-

Tabela 1 – Sintomas.

	Direito (%)	Esquerdo (%)	Reto (%)	Geral (%)
Anemia	27,2	16,6	10	14,5
Dor Abdominal	45,4	60,5	60	60,1
Emagrecimento	54,5	38,5	20	33,5
Sangramento	22,4	32,7	70	15,5
Obstrução	45,4	42,9	60	36,7

renciados (G1), 90,2% moderadamente diferenciados (G2) e 8,3% pouco diferenciados (G3).

No momento da cirurgia, 53 pacientes apresentavam metástases à distância (33,5%), sendo o fígado o órgão mais acometido, em 36 pacientes (67,9%), seguido pelo peritônio com 11 casos (20,7%) e pelos anexos (ovários) com 4 casos (7,5%). Oitenta e oito pacientes (55,6%) apresentavam metástase linfonodal.

Quanto ao estadiamento, observamos que os pacientes operados na emergência apresentavam a seguinte distribuição: 0% Estádio I, 28,2% Estádio II, 30,4% Estádio III e 41,3 % Estádio IV. Os pacientes operados eletivamente foram estratificados como Estádio I 2,7%, Estádio II 27,7 %, Estádio III 25% e Estádio IV 44% (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Apesar de conhecermos melhor este tipo de câncer, e ao longo das últimas décadas ampliarmos as chances de cura e sobrevida com o rastreamento, cirurgia, quimioterapia e radioterapia, esta realidade não se aplica de maneira uniforme em nosso País, principalmente no que diz respeito a medicina pública. Apesar do esforço das variadas sociedades médicas que lidam com esta questão em divulgar e esclarecer sobre a doença, esta oportunidade ainda é dada a minoria dos brasileiros.

A maioria dos pacientes encontravam-se em estádios avançados, sendo mais de 70% dos pacientes pertencentes aos estádios III e IV, o que corrobora com a ausência medidas de rastreamento nessa população. Essa realidade de um serviço de cirurgia de um hospital geral pode ser extrapolada a âmbito estadual e nacional, uma vez que o atendimento no nosso serviço é por meio de demanda espontânea. A importância do rastreamento do câncer colorretal reside no fato de que lesões em estágios iniciais são pouco sintomáticas

Tabela 2 – Estadiamento.

	Eletivos (%)	Urgência (%)
Estadio I	2,7	0
Estadio II	27,7	28,2
Estadio III	25	30,4
Estadio IV	44	41,3

e podem ser tratadas de forma curativa, evitando-se procedimentos mais extensos, propiciando maiores taxas de cura⁴. Além disso, podemos detectar lesões pré-malignas, impedindo, assim, a sequência adenoma-carcinoma. Gatta e colaboradores⁸ evidenciaram que pacientes com estágio Dukes A eram assintomáticos em mais de 90% dos casos, enquanto que no estágio Dukes D, em até 80% das vezes, os pacientes não apresentavam nenhum sintoma relacionado ao câncer colorretal.

A maioria dos pacientes não tem acesso com facilidade à ambulatórios de gastroenterologia ou proctologia e a realização de colonoscopia, e muitas vezes tem seu diagnóstico retardado por essas dificuldades. O baixo nível sócio-econômico dos pacientes dificulta a procura por avaliação médica com o surgimento dos primeiros sintomas e a aceitação da realização de exames na ausência dos mesmos. Mesmo o rastreamento dos familiares de primeiro grau de pacientes portadores de Síndrome de Lynch ou Síndrome de Polipose Familiar é difícil de ser realizado pela dificuldade de adesão dos familiares.⁹

Outros cânceres em que foi implementado um método nacional de rastreio apresentaram diminuição de sua mortalidade, como o câncer de mama, colo de útero e próstata.¹⁰⁻¹². Os resultados de ensaios clínicos randomizados que comparam a mortalidade entre mulheres rastreadas e não rastreadas com mamografia, como método de detecção precoce, evidenciaram redução da mortalidade por câncer de mama no grupo

rastreado. As conclusões das meta-análises demonstram que os benefícios do uso da mamografia alcançam cerca de 30% de diminuição da mortalidade em mulheres acima dos 50 anos.¹³ Estudos nos estados de São Paulo e no Paraná demonstraram uma queda no índice de mortalidade por câncer de colo uterino depois do aperfeiçoamento do programa de rastreamento com o exame colpocitológico.^{11,12} O rastreamento para o câncer de próstata com PSA e exame anual é capaz de reduzir em 53% o risco de metástase e em 37% a mortalidade específica.¹⁰

Assim como acontece com o câncer de mama, colo de útero e próstata, um rastreamento efetivo poderia levar a uma diminuição na mortalidade e morbidade por câncer colorretal e este deveria ser implementado, tendo em vista que o câncer colorretal representa a terceira neoplasia mais incidente no Brasil³. Isto implicaria em um grande impacto na redução tanto da mortalidade relacionada ao câncer como na diminuição dos gastos públicos.

As recomendações para rastreamento da população não são uniformes, e variam conforme o risco de um determinado indivíduo desenvolver câncer colorretal. Atualmente, podem ser divididos em baixo, intermediário, aumentado e alto risco. Para os pacientes de baixo risco e assintomáticos não é recomendado nenhum método de rastreio. Para os pacientes de risco médio, o rastreamento pode ser feito a partir dos 50 anos com a pesquisa anual de sangue oculto e caso esta positiva, colonoscopia; pesquisa anual de sangue oculto e retossigmoidoscopia a cada 5 anos, e caso um deles positivo, colonoscopia, ou com colonoscopia a cada 10 anos, sendo a última mais eficiente. Pacientes portadores de risco aumentado e alto risco devem ser submetidos a colonoscopia em intervalos menores (Tabela 3).⁵

Após a realização de uma polipectomia, a recomendação é de que após a exérese de pequenos pólipos retais hiperplásicos o rastreamento se inicie com 50 anos, da mesma forma que um paciente sem história de polipectomia. No caso de 1 ou 2 pólipos adenomatosos tubulares pequenos com displasia de baixo grau, colonoscopia de 5 a 10 anos após a polipectomia. No caso de 3-10 pólipos adenomatosos, algum pólipo > 1cm, pólipo viloso ou com displasia de alto grau, é recomendada colonoscopia 3 anos após a polipectomia. Se forem descobertos mais de 10 pólipos na mesma colonoscopia, está recomendada uma nova colonoscopia em menos de 3 anos.⁵ (Tabela 3).

A colonoscopia tem uma alta sensibilidade na detecção de adenomas, permitindo a ressecção dos mesmos e impedindo, assim, a progressão adenomacarcinoma. Esse procedimento é capaz de reduzir a mortalidade relacionada ao câncer de 76 a 90%.¹⁴ No serviço de endoscopia do Hospital Federal de Bonsucesso, são realizadas uma média de 80 a 100 colonoscopias por mês. Nos últimos 6 meses foram realizadas 574 colonoscopias. A maioria das indicações tem caráter investigativo de casos sintomáticos devido a sangramento, anemia ou emagrecimento. Poucos são os casos de colonoscopias indicadas para rastreamento, geralmente pacientes com história prévia de câncer ou história de Polipose familiar ou HNPCC. O tempo médio de espera para a realização do exame é de 7 dias para pacientes internados e de 30 dias para pacientes ambulatoriais.

Acreditamos que esta realidade se reflete em outros hospitais no Estado do Rio de Janeiro, cuja principal porta de entrada ainda é a emergência e as dificuldades de acesso são as mesmas. Dessa forma estes dados podem estar subestimados em relação a gravidade da real situação do controle e tratamento desta doença no nosso Estado. Quando pensamos em âmbito nacional, pode ser pior ainda, em função das grandes disparidades entre os outros Estados.

Apesar da existência de recomendações de rastreamento de CCR bem estabelecidas pela Sociedade Brasileira de Coloproctologia e da vigorosa atuação da ABRAPRECI (Associação Brasileira de Prevenção do Câncer de Intestino), não se constata na prática os resultados desejados. Essa realidade pode ser explicada pela falta de políticas públicas, que inclui ausência de infra-estrutura capaz de rastrear a população de médio e alto risco, além da ausência da massificação através dos mais variados meios de comunicação, da mesma forma que é feito com o câncer de mama, por exemplo.

Dessa forma, fica compreensível a explicação do cenário encontrado no nosso estado, em que o diagnóstico é geralmente tardio. Ou seja, a população de médio e alto risco não tem informação quanto à sua condição e nos casos que tem acesso à informação, tem dificuldade em obter os cuidados devidos.

No Brasil, por ainda não dispormos de uma equidade ao acesso aos profissionais de saúde e, principalmente, aos especialistas que estão diretamente

Tabela 3 – Orientações para rastreamento e acompanhamento para a detecção de câncer e adenomas colorretais em pacientes com risco aumentado e alto risco.

CATEGORIA DE RISCO	IDADE DE INÍCIO	RECOMENDAÇÕES
RISCO AUMENTADO		
PACIENTES COM HISTÓRICO DE PÓLIPOS EM COLONOSCOPIA PRÉVIA		
Pacientes com pequenos pólipos hiperplásticos	—	Colonoscopia ou outros métodos*
Pacientes com 1 ou 2 pequenos adenomas tubulares com displasia de baixo grau	5 a 10 anos após polipectomia inicial	Colonoscopia
Pacientes com 3 a 10 adenomas, ou 1 adenoma >1cm ou qualquer adenoma com componente viloso ou com displasia de alto grau	3 anos após polipectomia inicial	Colonoscopia
Pacientes com >10 adenomas em um exame	< 3 anos após polipectomia inicial	Colonoscopia
Pacientes com adenomas sésseis que foram removidos por piecemeal	2 a 6 meses para verificar a completa <u>excisão</u>	Colonoscopia
PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL		
Pacientes com câncer de cólon e reto deverão ser submetidos a uma investigação de alta qualidade peroperatoriamente	3 a 6 meses após ressecção do câncer, se não houver metástases irrissecáveis avaliadas durante a cirurgia	Colonoscopia
Pacientes submetidos a cirurgia curativa de câncer de cólon e reto	1 ano após a ressecção	Colonoscopia
PACIENTES COM HISTÓRICO FAMILIAR		
História de câncer colorretal ou pólipos adenomatosos em parentes de 1º grau antes de 60 anos ou em 2 ou mais parentes de 1º grau em qualquer idade	40 anos ou 10 anos antes do mais jovem caso na família	Colonoscopia (a cada 5 anos)
História de câncer colorretal ou pólipos adenomatosos em parentes de 1º grau = 60 anos ou 2 parentes de 2º grau em qualquer idade com câncer colorretal	40 anos	Colonoscopia
ALTO RISCO		
Diagnóstico genético de polipose familiar ou suspeita sem confirmação genética	10 a 12 anos	Retosigmoidoscopia flexível anual para determinar se o indivíduo tem expressão genética da anormalidade (considerar aconselhamento para teste genético)
Diagnóstico clínico ou genético de HNPCC ou indivíduos com elevado risco de HNPCC	20 a 25 anos, ou 10 anos mais jovem do 1º caso na família	Colonoscopia a cada 1 ou 2 anos (considerar aconselhamento para teste genético)
Doença inflamatória intestinal (doença de crohn/retocolite ulcerativa)	O risco de câncer começa a ser significativo após 8 anos do início de uma pancolite ou 12 a 15 anos após o início de uma colite localizada à esquerda	Colonoscopia com biópsia para displasia a cada 1 ou 2 anos

* A cada 5 anos: retosigmoidoscopia flexível, colonoscopia virtual, clister opaco e anualmente: sangue oculto nas fezes (guaiaco ou imunostiquímico)

Levin et al. Gastroenterology 2008 134: 1570 – 1595.

ligados ao tratamento do câncer colorretal, devemos através dos médicos generalistas e da imprensa enfatizar a necessidade de rastreamento para o câncer colorretal, assim como ocorre para o câncer de próstata, colo uterino e, principalmente para o de mama.

Dessa forma, medidas efetivas de rastreamento se constituem ferramentas fundamentais para redução dos casos de doença avançada e para melhoria da sobrevida dos portadores de câncer colorretal.

CONCLUSÃO

O perfil dos pacientes operados na nossa instituição (e que reflete a realidade nacional) é de doença avançada. Com base nos dados apresentados, fica claro a necessidade de pôr em prática o programa de rastreamento já existente para a detecção de lesões precursoras e de câncer colorretal no seu estágio inicial com o intuito de aumentar as chances de cura, sobrevida, e, sobretudo, a qualidade de vida dos portadores desta doença sabidamente prevenível.

ABSTRACT: The aim of this study is to demonstrate the current panorama of colorectal cancer in a general hospital in Rio de Janeiro, focusing on aspects related to the clinical presentation and delayed diagnosis. This is a retrospective study that included patients followed at the outpatient section of colorectal cancer follow-up of the Segunda Clínica Cirúrgica do Hospital Federal Bonsucesso in the past five years (2004-2009). The most common symptoms were abdominal pain (60.1%), intestinal obstruction (41.1%), weight loss (36.7%), bleeding (33.5%), anemia (14.5%), perforation (6.3%) and fistula (1.2%). Patients with right colon tumors presented with weight loss (54.5%), pain (45.4%), obstruction (45.4%) and anemia (27.2%). In patients with tumors of the left colon and sigmoid, the most common symptoms were pain (60.5%), obstruction (42.9%), weight loss (38.5%), bleeding (32.4%) and anemia (16.6%). Patients with rectal tumors presented with bleeding (70%), obstruction (60%), pain (60%), weight loss (20%) and perforation (10%). At surgery, 53 patients had distant metastases (33.5%), the liver being the organ most affected in 36 patients (67.9%), followed by the peritoneum in 11 cases (20.7%) and ovaries with 4 cases (7.5%). Eighty-eight patients (55.6%) had nodal metastasis. Regarding TNM staging, we found that the emergency group distribution was as follows: Stage I 0%, 28.2% Stage II, Stage III 30.4% and 41.3% Stage IV, whereas the elective group staging distribution was: 2.7% Stage I, Stage II 27.7%, 25% Stage III and Stage IV 44%. **Conclusion:** The profile of patients operated in our institution (which reflects the national reality) is composed mainly with patients with advanced cancer stages. Based on the data presented, it is necessary to implement a national screening program for colorectal cancer.

Key word: Colorectal neoplasia; Early diagnosis.

REFERÊNCIAS

1. Castro, L; Anghinoni, M, Mali Jr J. Câncer de cólon. In: Tratamento cirúrgico do câncer gastrointestinal. Rio de Janeiro: Leonaldson dos Santos Castro e José Humberto Corrêa, 2005: 331.
2. Rousseau DL, Midis GP, Feig BW, et al. Cancer of the colon, rectum, and anus. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
3. INCA. Estimativa 2010 – Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <www.inca.gov.br/estimativa/2010>. Acesso em 22/02/2010
4. Moesinger, RC – Diagnosis and emerging therapies in the treatment of colorectal cancer. John Hopkins Advanced Studies in Medicine – Oncology 2006; 6(1) 30-9.
5. Levin B, Lieberman D, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guideline from the American cancer Society, the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer, and the American college of Radiology. Gastroenterology 2008; 134: 1570 – 1595.
6. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – update based on new evidence. Gastroenterology 2003; 130: 1872-1885.
7. Valadão M, Castro LS. Câncer colorretal hereditário. Rev Col Bras Cir 2007; 34: 193-200.
8. Gatta G, Capocaccia R, Sant M, et AL. Understanding variations in survival for colorectal cancer in europe: A EURO CARE high resolution study. Gut 2000; 47:533-8.
9. Valadão M, Graziosi G, Carneiro M, Leal R, et al. A importância da suspeição clínica no diagnóstico e tratamento do câncer colorretal hereditário. Rev Bras Coloproct. 2008;28 (4): 454-461.
10. van Leeuwen PJ, Connolly D, Gavin A, Roobol MJ, Black A, Bangma CH, Schröder FH. The Prostate Cancer Prevention Trial and European Randomized Study of Screening for

- Prostate Cancer risk calculators indicating a positive prostate biopsy: A comparison. *BJU International* 2008 19 (102): 1068 – 1073.
11. Fonseca, LA; Ramacciotti Ade S, Eluf Neto J. Tendência da mortalidade por câncer do útero no município de São Paulo entre 1980 e 1999. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(1):136-42.
 12. Bleggi Torres FL, Werner B, Totsugui J, Collaco LM, Araújo SR, Huculak M. Cervical cancer screening program of Parana: cost-effective model in a developing country. *Diagn Cytopathol*. 2003; 29(1):49-54.
 13. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(10):1060-96.
 14. Lieberman D. Colonoscopy as a mass screening tool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(3):225-8.

Endereço para correspondência:

HOSPITAL FEDERAL DE BONSUCESSO
Av. Londres, 616 – Bonsucesso
Prédio 1, 4º andar, secretaria da Cirurgia Geral II
Rio de Janeiro, RJ, Brasil
21041-030
Tel.: (21) 3977-9610

Tratamento com Radio e Quimioterapia do Carcinoma Epidermóide do Canal Anal: Experiência do Hospital Barão de Lucena

Radiochemotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: Barao de Lucena Hospital Experience

MAURILIO TOSCANO DE LUCENA², ADAUTO BARROS¹, ANTÔNIO BOOZ², CARLOS LOYO², CARLOS UCHÔA³, ERNESTO ROESLER⁶, FERNANDO MONTEIRO¹, FRANCISCO SARMENTO², JOAQUIM HERBÊNIO², JOSÉ EDSON DOS SANTOS², MARCELO PADILHA⁵, MAURÍCIO MATOS², PAULA GOMES LOBO⁴, ROBERTO REGIS¹, ROBERTA TORREÃO⁵, ROMILDO ARAÚJO⁵, ROGÉRIO LEAL²

¹Coloproctologista do Hospital Barão de Lucena, ²Coloproctologista do Hospital Barão de Lucena e Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia, ³Coloproctologista do Hospital Barão de Lucena e Associado da Sociedade Brasileira de Coloproctologia, ⁴Coloproctologista do Hospital Barão de Lucena e Filiado da Sociedade Brasileira de Coloproctologia, ⁵Oncologista do Hospital Barão de Lucena, ⁶Radioterapeuta do Instituto Ivo Roesler.

LUCENA MT; BARROS A; BOOZ A; LOYO C; UCHÔA C; ROESLER E; MONTEIRO F; SARMENTO F; HERBÊNIO J; SANTOS JE; PADILHA M; MATOS M; LOBO PG; REGIS R; TORREÃO R; ARAÚJO R; LEAL R. Tratamento com Radio e Quimioterapia do Carcinoma Epidermóide do Canal Anal: Experiência do Hospital Barão de Lucena. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 167-174.

RESUMO: Objetivos: Apresentar os resultados e analisar as variáveis implicadas no tratamento e prognóstico do carcinoma epidermóide do canal anal tratado através da radio e quimioterapia no Hospital Barão de Lucena-SUS-PE. **Metodologia:** Análise dos prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer do canal anal submetidos a tratamento radioquimioterápico. O período de acompanhamento foi de junho de 1989 a junho de 2005. Foram incluídos os pacientes com diagnóstico histológico de câncer de canal anal, enquadrados nos estádios I, II, IIIa e IIIb, submetidos a dois ciclos de quimioterapia com 5-fluorouracil (5-FU) na dose de 1g/m²/dia em infusão contínua de 96 horas e cisplatino na dose de 100mg/m² administrado em 6 horas no segundo dia de infusão de cada ciclo, administrados na primeira e terceira semanas do esquema de tratamento radioterápico. **Resultados:** Avaliamos 108 prontuários de pacientes que preencheram os critérios do protocolo. O tempo médio de seguimento foi de 51 meses (1-182 meses). Houve predomínio do gênero feminino (81,5% dos pacientes). A idade variou de 33 a 83 anos (média de 59 anos). O tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma de células escamosas (80,6% dos casos). Em 21 pacientes, foi diagnosticado carcinoma basalóide. Quanto ao grau de diferenciação, prevaleceu o tipo moderadamente diferenciado (61% dos pacientes com carcinoma de células escamosas). O índice de resposta inicial completa foi de 89,8%. Onze pacientes persistiram com tumor após o tratamento radio e quimioterápico. O índice de resposta inicial completa foi menor nos estádios IIIa e IIIb em relação aos estádios I e II com significância estatística (p<0,05). 14 pacientes evoluíram com recidiva tumoral, oito com recidiva local (7,4%) e seis (5,5%) com recidiva linfática e à distância. **CONCLUSÕES:** O tratamento radioquimioterápico exclusivo do carcinoma epidermóide do canal anal, tem índice de resposta completo bastante elevado com morbidade aceitável. O tratamento cirúrgico ainda tem seu valor nos casos de persistência da lesão e/ou de recidiva local, com resultados satisfatórios.

Descritores: Neoplasia do ânus, neoplasia de células escamosas, radioterapia, quimioterapia, quimioterapia combinada.

INTRODUÇÃO

O câncer do canal anal é infreqüente e corresponde a cerca de 2% das neoplasias malignas do intestino grosso. Ocorre com mais freqüên-

cia no sexo feminino numa proporção de 2:1 e acomete principalmente pacientes na sexta e sétima décadas de vida. Com relação ao tipo histológico, cerca de 80% destes tumores são carcinomas espinocelulares^{1,8}.

Trabalho realizado no Hospital Barão de Lucena – SUS – PE e no Instituto Ivo Roesler de Radioterapia – Recife – PE - Brasil.

Recebido em 08/12/2009

Aceito para publicação em 07/01/2010

Sua incidência aumentou após a década de 80, provavelmente em função da transmissão sexual do papiloma vírus humano¹. Vários outros fatores têm sido associados com o câncer do canal anal como: feridas anais crônicas ou irritação crônica da pele perianal, tabagismo, infecções virais e bacterianas, imunossupressão e exposição prévia à radiação².

É importante a distinção anatômica entre o canal anal e a margem anal, pois a história natural do câncer nessas regiões é diferente. A “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) e a “Union Internationale Contra le Cancer” (UICC) estabeleceram que o canal anal estende-se do anel anorretal (2 cm acima da linha pectínea) à borda anal, o que é aceito pelo atual sistema de estadiamento³. A drenagem linfática do canal anal depende da localização do tumor: acima da linha pectínea é feita para os linfonodos perirretais e paravertebrais, assim como no adenocarcinoma do reto. Abaixo desta, drena para os gânglios inguinais e femorais.

O estadiamento deste câncer, obedece aos critérios estabelecidos pela AJCC/ UICC, que o divide segundo as categorias T (extensão do tumor primário), N (ausência ou presença e extensão de metástases linfonodais regionais) e M (presença ou ausência de metástases à distância)³. Os tumores menores que dois centímetros e os bem diferenciados têm melhor prognóstico⁴.

No que se refere ao tratamento, a cirurgia de ressecção abdômino-perineal com colostomia definiti-

va era o tratamento eleito, porém desde a publicação de Nigro *et al* em 1974, a combinação de rádio e quimioterapia tornou-se o tratamento de escolha para o carcinoma epidermóide do canal anal. No entanto, em pacientes com persistência da doença ou recidiva local, um tratamento cirúrgico de resgate deve ser instituído^{8,14,15}.

O tratamento conservador de esfíncter anal através da radioterapia associada à quimioterapia utilizando o 5-Fluorouracil + Cisplatino vem sendo utilizado como terapia de escolha para o carcinoma epidermóide do canal anal no Hospital Barão de Lucena-SUS-PE desde 1989. O objetivo do presente estudo, foi avaliar os resultados e analisar as variáveis implicadas no tratamento e prognóstico desta lesão.

MÉTODOS

O estudo foi realizado através da análise dos prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer do canal anal atendidos no ambulatório de coloproctologia do Hospital Barão de Lucena e submetidos a tratamento radioquimioterápico segundo protocolo do serviço.

O período de acompanhamento foi de junho de 1989 a junho de 2005.

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de canal anal, através de biópsia da lesão e exame histopatológico, enquadrados nos estadios I, II, IIIa e IIIb (tabela 1), tratados com radioquimioterapia segundo protocolo.

Tabela 1 - Estadiamento TNM para Câncer do Canal Anal (AJCC/UICC).

T – tumor primário	N - linfonodos	M – Metástases	Estagio (E)
T0 – sem evidência de tumor	N0 – sem metástases para linfonodos regionais	M0 – sem metástases à distância	0 – TisN0M0
Tis – carcinoma in situ			I – T1N0M0
T1 - ≤ 2cm	N1 – linfonodos perirretais	M1 – metástases à distância	II – T2,3N0M0
T2 - >2e < 5cm	N2 – linfonodos unilaterais (cadeia iliaca interna ou inguinal)		III a – T1-3N1M0 T4N0M0
T3 - > 5cm	N3 – N1 ou N2 e/ou cadeia iliaca interna ou inguinal bilateral		III b – T4N1M0 Qualquer TN2M0 Qualquer TN3M0
T4 – qualquer tamanho com invasão de órgãos adjacentes (vagina, uretra, bexiga)			IV – Qualquer T Qualquer N M1

Pacientes que não completaram o tratamento, ou não fizeram uso das duas drogas da quimioterapia, ou que tiveram seu tratamento suspenso por um período maior que 30 dias, ou os que já haviam sido submetidos a tratamento radioterápico previamente, foram excluídos do estudo.

O estadiamento foi feito conforme os critérios estabelecidos pela AJCC/UICC, descrito anteriormente.

Os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente através do exame clínico e exames complementares a cada 2 meses nos dois primeiros anos, com intervalo de 6 meses até o quinto ano e então anualmente. Foi considerada resposta inicial completa quando, cerca de 4 a 6 semanas após o término do tratamento radioquimioterápico, o paciente tenha apresentado regressão completa da lesão, observada clinicamente ou através de biópsia. A recidiva foi definida como a identificação de lesão tumoral, clinicamente ou através de biópsia, a qualquer tempo após o paciente ter sido considerado como tendo resposta inicial completa.

Os efeitos tóxicos da radioquimioterapia foram avaliados através de escalas de morbidades agudas e tardias elaboradas pelo “Radiation Therapy Oncology Group” (RTOG), pela “European Organization for Reserch and Treatment of Cancer” (EORTC), e pela

escala da “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG), conforme demonstrado na tabela 2.

O tratamento radioterápico foi sempre efetuado em equipamentos de megavoltagem e efetuado através de campos paralelos opostos que englobam a pélvis e as regiões inguinais bilaterais. As regiões inguinais foram sempre tratadas profilaticamente mesmos nos casos N0, com intuito de reduzir o índice de conversibilidade que é de aproximadamente 17%.

Os campos de radiação tiveram seu limite superior entre L5/S1 e o inferior com margem suficiente para englobar todo o períneo. A dose total variou de 4500 – 5040 cGy divididos em sessões diárias de 180 cGy cada.

Os campos foram reduzidos ao se atingir 3060 cGy, para campos menores de acordo com tamanho, extensão e invasão tumoral, conforme o critério de avaliação do médico assistente no momento desta redução. As regiões inguinais, também foram excluídas neste momento, a não ser nos casos de conhecimento de comprometimento inguinal por neoplasia. Neste caso o lado acometido ou ambos continuaram dentro dos campos de irradiação até a conclusão do tratamento.

Em casos de persistência do tumor, detectada através de toque retal ou do exame histopatológico, o paciente recebeu uma dose suplementar de radio-

Tabela 2 - Tabela de Score de Morbidade Aguda do RTOG – ECOG.

Órgão/ Tecido	Score			
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Pele	Eritema discreto ou folicular, descamação seca, diminuição da sudorese	Eritema doloroso ou forte, descamação úmida, edema moderado	Descamação úmida, edema importante	Ulceração, hemorragia, necrose
GI Baixo	Alteração dos hábitos intestinais sem requerer antidiarréicos, desconforto retal	Diarréia requerendo medicação, descarga mucosa, dor retal ou abdominal requerendo analgésicos	Diarréia requerendo suporte parenteral, descarga mucosa ou sanguínea severa, distensão abdominal	Obstrução aguda ou subaguda, fístula ou perfuração, sangramento GI que necessite transfusão sang., dor abd ou tenesmo necessitando de descompressão.
Leucócitos	3.000 - 4.000	2.000 - 3.000	1.000 - 2.000	<1.000
Plaquetas	75.000 - 100.000	50.000 - 75.000	25.000 - 50.000	<25.000 ou sangramento espontâneo
Hemoglobina	11 - 9,5	9,5 - 7,5	7,5 - 5,0	

terapia exclusiva de 1.000 cGy (200 cGy/dia em 5 dias).

Os pacientes foram submetidos a dois ciclos de quimioterapia com 5-fluorouracil (5-FU) na dose de 1 g/m²/dia em infusão contínua de 96 horas e cisplatino na dose de 100 mg/m² administrado em 6 horas no segundo dia de infusão de cada ciclo. Os ciclos de quimioterapia foram ministrados na primeira e terceira semanas do esquema de tratamento radioterápico, a partir do primeiro e do vigésimo primeiro dia do tratamento.

Foram analisados os dados com referência à resposta ao tratamento radioquimioterápico avaliando variáveis como estadiamento, tipo histológico, gênero, idade e complicações próprias do tratamento. As variáveis qualitativas foram expressas através de suas proporções e analisadas utilizando-se o teste do qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher, quando as frequências esperadas eram menores que cinco. Foram considerados significantes valores de p<0,05. Utilizamos para os cálculos estatísticos, o programa Epi Info versão 3.5.

RESULTADOS

Foram avaliados 108 prontuários de pacientes que preencheram os critérios do protocolo. O tempo médio de seguimento foi de 51 meses, variando de 1 a 182 meses. Houve predominância do gênero feminino, que totalizou 88 (81,5%) pacientes. A idade variou de 33 a 83 anos, com média de 59 anos.

O tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma de células escamosas, encontrado em 87 (80,6%) casos. Nos outros 21 pacientes, foi diagnosticado car-

cinoma basalóide (figura 1). Quanto ao grau de diferenciação, prevaleceu o tipo moderadamente diferenciado, ocorrendo em 61% dos pacientes com carcinoma de células escamosas. O tipo basalóide não é classificado de acordo com grau de diferenciação.

Na época do diagnóstico, 2 (1,9%) pacientes encontravam-se no estágio clínico I, 73 (67,6%) no estágio II, 12 (11,1%) no estágio IIIa e, 21 (19,4%) no estágio IIIb (tabela 3).

O índice de resposta inicial completa foi de 89,8%. Onze pacientes persistiram com tumor após tratamento inicial com as doses habituais do protocolo de tratamento. Destes, seis foram submetidos à dose complementar da radioterapia (*boost*), havendo resposta satisfatória em mais dois pacientes. Com relação aos demais casos, dois encontram-se vivos com tumor, dois foram submetidos à amputação do reto e o último foi a óbito após cirurgia paliativa (colostomia).

As variáveis idade, gênero e tipo histológico do tumor não foram estatisticamente significantes quanto a resposta final ao tratamento.

Tabela 3 - Estadiamento Clínico.

Estadiamento	Número de Pacientes	
	n	%
I	2	1,9
II	73	67,6
IIIa	12	11,1
IIIb	21	19,4
Total	108	100

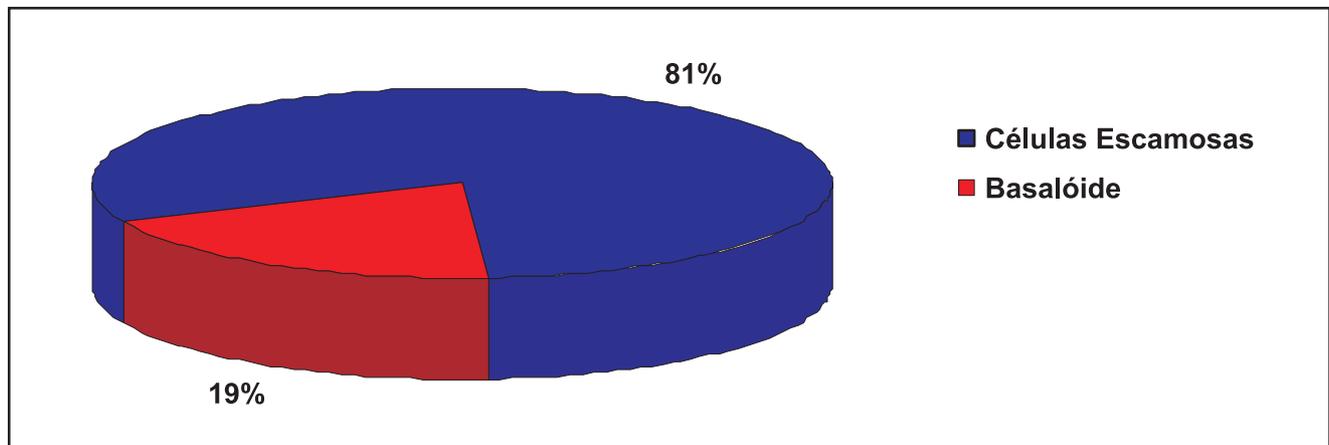


Figura 1 - Frequência do Tipo Histológico.

Tabela 4 - Correlação do Estadiamento com o Índice de Resposta Inicial Completa.

Estadiamento	Resposta Inicial Completa					
	Sim		Não		Total	
	n	%	n	%	n	%
I / II	71	65,7	4	3,7	75	69,4
IIIa / IIIb	26	24	7	6,6	33	30,6
Total	97	89,7	11	10,3	108	100

* P = 0,03 (Teste Exato de Fisher).

Agrupando os pacientes com estadiamento I e II e aqueles com IIIa e IIIb, isto é, agrupando os estadiamentos sem e com comprometimento de linfonodos, respectivamente, e correlacionando com o índice de resposta inicial completa, observamos que a resposta foi menor nos estádios IIIa e IIIb do que nos estádios I e II com significância estatística ($p < 0,05$), como mostrado na tabela 4.

Um total de 14 (13%) pacientes evoluiu com recidiva tumoral, oito com recidiva local (7,4%) e seis (5,5%) com recidiva em gânglios linfáticos e à distância. O tempo de recidiva médio foi de 19 meses, variando de 3 a 60 meses. Dos pacientes que evoluíram com recidiva local, seis foram submetidos à amputação do reto e destes, quatro encontram-se sem tumor.

Quanto à toxicidade aguda do tratamento radioquimioterápico, foram relatadas algumas complicações com graus variados de gravidade, levando em alguns casos à suspensão temporária do tratamento. Epitelite ocorreu em 49 pacientes, sendo considerada

graus 1 e 2 em 39 (79,6%) e graus 3 e 4 em 10 (20,4%) pacientes. Trinta e um pacientes apresentaram diarreia, sendo considerada como de grau 3 em 7 casos, ocasionando a suspensão do tratamento por períodos variáveis. A leucopenia levando ao adiamento do esquema de radioquimioterapia foi observada em três casos. A interrupção temporária do tratamento foi necessária em 24 (22,2%) pacientes, com tempo médio de interrupção de 10 dias, variando de 1 a 30 dias. Com relação às complicações tardias, a mais frequente foi a estenose de reto, ocorrendo em 11 pacientes. Alguns deles, responderam à realização de dilatação instrumental e outros necessitaram de retotomia ou colostomia derivativa (Tabela 5).

Atualmente, 80 (76,9%) pacientes encontram-se sem evidência de doença, três persistem com doença, e quatro perderam seguimento após resposta inicial completa. A mortalidade nos pacientes estudados foi de 20,2%, sendo que sete (6,7%) pacientes faleceram de causas não relacionadas ao tumor (figura 2).

Tabela 5 - Complicações Precoces e Tardias Observadas durante e após tratamento radioquimioterápico.

Complicações	Score de Morbidade Aguda do RTOG – ECOG									
	1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Epitelite	8	7,4	31	28,7	9	8,3	1	0,9	49	45,4
Diarreia	9	8,3	15	13,9	7	6,5	-	-	31	28,7
Leucopenia	-	-	2	1,9	1	0,9	-	-	3	3,8
Anemia	-	-	1	0,9	-	-	-	-	1	0,9
Cistite	-	-	1	0,9	-	-	-	-	1	0,9
Alopecia	-	-	3	2,7	2	1,9	-	-	5	4,6
Retite	4	3,7	5	4,6	-	-	-	-	9	8,3
Estenose de Reto	4	3,7	4	3,7	3	2,7	-	-	11	10,1
Fístula Retovaginal	-	-	1	0,9	1	0,9	-	-	2	1,9

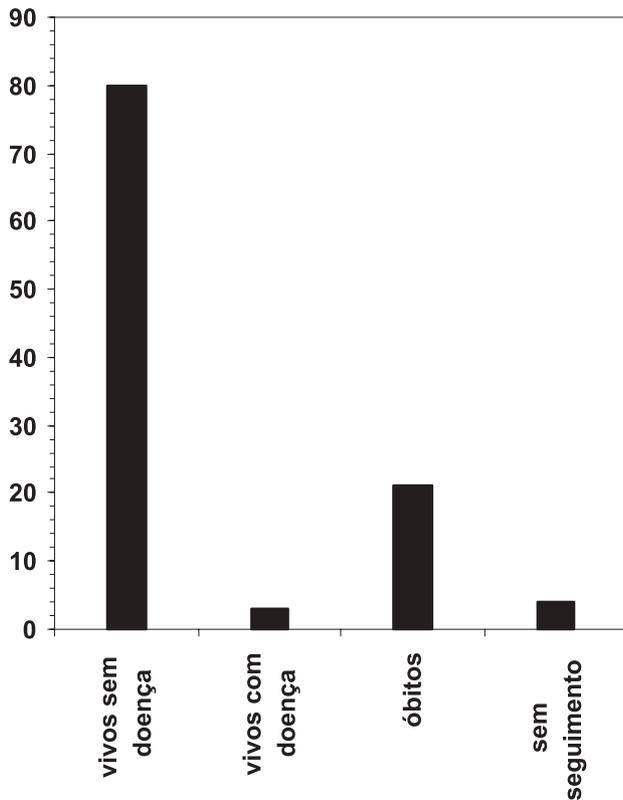


Figura 2 - Situação atual dos pacientes estudados.

DISCUSSÃO

O tratamento do câncer do canal anal sofreu mudanças significativas a partir da década de 70, com os relatos de Nigro questionando a necessidade do tratamento cirúrgico com amputação do reto e conseqüente sacrifício do esfíncter anal. Atualmente, já está estabelecida a superioridade do tratamento combinado de radio e quimioterapia para este tipo de câncer, reservando a cirurgia para resgate após falha no tratamento conservador ou nos casos de doença destrutiva do esfíncter anal.

Alguns estudos randomizados como o UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party, de 1996, compararam o tratamento combinado com o tratamento pré-operatório radioterápico exclusivo, colaborando para consolidação do primeiro como padrão ouro no tratamento do câncer de canal anal. Embora nenhum deles tenha evidenciado algum grau de vantagem na sobrevida global com o tratamento combinado, todos mostraram melhores índices de controle local e sobrevida livre de colostomia.

Comparando nossa série com a literatura, observamos um número expressivo de pacientes diagnosticados com câncer do canal anal e tratados com radioquimioterapia em nossa instituição. O tempo médio de seguimento dos pacientes (51 meses), acima da média geral encontrada em estudos semelhantes reforça a importância desta revisão. Com relação ao tamanho do tumor, é comum no nosso serviço, recebermos pacientes com doença avançada. Cerca de 70% dos casos foram classificados como T3 ou T4 na época do diagnóstico. No entanto, mesmo tratando doença mais avançada, conseguimos, com radioquimioterapia concomitante, resultados favoráveis semelhantes aos encontrados na literatura mundial.

Levando-se em consideração que o fator que mais influenciou a resposta inicial e final ao tratamento foi o estadiamento do tumor, torna-se óbvia a necessidade de um melhor acesso da população ao atendimento médico especializado a fim de flagrar lesões em fases menos avançadas e, assim, aumentar as possibilidades de cura.

Com relação à toxicidade da radio e quimioterapia, pudemos observar que mais de 50% dos pacientes apresentou algum grau de intolerância ao tratamento, principalmente epitelite e diarreia que, em alguns casos, culminou com a interrupção temporária do esquema. No entanto, a morbidade apresentada não afetou o resultado final do tratamento na maior parte dos casos. Uma maior toxicidade é referida por publicações de instituições que utilizam a Mitomicina C no lugar do Cisplatino, escolha de nosso serviço, não apenas pela menor toxicidade como também por ser uma droga mais acessível financeiramente.

Para os pacientes que apresentam persistência da doença ou recidiva local após a radio e quimioterapia combinados, a ressecção anorretal é a modalidade de escolha do tratamento, podendo-se obter, segundo alguns estudos, cura em 50% dos casos. Alternativamente, utiliza-se um tratamento quimioterápico (5-FU e cisplatina) e radioterápico de auxílio (*boost*) com sucesso, evitando-se uma colostomia definitiva. Observamos em nossa casuística, resposta positiva ao *boost* em cerca de 33% dos pacientes submetidos a este tipo de tratamento após persistência da doença.

CONCLUSÕES

Esta revisão feita no Hospital Barão de Lucena corrobora com os resultados obtidos da literatura, con-

firmando a eficácia do tratamento radioquimioterápico exclusivos, com índice de resposta completo bastante elevado e morbidade aceitável. O principal ponto defendido é a preservação da função esfíncteriana.

O tratamento cirúrgico ainda tem seu valor nos casos de persistência da lesão e/ou de recidiva local, com resultados satisfatórios.

ABSTRACT: Objectives: To present the results and analyze the variables involved in the treatment and prognosis of squamous cell carcinoma of the anal canal treated by radiotherapy and chemotherapy at the Hospital Barão de Lucena-SUS-PE. **Methodology:** Analysis of medical records of patients diagnosed with anal cancer treated by chemoradiation. The monitoring period was from June 1989 to June 2005. We included patients with histologically confirmed cancer of the anal canal, framed in stages I, II, IIIa and IIIb, underwent two cycles of chemotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) at a dose of 1g / m² / day continuous infusion 96 hours and cisplatin at a dose of 100 mg / m² administered at 6 hours the second day of infusion of each cycle, administered on the first and third weeks of radiotherapy treatment regimen. **Results:** We evaluated records of 108 patients who met the criteria of the protocol. The mean follow-up was 51 months (1-182 months). There were more females (81.5% of patients). The age ranged from 33 to 83 years (mean 59 years). The most common histological type was squamous cell carcinoma (80.6% of cases). In 21 patients, was diagnosed Basaloid carcinoma. Regarding the degree of differentiation, the most prevalent type was moderately differentiated (61% of patients with squamous cell carcinoma). The rate of initial complete response was 89.8%. Eleven patients had persistent tumor after radiotherapy and chemotherapy. The initial response rate was lower in complete stages IIIa and IIIb compared to stages I and II with statistical significance (p <0.05). 14 patients developed recurrence, eight with local recurrence (7.4%) and six (5.5%) with lymphatic recurrence and distance. **CONCLUSIONS:** The chemoradiation treatment of unique cell carcinoma of the anal canal, have complete response rate very high with acceptable morbidity. Surgical treatment still has its value in cases of persistent injury and / or local recurrence, with satisfactory results.

Key words: Neoplasm of the anus, squamous cell cancer, radiotherapy, chemotherapy, combined chemotherapy.

REFERÊNCIAS

1. Nakamura, AR; Ferrigno, R; Salvajoli, JV; Nishimoto, IN; Davi Filho, WJ; Lopes, A. Tratamento conservador do carcinoma do canal anal. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Jan./Fev. 2005; 32 (1): 23-31.
2. Nadal, SR; Manzione, CR. Os agentes sexualmente transmissíveis e o câncer anorretal. Rev bras Coloproct, 2004; 24(3):274-77.
3. American Joint Committee on Cancer. Anal Cancer. In: Greene, FL; Page, DL; Fleming, ID; et al. (eds) – AJCC cancer staging manual. Springer-Verlag. 2001; 139.
4. Guimaraes, AP, Matos, D; Segreto, R, et al. Squamous cell carcinoma of the canal anal: analysis of 11 patients. Arq. Gastroenterol., Jan./Mar. 2001; 38(1):09-13. ISSN 0004-2803.
5. Myerson, RJ; Kong, F; Birnbaum, EH; Fleshman, JW; Kodner, IJ; Picus, J; Ratkin, GA; Read, TE; Walz, BJ. Radiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal, clinical and treatment factors associated with outcome. Radiotherapy and Oncology. 2001; 61: 15-22.
6. Vuong, T; Devic, S; Belliveau, P; Muanza, T; Hegyi, G. Contribution of conformal therapy in the treatment of anal canal carcinoma with combined chemotherapy and radiotherapy: results of a phase II study. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2003; 56(3):823-31.
7. Gerard, JP; Ayzac, L; Hun, D; Romestaing, P; Coquard, R; Ardiet, JM; Mornex, F. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatin. Long-term results in 95 patients. Radiotherapy and Oncology. 1998;46: 249-56.
8. Fuchshuber, PR; Rodriguez-Bigas, M; Weber, T; Petrelli, NJ. Anal canal and perianal epidermoid cancers. J Am Coll Surg. 1997; 185 (5): 512-24.
9. Ryan, DP; Compton, CC; Mayer, RJ. Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 2000; 342(11): 792-8.
10. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR anal Cancer Trial Working Party. Lancet, 1996; 348(9034): 1049-54.
11. Flam, MS; John, MJ; Peters, T; et al. Radiation and 5-fluorouracil (5FU) vs. radiation, 5FU, mitomycin – C (MMC) in the treatment of anal canal carcinoma: preliminary results of a phase III randomized RTOG/ECOG intergroup trial. Am J Clin Oncol, 1993; 12: 192.
12. Frisch, M; Glimelius, B; Brule, AJCVD; Wohlfahrt, J; Meijer, CJLM; et al. Sexually Transmitted infection as a cause of anal cancer. N Engl J Med. 1997; 337:1350-8.
13. Youk, EG; Ku, JL; Park, JG. Detection and typing of human papillomavirus in anal epidermoid carcinomas: sequence

variation in the E7 gene of human papillomavirus type 16. Dis Colon Rectum, 2001; 44 (2): 236-42.

14. Akbari, RP; Paty, PB; Guillem, JG; Weiser, MR; et al. Oncologic outcomes of Salvage Surgery for epidermoid carcinoma of the anus initially managed with combined modality therapy. Dis Colon Rectum, 2004; 47: 1136-44.
15. Nilsson, CS; Goldman, S; Glimelius, B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. Br J Surg, 2002; 89: 1425-29.

Endereço para correspondência:

MAURILIO TOSCANO DE LUCENA
Rua Frei Jaboatão, 180/1201. Torre. Recife-PE.
CEP: 50710-030
Fone: (81) 3445-4932 / (81) 9174-9541
E-mail: mtlucena@oi.com.br

Análise Retrospectiva de 504 Colonoscopias

Retrospective Analysis of 504 Colonoscopies

RODRIGO GUIMARÃES OLIVEIRA¹, FLÁVIA FONTES FARIA¹, ANTÔNIO CARLOS BARROS LIMA JÚNIOR¹, FÁBIO GONTIJO RODRIGUES¹, ÁUREA CÁSSIA GUALBERTO BRAGA³, DAVID DE LANNA², HERALDO NEVES VALLE JÚNIOR², RICARDO GUIMARÃES TEIXEIRA³, PETERSON MARTINS NEVES², ISABELLA MENDONÇA ALVARENGA², JOSÉ ROBERTO MONTEIRO CONSTANTINO², RENATA MAGALI RIBEIRO SILLUZIO FERREIRA², ILSON GERALDO DA SILVA³, GERALDO MAGELA GOMES DA CRUZ⁴

¹ Pós-graduandos lato sensu em Coloproctologia; ² Assistentes do Grupo de Coloproctologia, TSBCP; ³ Assistentes do Grupo de Coloproctologia, TSBCP e professores assistentes da Faculdade de Ciências Médicas de MG; ⁴ Coordenador do Grupo de Coloproctologia, Mestre, Doutor e Professor Titular de Coloproctologia, TSBCP, TFBG, TALACP, TCBC, TISUCRS, FASCRS.

OLIVEIRA RG; FARIA FF; LIMA JÚNIOR ACB; RODRIGUES FG; BRAGA ACG; LANNA D; VALLE JÚNIOR HN; TEIXEIRA RG; NEVES PM; ALVARENGA IM; CONSTANTINO JRM; FERREIRA RMRS; SILVA IG; CRUZ GMG. Análise Retrospectiva de 504 Colonoscopias Realizadas no Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 175-182.

RESUMO: Os autores analisaram, retrospectivamente, uma análise de 504 colonoscopias ambulatoriais, realizadas no período de junho de 2008 a maio de 2009, no Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte, pelo Grupo de Coloproctologia da Santa Casa de Belo Horizonte e Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (CPG). Dentre as observações retiradas do estudo, merecem destaques especiais as análises de sexo, faixas etárias, especialidade dos médicos solicitantes, indicações de colonoscopias, preparo intestinal utilizado, altura atingida pela colonoscopia, achados colonoscópicos e complicações do exame. Quanto ao sexo, 67% (337) eram mulheres e 33% (167) homens, e quanto às faixas etárias, sobressaiu a sexta (130 pacientes; 26%) e a sétima (113 pacientes; 22%). O exame foi autogerado pelo próprio grupo em 79,56% (401 colonoscopias), sendo as indicações mais comuns o sangramento baixo (76 casos; 13,0%) e controle de pacientes submetidos à cirurgias para abordagem de câncer colorretal (70 casos; 12,0%). O preparo intestinal foi feito com manitol, lactulose e picossulfato de sódio, de acordo com o estado clínico do paciente, ensejando 71% (359 casos) de resultados excelentes. A colonoscopia atingiu o ceco em 445 pacientes (88,0%), tendo chegado ao íleo terminal em 293 casos (58,0%). Os achados colonoscópicos principais foram os pólipos (163 casos; 28,0%), seguidos pelo exame normal (149 casos; 26,0%) e doença diverticular dos cólons (141 casos; 24,0%). Dos 151 pólipos que tiveram suas dimensões assinaladas, 130 pólipos tinham o maior diâmetro menor que 10 mm (86,0%). Dos 207 exames histopatológicos realizados, seja em ressecções seja em biópsias, o pólipo foi o achado mais comum (163 casos; 78,8%), e dos 163 pólipos ressecados o achado mais comum foram os adenomas com displasia de baixo grau (116 casos; 71,2%). Não foram verificadas complicações. Os dados foram comparados com alguns relatos da literatura, estando dentro dos padrões habituais.

Descritores: Colonoscopia; Diagnóstico; Doenças colorretais; Pólipos colorretais; Preparo intestinal.

INTRODUÇÃO

A colonoscopia é um método de investigação colônica amplamente acessível em todo o país, além

de ser comumente utilizada como método de rastreamento, diagnóstico e terapêutico. Porém, raramente é feita uma análise de um grupo de exames, com intuítos não só científicos, mas com o objetivo de

Trabalho realizado no Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte - MG - Brasil.

Recebido em 15/10/2009

Aceito para publicação em 22/12/2009

se atingir um padrão de qualidade no serviço onde é realizado.

Em junho de 2008, inaugurou-se o Serviço de Colonoscopia do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte, sob direção do Grupo de Coloproctologia. Desde então, são realizadas, em média, 50 colonoscopias por mês, provenientes de toda a rede municipal de saúde, assim como da demanda gerada do atendimento ambulatorial do Grupo de Coloproctologia e demais especialidades. Até maio de 2009, foram realizadas 504 colonoscopias. O presente estudo tem o intuito de analisar tais exames quanto às características do paciente, preparo utilizado e respostas ao mesmo, além dos achados colonoscópicos.

OBJETIVO

Este estudo visa promover uma análise retrospectiva de 504 colonoscopias ambulatoriais, realizadas no período de junho de 2008 a maio de 2009, no Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte, pelo Grupo de Coloproctologia.

MÉTODO

Foram selecionados os laudos de colonoscopias provenientes do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte, realizadas em caráter ambulatorial, no período de junho de 2008 a maio de 2009, para análise dos seguintes dados.

1. Sexo do paciente;
2. Idade do paciente;
3. Especialidade do profissional solicitante;
4. Indicação da colonoscopia;
5. Qualidade de limpeza colônica com o preparo realizado;
6. Achados colonoscópicos;
7. Exames histopatológicos de biópsias realizadas;
8. Exame histopatológico de pólipos removidos.
9. Complicações das colonoscopias.

RESULTADOS

Foram realizadas 504 colonoscopias no período analisado, tendo sido os seguintes os achados:

Sexo: 67% (337) dos pacientes eram do sexo feminino e 33% (167) do sexo masculino (tabela 1).

Idades e faixas etárias: prevaleceu a faixa etária 51 e 60 anos (130 pacientes; 26%), seguida da faixa de 61 a 70 anos (113 pacientes; 22%) e a faixa etária de 41 a 50 anos (98 pacientes; 19,0%), que somadas, totalizaram 341 pacientes (67,0%) (tabela 2).

Especialidade do médico solicitante do exame: 79,56% (401 colonoscopia) das solicitações foram feitas por membros do próprio Grupo de Coloproctologia da Santa Casa de Belo Horizonte, sendo os restantes (103 profissionais; 19,84%) por especialistas afins (tabela 3).

Indicações das colonoscopias: as principais indicações foram sangramento baixo (76 casos; 13,0%) e controle de pacientes submetidos à cirurgias para

Tabela 1 - Análise de 504 colonoscopias quanto ao sexo dos pacientes.

Sexo	N	%
Homens	167	33%
Mulheres	337	67%

Tabela 2 - Análise de 504 colonoscopias quanto às faixas etárias dos pacientes.

Faixas etárias	N	%
<=30	19	4
31-40	51	10
41-50	98	19
51-60	130	26
61-70	113	22
71-80	66	13
>80	19	4
Não informado	8	2
Total	504	100

Tabela 3 - Análise de 504 colonoscopias quanto às especialidades dos médicos solicitantes do exame.

Solicitantes	N	%
Coloproctologista	401	79,56
Não Coloproctologista	100	19,84
Não informado	3	0,06
Total	504	100

abordagem de câncer colorretal (70 casos; 12,0%), figurando as demais indicações na tabela 4.

Preparo intestinal para colonoscopia: os produtos utilizados no preparo intestinal foram manitol, lactulose e picossulfato de sódio, variando de acordo com o estado clínico do paciente. O preparo padronizado no serviço é o manitol, porém, a partir de março de 2009, iniciou-se um estudo prospectivo randomizado comparando lactulose e picossulfato de sódio. Por este

Tabela 4 - Análise de 504 colonoscopias quanto às indicações do exame.

Indicações	N	%
Sangramento baixo	76	13
Controle neoplasia operada	70	12
Dor abdominal	44	7
Sangue oculto positivo	38	6
História familiar	36	6
Controle de doença inflamatória	36	6
Alteração de hábito intestinal	35	6
Anemia	35	6
Controle de pólipos	26	4
Diarréia	25	4
Pólipo retal	20	3
Suspeita de neoplasia colorretal	17	3
Constipação	16	3
Alteração em exames de imagem	14	2
Emagrecimento	12	2
Doença diverticular	9	2
Screening	7	1
Retite actínica	6	1
Aumento de muco	6	1
Aumento de CEA	4	1
Lesão hepática	4	1
Endometriose	4	1
Polipose	4	1
Não informado	44	7
Outros	10	2
Lesão subepitelial	2	20
Lipoma de ceco	1	10
Acromegalia	1	10
Fístula	1	10
Massa pélvica	1	10
Procidência	1	10
Angiodisplasia	1	10
Controle de sarcoma	1	10
Abscesso	1	10

motivo os resultados dos preparos intestinais não foram relacionados com o produto utilizado. Assim, a limpeza intestinal ensejou 71% (359 casos) de resultados excelentes (60 pacientes; 12,0%) e bons (299 pacientes; 59,0%) (tabela 5).

Altura atingida pela colonoscopia: em 445 pacientes (88,0%) a colonoscopia atingiu o ceco, tendo ultrapassado o mesmo e adentrando o íleo terminal em 293 casos (58,0%) (tabela 6). Em 59 casos o exame foi incompleto (12,0%), o que decorreu de deficiência do preparo intestinal (27 casos), dificuldade técnica (14 casos), tumor (11 casos) e estenose (7 casos) (tabela 7). Portanto, considerando que a dificuldade técnica foi um fator limitante para se realizar o exame comple-

Tabela 5 - Análise de 504 colonoscopias quanto aos resultados dos preparos intestinais obtidos com o uso de manitol, lactulose ou picossulfato de sódio, variando de acordo com o estado clínico do paciente.

Preparo intestinal	N	%
Excelente	60	12
Bom	299	59
Regular	101	20
Péssimo	44	9
Total	504	100

Tabela 6 - Análise de 504 colonoscopias quanto ao nível intestinal alcançado pelo exame.

Nível atingido	N	%
Ceco	445	88
Íleo	293	58

Tabela 7 - Análise de 504 colonoscopias quanto à estatística de exames incompletos e os achados.

Exames incompletos	N	%
Estenose	7	12
Tumor	11	18
Preparo	27	46
Dificuldade técnica	14	23
Total	59	100

to em apenas 14 casos (2,8% dos casos), o índice de resolatividade do exame do serviço foi de 97,2%.

Achados colonoscópicos: os achados mais comuns da colonoscopia foram os pólipos (163 casos; 28,0%), seguidos pelo exame normal (149 casos; 26,0%) e doença diverticular dos cólons (141 casos; 24,0%). Outros achados muito menos freqüentes estão enumerados na tabela 8.

Análise das dimensões dos pólipos ressecados: dos 163 pólipos ressecados, 151 tiveram suas dimensões assinaladas, resultando em 130 pólipos com maior diâmetro menor que 10 mm (86,0%); dos 21 pólipos restantes (14,0%), 11 tinham o diâmetro maior entre 11 e 20 mm (7,0%) e 10 pólipos p diâmetro maior acima de 20 mm (7,0%) (tabela 9).

Exame histopatológico de pólipos ressecados e lesões biopsiadas: Dos 207 exames histopatológicos realizados, seja em ressecções seja em biópsias, o pólipo foi o achado mais comum (163 casos; 78,8%), seguido pelo adenocarcinoma (25 casos; 12,1%) e processos inflamatórios (15 casos; 7,2%), além de um caso de carcinoma espinocelular (0,5%), tendo sido inconcludente o resultado de 3 wexames (1,4%) (tabela 10).

Exame histopatológico de 163 pólipos ressecados: Dos 163 pólipos ressecados, o achado mais comum foram os adenomas com displasia de baixo grau (116 casos; 71,2%), seguidos pelos pólipos hiperplásicos (31 casos; 19,0%), adenoma com displasia de alto grau (5 casos; 3,1%), constando da tabela 11 os demais achados.

Complicações das colonoscopias propedêuticas e intervencionistas: não foram observadas, salvaguardado o fato de que os pacientes mais graves não foram examinados em ambulatório, mas no hospital, não participando deste relato.

DISCUSSÃO

A colonoscopia é atualmente considerada o exame padrão-ouro no exame da mucosa colônica e do íleo terminal^{3,4}. Além de ter proposta diagnóstica, permite a realização de procedimentos terapêuticos.

No Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte, as colonoscopias ambulatoriais foram iniciadas em junho de 2008. Antes deste período, o acesso a este exame através do Sistema Único de Saúde era mais restrito, limitado a pacientes internados que ne-

Tabela 8 - Análise de 504 colonoscopias aos achados colonoscópicos.

Achados colonoscópicos	N	%
Pólipos	163	28
Normal	149	26
Doença diverticulosa	141	24
Tumor	38	7
Colite	35	6
Dolicocólon	16	3
Angiectasia	12	2
Retite	9	2
Polipose	4	1
Outros	14	2
Ileíte	2	14
Lipoma	2	14
Melanose	2	14
Estenose de íleo	2	14
Lesão subepitelial	2	14
Estenose de anastomose	2	14
Granuloma de anostomose	1	7
Compressão extrínseca	1	7

Tabela 9 - Análise de 504 colonoscopias quanto às dimensões dos pólipos ressecados durante o exame.

Tamanho de pólipos	N	%
1 - 10mm	130	86
11 - 20mm	11	7
>20mm	10	7
Total	151	100

Tabela 10 - Análise de 504 colonoscopias quanto aos exames histopatológicos dos 207 biópsias e polipectomias realizadas.

Achados histopatológicos	N	%
Pólipos	163	78,8
Adenocarcinoma	25	12,1
Processo inflamatório	15	7,2
Carcinoma espinocelular	1	0,5
Não informado	3	1,4
Total	207	100

Tabela 11 - Análise de 504 colonoscopias quanto aos exames histopatológicos das 163 polipectomias realizadas.

Achados histopatológicos dos pólipos	N	%
Adenoma com displasia de baixo grau	116	71,2
Pólipo hiperplásico	31	19,0
Adenoma malignizados	3	1,8
Adenoma com displasia de alto grau	5	3,1
Pólipo cloacogênico	2	1,2
Carcinóide	1	0,6
Pólipo juvenil	1	0,6
Não informado	4	2,5
Total	163	100

cessitavam de propedêutica, ou de pacientes provenientes dos ambulatórios do Grupo de Coloproctologia. Estes, para serem submetidos ao exame, necessitavam de internação prévia, causando limitações.

No período de um ano, foram realizadas 504 colonoscopias ambulatoriais, com uma média de 42 exames mensais, acima de médias de outros estudos ¹.

Quanto aos dados epidemiológicos dos pacientes, nota-se uma maior prevalência de exames no sexo feminino, o que pode ser decorrente da maior procura ambulatorial por pacientes do sexo feminino, principalmente no que diz respeito a doenças orificiais, e baseado na história clínica e familiar colhida, culminaria na investigação colônica através de colonoscopia.

A faixa etária mais prevalente a de pacientes entre 51 a 70 anos de idade. Tal fato é condizente com a maior prevalência de doenças colônicas em faixas etárias acima de 50 anos.

A principal indicação foi sangramento baixo. Esta indicação englobava casos de hematoquezia ou enterorragia, com investigação negativa para hemorragia digestiva alta. A prevalência foi de 13% dos exames. Quando associada a anemia, a prevalência de aproxima aos achados na literatura ¹. A realização de colonoscopia com intuito de triagem preventiva para neoplasia colorretal foi responsável por apenas 1% dos exames, já que o ambulatório de Coloproctologia da Santa Casa de Belo Horizonte é considerado um centro de referência, e a triagem é feita nos postos de saúde, além de a maioria dos pacientes apresentarem indicações pré-estabelecidas para colonoscopias baseadas em sintomatologias já existentes ou alterações radiológicas e/ou laboratoriais.

A maior prevalência de exames solicitados por membros do Grupo de Coloproctologia da Santa Casa de Belo Horizonte pode ser explicado pelo fato de o mesmo ser considerado a referência para as demais clínicas do hospital. As avaliações solicitadas e o pedido formal de colonoscopia são realizados pelo grupo, porém geralmente a indicação é oriunda de outras clínicas. Soma-se a isso o fato de responsabilidade pelo atendimento da grande maioria das consultas coloproctológicas encaminhadas à Santa Casa de Belo Horizonte.

O preparo intestinal foi avaliado como bom em 59% dos casos. Tal parâmetro considera os preparos que apresentam pouco resíduo fecal, facilmente aspiráveis, que não prejudicam a avaliação da mucosa colônica. Tal achado pode ser justificado pela realização inadequada do preparo apesar das orientações dadas ao paciente, ou qualidade do produto adquirido para o preparo. Os preparos considerados péssimos (material fecal sólido intraluminal) foram encontrados em 9% dos exames.

Quanto ao nível colônico atingido, atingiu-se o íleo terminal em 58% dos casos, e até o ceco em 88% dos casos, estatística bem superior a dados relatados por Bowels et al, onde a média de intubação cecal em exames realizados por coloproctologistas foi de 71% ⁵. Os exames considerados incompletos foram aqueles onde não se atingiu o ceco. As causas para tal estão listadas na tabela 06. A dificuldade técnica foi responsável por 24% dos exames incompletos, e por apenas 2,78% das colonoscopias realizadas. Portanto, o nível de excelência na realização de colonoscopias pelo serviço foi de 97,22%. Dados atuais da literatura mundial

sugerem que colonoscopistas treinados devem apresentar uma taxa de intubação cecal de aproximadamente 95%, estatística esta condizente com a realidade do serviço de colonoscopia da Santa Casa de Belo Horizonte.

As colonoscopias consideradas normais representaram 26% dos exames. Esta prevalência é menor que a média da literatura ¹, porém ainda significativa. Este achado deve-se, provavelmente, às indicações inespecíficas para a realização do exame, como dor abdominal, anemia e alteração de hábito intestinal (6% dos casos para cada indicação), somado ao fato de poucos exames realizados para prevenção de câncer colorretal.

Os achados colonoscópicos mais comuns foram pólipos (28% dos exames), estatística semelhante a literatura relacionada ^{5,7,8}, e doença diverticular (24% dos casos), achados semelhantes na literatura mundial ¹, porém com maior prevalência. O achado de lesões endoscopicamente neoplásicas ocorreu em 7% dos pacientes.

Pólipos foram encontrados e ressecados em 163 pacientes (59% das colonoscopias), dos quais os adenomas constituíram 155 casos (95,1% dos pólipos). De acordo com trabalho publicado por Santos et al, onde foi feita análise de pólipos colorretais oriundos de 3491 colonoscopias, a prevalência de pólipos foi de 47,8% dos exames, ou seja, condizente com a alta

prevalência encontrada neste estudo. Quando avaliado o grau de atipias celulares, Santos et al demonstraram que 86% dos adenomas encontrados apresentavam displasia leve, 8% displasia moderada e 6% displasia acentuada, correspondendo, em nosso material, a 71,2% (displasia de alto grau), e 3,1% (displasia de baixo grau). Pólipos hiperplásicos foram encontrados em 19,0% dos pólipos ressecados, enquanto no estudo de Santos et al., a prevalência foi de aproximadamente 36% ⁷. Em nossa casuística foram observados 3 casos (1,8%) de pólipos malignizados, enquanto, incidências semelhantes às assinaladas por outros autores, como Seitz et al. (taxa de malignização entre 2 e 9,4% ⁹), Bond (entre 4 e 7% ¹¹), Schmiegel et al. (5% ¹⁰) e Santos (2,66% ⁷).

Quanto às complicações per e pós-colonoscopias, não houve registros de casos entre os 504 colonoscopias realizadas. Tal fato pode ser influenciado pela seleção criteriosa do paciente nos ambulatórios, já que pacientes com risco anestésico elevado são encaminhados para colonoscopias em caráter hospitalar. Soma-se a isso o fato de não se realizarem procedimentos de risco elevado como extensas mucosectomias em caráter ambulatorial, sendo o paciente referenciado novamente para repetir o exame em caráter hospitalar.

As tabelas 12 e 13 fazem comparações entre dados obtidos por diversos serviços de colonoscopia,

Tabela 12 - Comparação dos dados obtidos por diversos serviços de colonoscopia, com os dados deste estudo, no que diz respeito a alguns detalhes da colonoscopia, como o nível atingido, o número de colonoscopias normais, os principais achados colonoscópicos e as principais indicações do exame.

Serviço	Grau de excelência (%)	Colonoscopia normal (%)	Diagnósticos principais (%)	Indicações principais (%)
Thomas-Gibson ²	93	41	Pólipos - 25,9 DII - 17 Diverticulose - 9	Sangramento - 18 AHI - 11 Controle DII - 11
Bowels ⁵	76,9	42,1	Pólipos - 22,5 Diverticulose - 14,9 DII - 13,9	Sangramento - 19,9 Controle de pólipos - 16,5 Controle DII - 14,6
Nahas ¹	93,95	42,42	Pólipos - 15,47 Diverticulose - 12,86 DII - 11,88	Sangramento - 22,24 AHI - 14,76 Controle DII - 8,55
Santa Casa Belo Horizonte	97,22	26	Pólipos - 28 Diverticulose - 24 Neoplasia - 7	Sangramento - 13 Controle neoplasia - 12 Dor abdominal - 7

Tabela 13 - Comparação entre os dados obtidos por diversos serviços de colonoscopia, com os dados deste estudo, no que diz respeito à morbimortalidade do exame.

Serviço	Nº exames	Perfurações	Sangramento	Óbitos
Ettersperger et al. ¹²	5.822	0,20% – 0,57%	0%	0,03%
Puchner et al. ¹³	10.000	0,09%	0,05%	0,02
Parra-Blanco et al. ¹⁴	9.555	0%	1,10%	0%
Sieg et al. ¹⁵	82.416	0,06%	0,26%	0,07%
Pérez Roldan et al. ¹⁶	Não informado	1,36%	5,44%	0%
Thomas-Gibson et al. ²	505	0%	0,59%	0%
Bowels et al. ⁵	9.223	0,07%	0,13%	0,07%
Nahas et al. ¹	2.567	0%	0,04%	0%
Santa Casa Belo Hte.	504	0%	0%	0%

incluindo os dados oriundos deste estudo, no que diz respeito a grau de excelência do exame, número de colonoscopias normais, principais achados colonoscópicos e principais indicações e complicações do referido exame.

CONCLUSÃO

De acordo com os dados obtidos neste estudo, é possível concluir que a amostra populacional avalia-

da no presente estudo é condizente com demais trabalhos, no que diz respeito a queixas clínicas que indicam a investigação colonoscópica, os achados colonoscópicos e os respectivos anatomopatológicos de biópsias realizadas. Nota-se a aceitável qualidade dos exames realizados pela Santa Casa de Belo Horizonte, baseando-se no nível colônico atingido. Além disso, nota-se que os métodos de preparos colônicos são aceitáveis, dado ao grau de limpeza atingido pelos mesmos.

ABSTRACT: The authors retrospectively analyzed 504 outpatient undergoing colonoscopy, performed from June 2008 to May 2009, in the “Center for Medical Specialties” of Santa Casa de Belo Horizonte, by the Group of Coloproctology of Santa Casa de Belo Horizonte and School of Medical Sciences of Minas Gerais (CPG). The study deserve special highlights the analysis of gender, age, specialty of referring physicians, indications of colonoscopy, bowel preparation used, height achieved by colonoscopy and colonoscopic findings. Regarding gender, 67% (337) were women and 33% (167) men, and as to age, stood sixth (130 patients, 26%) and seventh (113 patients, 22%). The examination was self-generated by the GCP in 79.56% (401 colonoscopies) and the most common indications were low bleeding (76 cases, 13.0%) and control patients undergoing surgical approach to colorectal cancer (70 cases; 12.0%). Bowel preparation was done with mannitol, lactulose and sodium picosulphate, according to the clinical status, allowing for 71% (359 cases) of excellent results. Colonoscopy reached the cecum in 445 patients (88.0%), having reached the terminal ileum in 293 cases (58.0%). The main findings were polyps (163 cases, 28.0%), followed by normal findings (149 cases, 26.0%) and diverticular disease of the colon (141 cases, 24.0%). Of the 151 polyps that had marked its size, 130 polyps were the largest diameter less than 10 mm (86.0%). Of 207 histopathological examinations performed, either in biopsies or in polyp resection, the polyp was the most common finding (163 cases, 78.8%), and among the 163 polyps resected the most common finding was the adenoma with low grade dysplasia (116 cases ; 71.2%). There were no complications. The data were compared with some published reports, all within the usual standards.

Key words: Colonoscopy; Diagnosis; Colorectal diseases; colorectal polyps; bowel preparation.

REFERÊNCIAS

- Nahas SC, Marques CFS, Araújo SA, Aisaka AA, Nahas CSR, Pinto RA, Kiss DR. Colonoscopia como método diagnóstico e terapêutico das moléstias do intestino grosso: análise de 2.567 exames. Arq Gastroenterol 2005. 42–2;77-82.
- Thomas-Gibson et al. Colonoscopy at a combined district general hospital and specialist endoscopy unit - lessons from

- 505 consecutive examinations. *J Royal Soc Medicine* 2002; 95;194-197.
3. Nahas SC, Alves PA, Nahas PS, Habr-Gama A, Pinotti HW. Colonoscopia como método diagnóstico e terapêutico na doença do intestino grosso no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [resumo]. *Rev Bras Coloproctol* 1989;9 (suppl. 1):20.
 4. Nahas SC, Lourenção JL, Borba M. Colonoscopia como método diagnóstico e terapêutico nas doenças do intestino grosso [resumo]. *Rev Bras Coloproctol* 1992;12 (suppl 1):41.
 5. Bowles CJ, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williams CB, Epstein O. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut* 2004;53:277-83.
 6. Royal College of Physicians. Guidelines for training appraisal and assessment of trainees in GI endoscopy. London: RCP; 2001.
 7. Santos et al. Análise dos pólipos colorretais em 3.491 videocolonoscopias. *Rev bras. colo-proctol.* [online]. 2008, vol.28, n.3, pp. 299-305.
 8. Giacosa A, Frascio F, Munizzi F. Epidemiology of colorectal polyps. *Tech Coloproctol.* 2004 Dec;8 Suppl 2:s243-7.
 9. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Brautigam T, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 2004 Nov;47(11):1789-96; discussion 96-7.
 10. Schulmann K, Reiser M, Schmiegel W. Colonic cancer and polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002 Feb;16(1):91-114.
 11. Bond JH. Interference with the adenoma-carcinoma sequence. *Eur J Cancer.* 1995 Jul-Aug;31A(7-8):1115-7.
 12. Ettersperger L, Zeitoun P, Thie?n G. Colonic perforations complicating colonoscopy. Apropos of 15 consecutive cases observed over 16 years. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:1018-22.
 13. Puchner R, Allinger S, Doblhofer F, Wallner M, Knoflach P. Complications of diagnostic and interventional colonoscopy. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:142-6.
 14. Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima T, Endo Y, Tajiri A, Fujita R. Colonoscopy polypectomy with cutting current: is it safe? *Gastrointest Endosc* 2000;51:676-81.
 24. Pérez Roldán F, González Carro P, Legaz Huidobro ML. Endoscopic resection of large colorectal polyps. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:36-47.
 15. Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc* 2001;53:620-7.
 16. Pérez Roldán F, González Carro P, Legaz Huidobro ML. Endoscopic resection of large colorectal polyps. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:36-47.

Endereço para correspondência:

GERALDO MAGELA GOMES DA CRUZ
Rua Rio de Janeiro, 2017 / 1401
Belo Horizonte – MG
30160-042

Perfil Imunoistoquímico das Proteínas p53 e Ki67 em Pacientes com Retocolite Ulcerativa Inespecífica

Imunohistochemical Profile of p53 and Ki67 from Patients with Unspecific Ulcerative Colitis

MARCOS CEZAR DE PAULA MACHADO¹; MARIO RIBEIRO DE MELO-JÚNIOR¹; NICODEMOS TELES DE PONTES-FILHO^{1,2}; CONSUELO ANTUNES BARRETO LINS³; FRANCISCO EDUARDO DE ALBUQUERQUE LIMA⁴; ADRIANA MARIA DA SILVA TELLES^{1,2}

¹. Setor de Patologia - Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil; ². Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde – UFPE; ³. Hospital Oswaldo Cruz - Universidade de Pernambuco, UPE, Brazil; ⁴. Departamento de Cirurgia, Centro de Ciências da Saúde – UFPE.

MACHADO MCP; MELO-JÚNIOR MR; PONTES-FILHO NT; LINS CAB; LIMA FEA; TELLES AMS. Perfil Imunoistoquímico das Proteínas p53 e Ki67 em Pacientes com Retocolite Ulcerativa Inespecífica. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 183-190.

RESUMO: Objetivos: O presente estudo avaliou, através da imunoistoquímica e estudo histopatológico, as principais alterações na mucosa intestinal de pacientes acometidos pela retocolite ulcerativa crônica idiopática (RCUI) apenas tratada clinicamente (n=30) ou subsequentemente tratada com Proctocolectomia total e construção de bolsa ileal (n=30). Métodos: Desta forma, foram selecionados fragmentos de tecido intestinal submetidos à imunomarcagem para as proteínas p53 e Ki67 e coloração por hematoxilina-eosina para análise histopatológica comparativa. Resultados: Os resultados obtidos indicam importantes diferenças no perfil inflamatório e presença de áreas de erosão/desgaste da mucosa colônica de ambos os grupos estudados. Quanto a imunoexpressão, observou-se uma maior reatividade de padrão nuclear principalmente nos tecidos inflamados dos pacientes com RCUI tratados clinicamente. Conclusões: Estes resultados sugerem que, de acordo com o perfil histopatológico e imunoistoquímico, a mucosa colônica de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico apresenta menos alterações que os pacientes tratados clinicamente. Assim, os dados sugerem que estes métodos podem auxiliar no diagnóstico e monitoramento de pacientes sob diferentes rotinas terapêuticas.

Descritores: Retocolite ulcerativa; imunoistoquímica; p53; Ki63; perfil inflamatório.

INTRODUÇÃO

Na sua conceituação mais ampla, as doenças inflamatórias intestinais correspondem a qualquer processo inflamatório envolvendo o trato gastrointestinal, seja ele agudo ou crônico, na sua maioria, são afecções de etiologia desconhecida e de grande importância em saúde pública, cujo tratamento envolve custos extremamente altos, incluindo aqueles relacionados à perda de produtividade^{1,2}.

A retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) constitui uma das doenças inflamatórias intestinais (DII)

mais frequentes da atualidade³. A doença pode iniciar em qualquer idade, sendo homens e mulheres igualmente afetados. O pico de incidência ocorre dos 20 aos 40 anos e um segundo pico nos idosos⁴.

A RCUI, tem despertado a atenção pelo aumento crescente da frequência, demonstrado em casuística com números significativamente maiores de doentes acometidos pela doença nos últimos anos⁵.

O curso clínico da RCUI, cujas manifestações principais são diarreia, dor abdominal e sangramento retal, é caracterizado por períodos de remissão e exacerbação⁶.

Trabalho realizado no Setor de Patologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), órgão suplementar da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - Recife - Pernambuco - Brasil.

Recebido em 01/02/2010

Aceito para publicação em 17/03/2010

O diagnóstico da RCUI é principalmente baseado na colonoscopia e nos achados histopatológicos. A RCUI invariavelmente afeta o reto e estende-se proximalmente a uma distância variável. A inflamação é caracteristicamente confluenta, com o aparecimento de hemorragia e irritação da mucosa. Os sinais mais precoces tendem a ser perda sutil de padrões vasculares com hiperemia e edema da mucosa. Com inflamação mais ativa, a mucosa fica granular com presença de muco e hemorragia de contato. Em estado avançado encontra-se intensas ulcerações⁷. No diagnóstico da RCUI teremos duas características críticas influentes na prescrição terapêutica; a extensão e a severidade da doença.

Neste sentido Rutter e colaboradores⁸ dão ênfase ao processo inflamatório estabelecido a longo prazo como sendo fator determinante da carcinogênese colorretal envolvida na RCUI. Contudo, existem indícios de que a carcinogênese oriunda da inflamação crônica poderia estar relacionada com um dano causado pela ativação prolongada das vias de sinalização responsáveis pela renovação celular continuada^{9, 10}. Apesar destes achados, um estudo retrospectivo¹¹ demonstrou que a severidade da inflamação é o fator que ofereceria um maior risco para o surgimento de uma neoplasia, com destaque, o tempo da doença e a extensão da mesma (pancolite).

A associação entre RCUI e câncer colorretal tem sido confirmada em vários estudos, segundo os quais o risco de câncer é variável e dependente de fatores como tempo de evolução da doença e extensão da mesma. As chances de ocorrer câncer na retocolite ulcerativa são maiores nos pacientes com mais de dez anos de doença e nos casos de pancolites^{12, 13}.

Protocolos experimentais para análise imunohistoquímica de diversas proteínas como a p53 e Ki67 em tecido parafinizado estão sendo testados para marcação de lesões displásicas na colite ulcerativa¹⁴. Embora não se saiba ainda qual a verdadeira influência da resposta inflamatória na expressão de proteínas relacionadas ao câncer intestinal, estudos como este se tornam importantes no entendimento dos vários aspectos relacionados as DII.

A partir disso, este trabalho objetivou avaliar as repercussões teciduais quanto aos aspectos histológicos e a imunoexpressão das proteínas Ki67 e p53 de pacientes diagnosticados com RCUI e tratados clinicamente ou através de cirurgia com a

proctocolectomia total com a construção de uma bolsa ileal.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção dos casos

Foram selecionados blocos de parafina contendo fragmentos de tecido intestinal anteriormente diagnosticados com retocolite ulcerativa idiopática (n=30) de pacientes em tratamento clínico com a administração de corticóides e imunomoduladores, bem como, amostras teciduais de pacientes já tratados cirurgicamente com proctocolectomia com anastomose íleo-anal com bolsa ileal (n=30). Para controle foram selecionados e analisados a contra parte normal da biópsia.

Todas as amostras foram oriundas de pacientes com idades entre 19 e 72 anos (média 38,5 anos), de ambos os sexos.

Foram utilizados como critérios de inclusão, a realização de exame colonoscópico entre os anos de 2000 e 2008, diagnóstico de RCUI acima de 7 anos baseados na sintomatologia, radiologia endoscopia, e exame histopatológico. Como fatores de exclusão foram desconsiderados os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para câncer do cólon e portadores de doença de Crohn ou colite indeterminada.

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE sob nº. 198/2008).

Análise imunoistoquímica

Para a técnica de imunohistoquímica, foi utilizado um anticorpo primário monoclonal de camundongo da marca DAKO Corporation p53 (Clone Pab240) e um anticorpo monoclonal primário antiproteína Ki-67 (Clone MIB-1) da marca DAKO Corporation.

Para cada anticorpo foi utilizado um controle positivo que apresentava marcação quase na totalidade das células lesionadas. Para o anticorpo p53, utilizou-se um caso de carcinoma coloretal e um fragmento de pele normal para o anti-Ki-67.

Para a recuperação antigênica foi empregada a incubação das preparações histológicas em tampão citrato (3,84g de ácido cítrico, 48ml de hidróxido de sódio 1M, completando para 2000ml de água destilada, pH 6), Com o objetivo de inibir as ligações inespecíficas colocou-se uma solução de leite nas preparações histológicas sob calor úmido (Vaporetto®), durante 20

minutos. A solução de leite foi preparada no dia, utilizando-se 30ml TRIS (hidróxi-metil-aminometano) + 0,30g de albumina bovina. Homogenizou-se esta solução com o auxílio de um agitador magnético e adicionou 0,30g de leite desnatado em pó Molico. Em seguida, filtrou-se essa solução em filtro milipore. Os anticorpos primários foram diluídos em uma solução comercial (Antibody diluent, with background reducing components, código: S3022, DAKO Cytomation – Carpinteria – USA) numa diluição de 1:50.

Posteriormente, foram incubadas com o anticorpo primário (solução contendo anticorpo monoclonal anti-Ki67 ou anti-p53 na diluição 1:50, por 30 min, em temperatura ambiente de 25°C).

Logo após as preparações histológicas foram imersas em tampão de lavagem TBS (800ml de ácido clorídrico 1N, 116g de cloreto de sódio, 122g de TRIS, 10ml de tween 20, completando para 20ml de água destilada) em dois banhos de cinco minutos. Em seguida pingou-se o anticorpo secundário (LSAB).

As preparações histológicas receberam inicialmente o Link (anticorpo secundário de porco anti-camundongo, cabra e coelho) por trinta minutos e depois o Estreptavidina por mais trinta minutos, na câmara umidificada em temperatura ambiente.

Para revelação das lâminas utilizou-se o substrato cromógeno diaminobenzidina (Liquid DAB + substrate, Chromogen System, código: K3468, DAKO – USA) preparado conforme instruções do fabricante e com tempos previamente estabelecido para cada anticorpo, onde o p53 (45 min) e o Ki-67 (3 min).

Lavagens em água destilada foram feitas para retirada do excesso do cromógeno e posteriormente os cortes foram contracorados com hematoxilina de Harris por 30 segundos e lavados em cinco banhos de água destilada, sendo que o terceiro banho continha hidróxido de amônia para conferir a coloração azulada da Hematoxilina.

Finalmente procedeu-se a desidratação dos cortes em dois banhos de álcool (um minuto cada) seguido por quatro banhos de xilol (um minuto cada). As lâminas foram montadas com Enthelam (código: 107961, Merck – Alemanha) para fixação das lamínulas em resina e avaliadas no microscópio óptico (Olympus BH-2, Japão).

As imagens das preparações histológicas foram capturadas utilizando um sistema de vídeo-câmera acoplado a um microscópio óptico (Olympus BH-2), já utilizado com sucesso em análises diagnósticas (15). O

sistema interativo de análise de imagens utiliza o Software OPTIMAS® 6.1 e Câmera digital CCBBW 410 (Samsung).

Avaliação morfométrica computadorizada

A partir da captura das imagens das lâminas histológicas de RCUI, e após digitalização, padronizou-se a margem de variação (threshold range). Os perfis de marcação da imunohistoquímica dos cortes histológicos (magnificação 200x) foram captados pelo ajuste do contraste do nível de cinza (gray value).

Foram realizadas as contagens de células com padrão nuclear de marcação em marron. Todas as células captadas foram contadas por dois analistas isoladamente sendo avaliados cinco campos por lâmina (perfazendo um total de 150 campos analisados).

O parâmetro morfométrico adotado foi a área média total (im^2) composta pelo somatório das estruturas citoplasmáticas marcadas (perfil de marcação da imuno-histoquímica para o p53 e o Ki-67) por campo captado (área de 12.234 im^2) da preparação histológica.

Para minimizar distorções nos valores das medições devido à presença de células não-marcadas, aplicou-se um fator de correção (FC) de acordo com a equação $FC = s/S$, onde “s” é o valor da área superficial marcada e “S”, a área total medida. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando o teste t de Student pareado, considerando-se um nível de significância, $p < 0,05$.

Para o estudo do padrão de marcação dos anticorpos foi aplicada uma escala semiquantitativa (DxI) levando-se em consideração a intensidade da coloração (I), foi calculada a área média de células por campo captado ($\text{área de } 12.234 \text{ im}^2$) em porcentagem (%) onde a marcação fraca = 15-20%, moderada = 25-55% e forte = 60-95%, e a distribuição (D) variando entre fraca (+), moderada (++) e intensa (+++), conforme metodologia utilizada (16, 17).

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando o teste t de Student, para um nível de significância ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Aspectos histopatológicos

Na avaliação histológica dos casos de RCUI estudados foi observada uma diferença no perfil de resposta inflamatória entre os pacientes portadores de

RCUI tratados cirurgicamente quando comparados aos pacientes tratados clinicamente.

Foi observado nos pacientes tratados clinicamente um maior infiltrado inflamatório predominantemente linfo-plasmocitário associado a áreas de desgaste da mucosa colônica (erosões/ulcerações), entremeadado por regiões com fibrose intersticial (Figura 1). No grupo tratado cirurgicamente a arquitetura glandular estava mais bem preservada e com ausência de infiltrações por células inflamatórias (Tabela 1).

Nas amostras analisadas pode-se observar em pacientes tratados cirurgicamente uma área de tecido apresentando um infiltrado linfoplasmocitário. Além disso, pode-se observar a ausência de fibrose com a presença de raros fibrócitos.

Em ambos os grupos (cirúrgico e clínico) não foram observadas áreas de ectasia vascular, hiperemia ou hemorragias, porém no grupo tratado clinicamente foi encontrado um maior número de agregados linfóides reativos.

Perfil imunoistoquímico das proteínas p53 e Ki67

No estudo imunohistoquímico foi constatada uma reatividade, principalmente de padrão nuclear de marcação, para ambas as proteínas p53 e Ki67 nas áreas com RCUI (Tabela 2).

A análise de imagem da imunorreatividade tecidual da proteína Ki-67 (Figura 2) demonstrou um aumento estatisticamente significativo na sua expressão no grupo de pacientes portadores de RCUI tratados clinicamente quando comparados àqueles pacientes tratados cirurgicamente.

Comparativamente, a expressão tecidual para a proteína p53 também evidenciou no grupo de pacientes tratados clinicamente (66,6%), onde a imunoreatividade foi mais intensa nos tecidos inflamados.

DISCUSSÃO

Atualmente, aconselha-se que o estudo histopatológico da mucosa retal deve sempre ser realizado e se constitui no método diagnóstico mais importante, embora não-patognomônico para o esclarecimento da etiologia da colite, este exame serve como parâmetro complementar para o curso terapêutico a ser empregado, além disso, a análise das amostras teciduais obtidas por endoscopia é essencial e crucial para determinação do tratamento^{18, 19}.

Nos pacientes em que a cirurgia não é o tratamento de escolha é fundamental a utilização de outros fatores prognósticos para melhor compreender a evolução da RCUI e definir melhor a terapia²⁰.

Em outros estudos, apartir de uma análise comparativa observa-se a existência de muito pouca con-

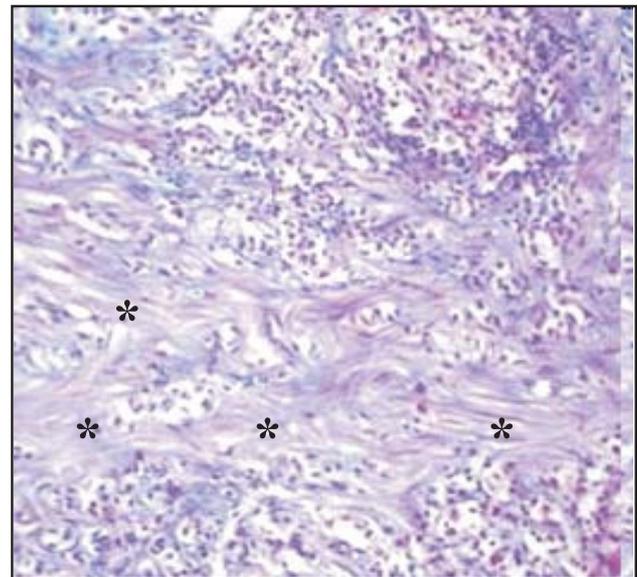


Figura 1 - Fibrose intersticial (*) em paciente com retocolite ulcerativa tratado clinicamente (Tricrômico de Masson. Magnificação: 400x).

Tabela 1 - Parâmetros histopatológicos em pacientes portadores de Retocolite ulcerativa tratados cirurgicamente (RCUI-Cir) ou clinicamente (RCUI-Clin).

Grupo	Parâmetros histopatológicos		
	Inflamação	Fibrose	Erosão / Ulceração
RCUI-Clin	++	+	+
RCUI-Cir	+	-	+

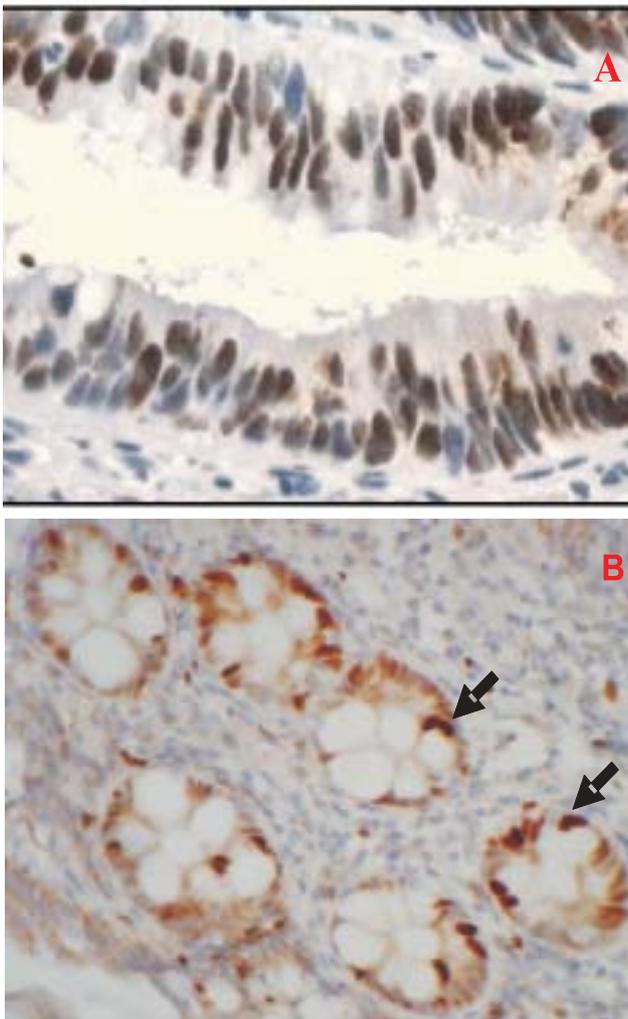


Figura 2 - Na imagem A observa-se a expressão tecidual difusa e incipiente da proteína p53 em mucosa intestinal de paciente com retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI). A imagem B exibe o padrão de marcação intenso e nuclear (setas) para proteína Ki-67 em pacientes com RCUI (Magnificação 400x).

cordância entre as interpretações histopatológicas o que justifica a necessidade de aprofundar os estudos sobre esse aspecto. Neste sentido, os achados histopatológicos deste estudo convergem com as conclusões de Eaden e colaboradores²¹.

Em relação às características histológicas da RCUI, a avaliação da arquitetura tecidual através de métodos rotineiros não são suficientes para evidenciar fatores importantes como a natureza do infiltrado inflamatório e estágio de displasia que as células colônicas estão apresentando. Os termos “idiopático”, “indeterminado”, “inespecífico”, às vezes mencionados, referem-se à ausência de características mais precisas que indicariam o tipo exato de inflamação, bem como a o nível da distorção da arquitetura tecidual do revestimento mucoso do cólon²².

Segundo nosso estudo, o quadro inflamatório demonstrou ser bastante característico em ambos os grupos estudados, o que evidencia ser isto um fator de averiguação e também fator de risco adicional para progressão neoplásica, gerando o câncer de cólon^{8, 23}.

Poucas medidas na medicina diagnóstica tiveram tanto impacto em anos recentes quanto a introdução, nas práticas de laboratório clínico, dos imunoenaios para determinação de proteínas relacionadas a tumores, também classificadas como marcadores tumorais²⁴.

Os marcadores tumorais, em sua maioria, são proteínas ou frações de proteínas²⁵, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios²⁶.

Embora a RCUI seja uma doença inflamatória de origem não-neoplásica, o câncer colorectal ainda é a principal causa de morte nos pacientes acometidos com essa DII²⁷. Vários marcadores de prognóstico atual-

Tabela 2 - Análise digital da imunomarcção das proteínas p53 e Ki67 em pacientes portadores de Retocolite ulcerativa inespecífica tratados cirurgicamente (RCUI-Cir) ou clinicamente (RCUI-Clin).

Grupo	Proteína			
	p53	% p53/total*	Ki67	% Ki67/total*
RCUI-Clin	+++	66,6 (20/30)	+++	73,3 (22/30)
RCUI-Cir	++	26,6 (12/30)	+	16,6 (5/30)
Cólon normal	+	4,8 (2/30)	-	0,0 (0/30)

Padrão de marcação: (-) ausente; (+) fraco; (++) moderado; (+++) intenso.

* Percentagem de casos positivos / Número total de amostras.

mente são testados, como o IL-6, ICAM, α -TNF, Dehydro-epiandrosterona (DHEA), ciclooxygenase-2^{28, 29}, além das proteínas p53 e Ki67^{27, 30, 31}.

Dentre os marcadores de prognóstico avaliados no presente estudo, podemos destacar o perfil da resposta inflamatória e a imunoreatividade às proteínas Ki-67 e p53.

A p53 regula a expressão de genes envolvidos na apoptose, angiogênese, ciclo celular e manutenção do genoma. Mutações no gene p53 são encontradas em cerca de 50% dos cânceres colo retal, com a maioria das mutações que ocorrem em exons 5-8³².

Estudos indicam, ainda, que a superexpressão da proteína p53 em outros tumores (por exemplo, carcinomas de mama, cólon e bexiga) correlaciona-se com diminuição da diferenciação histológica, comportamento biológico mais agressivo e redução da sobrevida dos pacientes³³⁻³⁵.

Alteração no gene p53 pode ser detectada tanto pelo sequenciamento direto do gene quanto pela superexpressão imunoistoquímica da sua proteína. A superexpressão da proteína p53 pode ser um indicador de mutação desse gene³⁶.

Em pacientes com RCU a avaliação dos níveis de p53 tem sido considerado como teste complementar para displasia e fator prognóstico para o câncer intestinal^{27, 37}.

Freqüentemente a proteína Ki67 é utilizada como um marcador para a proliferação celular em cortes teciduais³⁸, sendo importante ressaltar que a sua positividade não é exclusiva nas neoplasias malignas, mas sim predominante em relação às benignas nos tecidos glandulares, sendo o melhor marcador de transformação maligna, como, por exemplo, do carcinoma versus adenoma pleomórfico³⁹. Em outros trabalhos demonstrou-se através da imunoistoquímica que a ausência de marcação em biópsias de pacientes com colite ulcerativa é um indicador do grau de displasia^{14, 33, 40}.

No presente estudo, a imunoreatividade para ambas as proteínas investigadas foi mais intensa nos tecidos inflamados, aspecto este que corrobora o resultado observado por Sato & Machinami⁴¹ ao reportarem que a reatividade das células em condições não-neoplásicas correlaciona-se com severidade da inflamação.

Nossos resultados confirmam estudo mais recente que afirma que, quando ocorrem mutações e alta expressão do gene p53 ocorre o surgimento de mais de

75% cânceres coloretais. Além disso, o aumento da frequência de alelos mutantes do p53 em tecidos intestinais pode conferir susceptibilidade para o desenvolvimento de neoplasias em um microambiente inflamatório⁴².

Protocolos experimentais para análise imunoistoquímica da proteína Ki-67 em tecido parafinado estão sendo testados para marcação de lesões displásicas na colite ulcerativa¹⁴. Embora não se saiba ainda qual a verdadeira influência da resposta inflamatória na expressão de proteínas relacionadas ao câncer intestinal, estudos como este se tornam importantes no entendimento dos vários aspectos relacionados as doenças inflamatórias intestinais.

Neste presente trabalho, a expressão das proteínas Ki-67 e p-53 foi observada no núcleo e/ou citoplasma nas células de todos os tipos de lesão examinados, este padrão de marcação encontrado neste estudo assemelha-se a outros trabalhos realizados em nossos laboratórios que avaliaram a expressão tecidual de outras proteínas, como a galectina 3 em câncer de próstata⁴³, e mais recentemente, em pacientes portadores de RCU⁴⁴.

Com o intuito de descrever parâmetros qualitativos e quantitativos mais confiáveis sobre alterações histopatológicas nosso grupo de pesquisas tem desenvolvido metodologias morfométricas diversas⁴⁵⁻⁴⁷.

Desta forma, o conhecimento do maior número de variáveis diretamente associadas ao prognóstico para evolução de tumores intestinais torna-se necessário para a melhor identificação de pacientes que poderão se beneficiar de ferramentas diagnósticas complementares, como o uso de marcadores biológicos como o caso de algumas, proteínas específicas que desempenham importantes funções no desenvolvimento de doenças neoplásicas e inflamatórias.

CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, pode-se constatar uma diferença no perfil da resposta inflamatória nas amostras de pacientes com RCU tratados cirurgicamente e clinicamente, nestes últimos há presença mais acentuada de infiltrado linfo-plasmocitário, fibrose intersticial e agregados linfóides reativos.

Também foi observada diferença significativa na reatividade tecidual da proteína p53 entre as amostras estudadas quando comparados os pacientes tratados clinicamente com aqueles submetidos a cirurgia,

visto que os tratados cirurgicamente não apresentavam áreas inflamadas tão frequentes e intensas, por outro lado, ocorreu aumento significativo no número

médio de células com reatividade para a proteína Ki-67 nas amostras teciduais de pacientes tratados clinicamente.

ABSTRACT: Objectives: The present study evaluated, through immunohistochemistry and histopathologic analysis, the main alterations in intestinal mucous from patients with unspecified ulcerative colitis (IUC) clinically (n=30) or surgically treated (n=30) with ileal J-pouch and permanent ileostomy. **Methods:** Thus, tissue slices from intestinal mucous were submitted to immunostains for p53 and Ki67 proteins, and Haematoxylin-eosin staining for comparative histopathological evaluation. **Results:** The results indicated important differences in inflammatory profile and erosion/necrosis sites on the both investigated groups. Related to immunexpression was observed a higher reactivity with nuclear pattern, mainly in inflammatory tissues from IUC patients clinically treated. **Conclusions:** Those results showed that, according to histopathological and immunohistochemical parameters, the colonic mucous from IUC patients submitted to surgical treatment exhibited less alterations than IUC patients clinically treated. The data suggest that those methods could be helpful to diagnosis and assist the accompaniment of patients under different therapeutic routines.

Key words: Ulcerative colitis; immunohistochemistry; p53; Ki63; inflammatory profile.

REFERENCIAS

1. Rothenberg SS - Laparoscopic segmental intestinal resection. *Semin Pediatr Surg* 2002; 11(4): p. 211-216.
2. Campos FG et al. - Impact of parenteral n-3 fatty acids on experimental acute colitis. *Br J Nutr* 2002; 87(1): p.S83-S88.
3. Lanna CCD, Ferrari MLA, Carvalho MAP, Cunha AS - Manifestações Articulares em Pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46(1): p.45-51.
4. Cottone M. et al. - Clinical course of ulcerative colitis. *Digest Liver Dis* 2008; 40(2): S247-S252.
5. Marakhouski Y, Hargun J, Marakhouski K - Epidemiology, clinical presentation and outcome in ulcerative colitis: observation from urban population during 10 years period. *J Crohn's Col* 2007; 1(1): p.17.
6. Damião AOMC, Sipahi AM. Doença Inflamatória Intestinal. *Gastroenterologia*. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda p.1105-1149. 2004.
7. Turina M. et al. - Chronic Pouchitis After Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis: Effect on quality of life. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(4): p.1-5.
8. Rutter M. et al. - Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2004; 126: p.451-459.
9. Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM. - Tissue Repair and Stem Cell Renewal in Carcinogenesis. *Nature* 2004; 432: p.324-330.
10. McDonald SAC. et al. - Mechanisms of Disease: from Stem Cells to Colorectal Cancer. *Nature Clinical Practice. Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(5): p.267-274.
11. Jess T. et al. - Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: A population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterol* 2006; 130: p.1039-1045.
12. Roessner A. et al. - Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathol Res Pract* 2008; 204: p.511-524.
13. Rubin DT. et al. - Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastroint Endosc* 2007; 65(7): p.998-1004.
14. Wong NACS. et al. - Immunohistochemical assessment of Ki67 and p53 expression assists the diagnosis and grading of ulcerative colitis-related dysplasia. *Histopathol* 2000; 37: p.108-114.
15. Oberholzer M, Östreicher M, Christen H. - Brühlmann, M. Methods in quantitative image analysis. *Histochem Cell Biol* 1996; 105: p.333-355.
16. Özer E. et al. - Effects of prenatal ethanol exposure on neuronal migration, neurogenesis and brain myelination in the mice brain. *Clin Neuropathol* 2000; 19(1): p.21-25.
17. Melo-Junior MR. et al. - Lectin staining patterns in human gastric mucosae with and without exposure to helicobacter pylori. *Braz J Microbiol* 2008; 39: p.238-240.
18. Diaz NJ, Patrício FS, Fagundes-Neto U. - Colite alérgica: características clínicas e morfológicas da mucosa retal em lactentes com enterorragia. *Arq Gastroenterol* 2002; 39(4): p.260-267.
19. Abdel-Hady M, Bunn SK. - Inflammatory bowel disease. *Current Pediat* 2004; 14(7): p.598-604.
20. Felin CR. et al. - Expressão das proteínas p53 e Cox-2 em adenocarcinoma intestinal e mucosa adjacente. *Rev Bras Coloproctol* 2008; 28(1): p.19-25.
21. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. - The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: p.526-535.
22. Gramlich T, Petras RE. - Pathology of inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg* 2007; 16: p.154-163.

23. Itzkowitz SH, Yio X. - Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G7–G17.
24. Pradal M, Menezes AM, Di Dio R. - Marcadores tumorais. *LAES & HAES* 2004; 30: p.146-182.
25. Almeida JRC. - Farmacêuticos em oncologia: Uma nova realidade. São Paulo: Atheneu: 61-72, 2004.
26. Mattos LL. et al. - Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais. *Arq Med ABC* 2005; 30(1): p.19-25.
27. Lashner BA, Bauer WM, Rybicki LA, Goldblum JR. - Abnormal p53 immunohistochemistry is associated with an increased colorectal cancer–related mortality in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6): p20.
28. Ferreira CG, Rocha JC. - *Oncologia Molecular*. 1st ed. São Paulo: Atheneu. p.171-81, 2004.
29. Louro ID. et al. *Genética Molecular do Câncer*. 2 nd ed. São Paulo: MSG. p.63-90, 2002.
30. Silva-Filho AL. et al. - Association between p53 and Ki-67 expression and clinicopathologic features in patients with carcinoma of the cervix. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(5): p.243-247.
31. Acay RR. et al. - Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. *Oral Oncol* 2006; 42: p.475–480.
32. Mills AA. - p53: links to the past, bridge to the future. *Genes Dev* 2005; 19: p.2091–2099.
33. Lazzaro B, Cleveland D. - p53 and Ki-67 antigen expression in small oral biopsy specimens of salivary gland tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: p.613-617.
34. Chen S-L. - p53 is a regulator of the metastasis suppressor gene Nm23-H1. *Mol Carcinog* 2003; 36(4): p.204-214.
35. Hofseth LJ, Hussain SP, Harris CC. - p53: 25 years after its discovery. *Trends in Pharmacol Sci* 2004; 25: p.177-181.
36. Gasco M, Crook T. - The p53 network in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2003; 39: p.221-230.
37. Paun Ni IB. et al. - Quantitative analysis of the expression of p53 gene in colorectal carcinoma by using real-time PCR. *Trop Biomed* 2006; 23(1): p.53–59.
38. Aoyagi S, Akiyama M, Shimizu H. - High expression of Ki-67 and cyclin D1 in invasive extramammary Paget’s disease. *J Dermatol Sci* 2008; 50(3): p.177-184.
39. Barbosa TV. et al. - Prognostic significance of Ki-67 in great cell undifferentiated carcinoma of the major salivary glands: study of 11 cases. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69(5): p.629-634.
40. Zivkovic V. et al. - Histopathological and imunohistochemical features of dysplasia-associated lesions or masses in ulcerative colitis. *Arch Oncol* 2004; 12.
41. Sato A, Machinaml R. - p53 immunohistochemistry of ulcerative colitis-associated with dysplasia and carcinoma. *Pathol Internat* 1999; 49(10): p.858-868.
42. Hussain SP. et al. - Increased p53 Mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: A cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res* 2000; 60: p.3333–3337.
43. Araújo-Filho JLS. et al. - Galectina-3 em tumores de próstata: imuno-histoquímica e análise digital de imagens. *J Bras Patol Med Lab* 2006; 42(6): p.469-475.
44. Araújo GLS. et al. - Análise histológica e histoquímica de fatores prognósticos em pacientes com retocolite ulcerativa. *Rev Bras Colo-Proctol* 2009; 29(1): p.7-14.
45. Figueirêdo-Silva J. et al. - Esquistossomose mansônica experimental: Estudo morfométrico e experimental das células calciformes intestinais. *An Fac Med Univ Fed PE* 1999; 44: p.21-25.
46. Melo-Júnior MR. et al. - Altered lectin-binding sites in normal colon and ulcerative colitis. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40(2): p.123-125.
47. Lima-Neto RG. et al. - Avaliação dos micronúcleos de células inflamatórias em pacientes com esporotricose e cromomicose. *Rev Cienc Med Biol* 2008; 7(2): p.175-181.

Endereço para correspondência:

MARIO RIBEIRO DE MELO-JUNIOR
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, LIKA, Universidade
Federal de Pernambuco, UFPE
Av. Moraes Rêgo s/n, Campus Universitário
CEP 50670-910
E-mail: mariormj@gmail.com

Existe a Constipação após Histerectomia? Avaliação Clínica e Manométrica

Is There Constipation After Hysterectomy? Clinical and Manometric Evaluation

¹MARIAAUXILIADORA PROLUNGATTI CESAR; ²LILIAN BORGHETTI ANTUNES;

³RENATA MARTINUZZO DE AGUIAR

¹. Mestre e Doutora em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Professor Assistente Doutor da disciplina de Cirurgia do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté e Diretora Técnica do Hospital Universitário de Taubaté; ². Médica, ex aluna do departamento de medicina da universidade de taubaté; ³. Médica, ex aluna do departamento de medicina da universidade de taubaté .

CESAR MAP; ANTUNES LB; AGUIAR RM. Existe a Constipação após Histerectomia? Avaliação Clínica e Manométrica. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 191-198.

RESUMO: A histerectomia é procedimento cirúrgico ginecológico de grande porte mais comum, sendo a maioria das indicações por doença benigna. Dentre as complicações desse procedimento cirúrgico estão a constipação, dispareunia, incontinência para gases e fezes, urgência evacuatória, escapes fecais e distensão abdominal. A constipação tem sido encontrada frequentemente após a histerectomia principalmente em trabalhos retrospectivos. **Objetivo:** estudar a incidência de constipação após a histerectomia e as alterações manométricas a ela relacionadas. **Métodos:** Estudo prospectivo em nove pacientes submetidas à histerectomia total abdominal por mioma. Foi realizado estudo manométrico e aplicação do escore de constipação adotado pela sociedade brasileira de motilidade digestiva no pré e sessenta dias de pós-operatório. **Resultados:** Os autores encontraram a presença de evacuação incompleta que não ocorria no pós-operatório. Não foram encontradas alterações manométricas e duas pacientes apresentaram dor abdominal à distensão da ampola retal na aferição do volume máximo tolerável. **Conclusões:** Os achados deste estudo sugerem que alterações intestinais ocorrem após a histerectomia e são principalmente relacionadas ao reto.

Descritores: Histerectomia, constipação intestinal, técnicas de diagnóstico e procedimentos, procedimentos cirúrgicos operatórios, complicações pós-operatórias.

1. INTRODUÇÃO

A histerectomia é o procedimento cirúrgico ginecológico de grande porte mais comum em ginecologia, sendo a maioria das indicações por doença benigna. ⁽¹⁻³⁾

Dentre as complicações após este procedimento encontram-se a dispareunia⁽⁴⁾, infecções, hemorragias, incontinência para gases e fezes, urgência evacuatória, escapes fecais⁽²⁻⁴⁾, inabilidade para percepção de gases e fezes ⁽²⁾, distensão abdominal⁽⁴⁾ e constipação. ^(1,5-9)

A constipação após histerectomia vem chamando a atenção, pois, em diferentes serviços, tem sido

encontrada uma média de 37% de constipação após histerectomia, não importando a técnica cirúrgica utilizada.

A constipação é uma das principais complicações e é definida como menos que três evacuações por semana ou a evacuação incompleta, com dificuldade e/ou esforço por pelo menos 25% do tempo; ^(1,5,9-18) e tem sido encontrada frequentemente após a histerectomia. ⁽¹⁻⁹⁾ Vários estudos estão em desenvolvimento a fim de estabelecer de estabelecer a relação causal da constipação, através de exames de fisiologia anal. ⁽¹⁻⁹⁾

A maioria dos autores sugere que alterações intestinais após a histerectomia estariam relacionadas

Trabalho realizado nos serviços de clínica cirúrgica e ginecologia/obstetrícia do Hospital Universitário da Universidade de Taubaté - SP - Brasil.

Recebido em 18/01/2010

Aceito para publicação em 09/04/2010

a lesões na inervação parassimpática pélvica decorrente da manipulação cirúrgica. ^(1,5,7,8) Outra associação frequentemente citada seria relacionada à redução dos níveis de prostaglandina, decorrente da retirada do útero uma vez que a presença desse hormônio está relacionada à aceleração da motilidade intestinal. ^(1,5)

Em estudo retrospectivo realizado sobre o hábito intestinal após histerectomia foi encontrado que as pacientes que realizaram histerectomia se consideravam mais constipadas do que os controles, não ocorrendo diferença quanto ao uso de laxantes. ⁽⁷⁾ Em outro estudo retrospectivo através da aplicação de questionários em 513 pacientes submetidas à histerectomia abdominal e vaginal foi encontrada constipação em 41% das pacientes não existindo relação com o tipo de histerectomia realizada. ⁽¹⁾

No entanto, os trabalhos prospectivos não demonstram, em sua maioria, a relação da constipação com a histerectomia. ^(2,4,5,9)

Trabalho realizado através da aplicação de questionário 12 meses antes da cirurgia e seis semanas e seis meses após, encontrou a constipação associada à Síndrome do Intestino Irritável como sintoma predominante no pós-operatório e não a constipação como sintoma isolado. ⁽⁵⁾

Outro estudo prospectivo avaliou 120 pacientes no pré e pós-operatório através de questionário contendo perguntas sobre dificuldade de esvaziamento evacuatório, evacuação incompleta, digitalização anal, incapacidade para eliminar gases, escape fecal e inabilidade para distinguir gases e fezes. Avaliou o hábito intestinal seis e 12 meses após a histerectomia abdominal e vaginal e não encontrou alteração significativa para sintomas de constipação em ambos os procedimentos. ⁽²⁾

Em concordância com esse estudo, outro avaliou 413 pacientes de modo prospectivo, analisou o hábito intestinal através de entrevista e questionário no pré e pós-operatório. Encontrou que apenas 2% dos pacientes desenvolveram constipação, porém não definiu o tipo de histerectomia. ⁽⁹⁾

Através de manometria anorretal, no pré e pós-operatória (três e 11-18 meses após histerectomia) outro estudo analisou 42 pacientes e encontrou que o volume para desencadear o reflexo inibitório anal foi significativamente maior após a histerectomia. Não foram encontradas diferenças entre as pressões de repouso e contração no pré e pós-operatório. ⁽⁴⁾

A manometria anal é exame muito utilizado na área de coloproctologia para a melhor avaliação de pacientes com constipação intestinal, incontinência fecal e mais recentemente, para avaliação pré - operatória de pacientes que irão se submeter à cirurgia orifical e pélvica ⁽¹⁰⁻¹⁸⁾. Diversas pesquisas têm sido realizadas no intuito de verificar o que ocorre relacionado aos esfíncteres anais e ampola retal levando à defecação obstruída utilizando a manometria anal. ⁽¹¹⁻¹⁸⁾

O objetivo desta pesquisa foi verificar a incidência de constipação após a histerectomia e as alterações manométricas a ela relacionadas.

2. MÉTODO

Foi realizado um estudo prospectivo, com o objetivo de avaliar a incidência de constipação após histerectomia abdominal e sua relação com alterações manométricas anais.

As pacientes participantes da pesquisa foram pacientes da enfermaria de ginecologia e que se submeteram ao tratamento cirúrgico de mioma através da histerectomia abdominal total no período de julho de 2008 a junho de 2009.

Foram excluídas da amostra aquelas que apresentaram um dos critérios abaixo:

1. Cirurgias prévias anorretais; .
2. Constipação prévia à cirurgia (menos que três evacuações por semana ou a evacuação incompleta e com dificuldade)
3. Incontinência fecal prévia à cirurgia

Todas as pacientes assinaram um termo de concordância com o tratamento proposto e ao exame e a pesquisa foi aprovada pela CEP-UNITAU.

Para realização do estudo, as pacientes responderam ao escore de constipação adotado pela sociedade brasileira de Motilidade Digestiva e se submeteram à realização da manometria anal em dois momentos :antes da cirurgia e 60 dias de pós-operatório.

O estudo manométrico foi realizado com o aparelho Alacer acoplado a um sistema, que consiste de um cateter flexível de cinco mm de diâmetro, com oito orifícios radiados por onde ocorre a perfusão de água com velocidade de 18 ml/minuto e, na extremidade distal da sonda, um dedo de luva médio acoplado para insuflar o balão.

Para a realização do exame a paciente permanecia em decúbito lateral esquerdo com as pernas fletidas sobre as coxas. O cateter era lubrificado em

solução inerte e introduzido delicadamente no ânus da paciente até ao ponto correspondente a cinco centímetros da borda anal, sendo então retirado a cada centímetro e registrando-se as seguintes medidas:

- Pressão Máxima de Repouso (PR): é a pressão obtida com o paciente em situação de relaxamento e mede a atividade do esfíncter interno do ânus
- Pressão Máxima de Contração (PC): é a pressão obtida com o paciente em situação de contração e mede a atividade do esfíncter externo do ânus e músculo pubo-retal
- Pressão Mínima de Evacuação (PEv): é a pressão obtida com o paciente em situação de esforço evacuatório e mede a atividade do esfíncter interno do ânus
- Ponto de Maior Pressão - é o ponto do canal anal em que a pressão de repouso apresenta o maior valor
- Comprimento Manométrico do Canal Anal – valor em centímetros do canal anal funcional, obtido através das pressões de repouso.
- Sensibilidade retal - obtida através da insuflação do balão (dedo de luva) que se encontra na extremidade do cateter de manometria
 - o Primeira sensação
 - o Volume de sensação constante
 - o Volume máximo tolerável
 - o Sensação abdominal do conteúdo fecal

A análise estatística foi realizada , com intervalo de confiança de 95% e o teste estatístico foi o não paramétrico de Mann Whitney.

3. RESULTADOS

Foram estudadas nove pacientes, cuja média das idades foi de $46,6 \pm 9,6$ anos, variando entre 34 a 64 anos. As pacientes analisadas não referiram constipação no pré-operatório sendo o escore máximo no pré-operatório de cinco e no pós-operatório de onze.

As médias, medianas, valor mínimo, valor máximo e os valores estatísticos pelo método Mann Whitney das pressões de repouso, contração e evacuação aferidas no pré e pós-operatório encontram-se dispostas nas tabelas de 1-3, e não apresentam diferenças estatisticamente significantes.

Em relação ao índice de relaxamento na medida do reflexo inibitório anal, também não observamos diferenças estatisticamente significativas com os diferentes valores de aferição (tabela 4).

Em relação à contração mantida também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nas aferições realizadas segundo a altura do canal anal (tabela 5).

No estudo dos sintomas baseados no de constipação encontramos diferenças entre os dois grupos, quando comparados em relação á sensação de evacuação incompleta que foi maior (tabela 6).

Tabela 1 – Pressões de repouso, segundo a altura do canal anal, de pacientes submetidos a histerectomia.

Altura do canal anal	Grupo	N	Valores	DP	Mínima	Mediana	Máxima	Análise estatística M-W
1 cm	1	9	56,6	34,0	22,6	52,0	110,6	0,3
	2	9	39,0	25,7	13,3	37,6	101,1	
2cm	1	9	46,9	25,1	13,2	35,5	86,1	0,4
	2	9	35,3	16,7	15,3	38,4	67,4	
3cm	1	9	25,4	7,2	13,1	25,3	34,8	0,8
	2	9	25,4	15,1	10,1	22,8	53,5	
4cm	1	9	13,9	8,3	2,4	13,4	28,6	0,4
	2	9	23,1	18,1	2,1	20,4	55,9	
5cm	1	9	12,6	7,2	0,8	13,1	24,6	0,09
	2	9	20,5	9,2	11,7	19,3	41,1	

Grupo 1: pré operatório; **Grupo 2:** pós-operatório; **N:** número de pacientes analisados; **DP:** Desvio padrão. **M-W:** Mann-Whitney.

Tabela 2 - Pressões de contração, segundo a altura do canal anal, de pacientes submetidas a histerectomia.

Altura do canal anal	Grupo	N	Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima	Análise estatística M-W
1 cm	1	9	109,5	53,3	32,3	128,4	192,5	0,4
	2	9	92,5	61,8	18,1	89,8	215,2	
2cm	1	9	98,3	57,7	25,8	94,8	219,1	0,07
	2	9	72,1	62,0	16,5	72,2	222,6	
3cm	1	9	60,9	24,7	16,3	57,7	108,3	0,3
	2	9	54,6	35,4	9,6	52,5	112,4	
4cm	1	9	45,7	30,3	11,8	32,6	105,1	0,6
	2	9	51,9	29,4	12,1	51,5	97,8	
5cm	1	9	27,0	21,0	2,5	20,5	53,8	0,5
	2	9	32,9	22,3	3,3	37,8	74,6	

Grupo 1: pré operatório; Grupo 2: pós-operatório; N: número de pacientes analisados; DP: Desvio padrão. M-W: Mann-Whitney.

4. DISCUSSÃO

A constipação intestinal é doença muito frequente nos consultórios e ambulatórios de coloproctologia e se sabe que existem uma série de fatores anatômicos e funcionais envolvidos, o que gera uma multiplicidade de pesquisas relacionadas ao diagnóstico e tratamento de forma multifatorial⁽¹¹⁻¹⁸⁾.

Dentre os tipos de constipação encontramos o trânsito colônico lento em que existe uma lentidão do

intestino e a defecação obstruída, em que o intestino funciona com uma velocidade dentro da normalidade, mas a dificuldade é na saída, seja por motivos anatômicos (retocele, sigmóidecele, intussuscepção interna) ou por motivos funcionais como a contração paradoxal do puborretal ou anismus⁽¹⁸⁾.

Dentre os sintomas na defecação obstruída encontramos sensação de rolha, maior tempo evacuatório, necessidade de digitalização anal e sensação de evacuação incompleta, principalmente quando associado ao anismus⁽¹⁸⁾.

Tabela 3 - Pressões de evacuação, segundo a altura do canal anal, de pacientes submetidas a histerectomia.

Altura do canal anal	Grupo	N	Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima	Análise estatística M-W
1 cm	1	9	57,0	31,1	16,8	53,4	118,9	0,3
	2	9	41,6	20,1	13,8	42,7	70,9	
2cm	1	9	39,0	23,4	11,9	30,9	90,7	0,1
	2	9	343,8	18,5	12,8	50,0	67,9	
3cm	1	9	36,6	25,2	3,9	31,5	77,0	0,4
	2	9	45,2	21,6	16,7	43,3	87,6	
4cm	1	9	34,7	24,5	5,6	24,6	79,9	0,2
	2	9	41,8	13,14	21,6	44,0	65,0	
5cm	1	9	30,5	19,5	1,6	28,2	57,9	0,2
	2	9	43,8	19,8	19,3	42,0	78,6	

Grupo 1: pré operatório; Grupo 2: pós-operatório; N: número de pacientes analisados; DP: Desvio padrão. M-W: Mann-Whitney.

Tabela 4 - Índice de relaxamento, segundo volume injetado, de pacientes submetidas a histerectomia.

Volume injetado	Grupo	N	Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima	Análise estatística M-W
20 ml	1	9	37,7	36,9	2,7	28,6	111,8	0,8
	2	9	36,0	18,8	0,0	39,6	39,6	
40 ml	1	9	28,1	23,6	9,0	18,3	73,4	0,5
	2	9	35,5	29,3	14,6	24,3	79,0	
60 ml	1	9	27,0	20,5	7,0	20,1	67,6	0,2
	2	9	41,0	13,3	17,6	44,4	49,9	
Média	1	9	30,9	31,6	6,2	20,3	92,6	0,2
	2	9	38,6	17,9	23,6	33,2	64,5	

Grupo 1: pré operatório; **Grupo 2:** pós-operatório; **N:** número de pacientes analisados; **DP:** Desvio padrão. **M-W:** Mann-Whitney.

Tabela 5 - Pressões médias e capacidade de sustentação de contração mantida, segundo a altura do canal anal, de pacientes submetidas a histerectomia.

Contração Mantida	Grupo	N	Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima	Análise estatística M-W
Pressão Média	1	9	104,7	29,1	42,9	110,1	149,0	0,06
	2	9	75,6	30,8	38,2	71,0	132,0	
Cap. Sustentação	1	9	86,8	25,1	51,1	92,6	122,0	0,5
	2	9	89,6	34,5	37,4	98,4	144,0	

Grupo 1: pré operatório; **Grupo 2:** pós-operatório; **N:** número de pacientes analisados; **DP:** Desvio padrão. **M-W:** Mann-Whitney.

Para o diagnóstico da constipação intestinal temos uma variedade de exames, como os marcadores do trânsito colônico, manometria anal, eletromiografia, latência do nervo pudendo, ultrassonografia, sensibilidade retal e eletromiografia⁽¹¹⁻¹⁸⁾, sendo a manometria anal a mais utilizada e divulgada, exame que optamos para realizar nas pacientes deste estudo.

A manometria anal tem sido motivo de muitas investigações e poderia contribuir para o diagnóstico do anismus⁽¹⁶⁾ e falhas esfinterianas e, mais recentemente, durante a realização do teste de sensibilidade retal que é realizado associado à manometria, tem contribuído com informações sobre a presença de hipersensibilidade visceral em alguns pacientes que apresentam dor abdominal relacionada à presença de fezes na ampola retal podendo sugerir a presença de síndrome do intestino irritável.⁽¹⁷⁾

As pacientes do nosso estudo não referiram constipação após a histerectomia, indo de encontro

ao que ocorreu em outros estudos prospectivos relacionando constipação e histerectomia^(2,9). Além das pacientes não referirem constipação no pós-operatório, não houve diferença também quanto ao uso de laxativos, em concordância com outro estudo⁽⁷⁾. Estudos retrospectivos referem constipação após a histerectomia.

Em relação ao escore de constipação no pós-operatório podemos observar que ocorreu uma diferença significativa no item presença de evacuação incompleta. Fica a pergunta de o porquê isso ter ocorrido. Poderia a ausência do útero ocasionar alterações anatômicas na pelve e o reto não se contrai de modo adequado? Alguma alteração na inervação provocada pela dissecação pélvica durante a cirurgia? Alguma dilatação retal com maior complacência e por isso o não esvaziamento retal completo? A histerectomia teria causado alguma alteração na dinâmica retal e anal e nos mecanismos que envolvem a evacuação?

Tabela 6 - Escore de constipação de pacientes submetidas à histerectomia.

	Grupo	N	Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima	Análise estatística M-W
Frequencia	1	9	0,1	0,3	0,0	0,0	1,0	0,9
Intestinal	2	9	0,2	0,6	0,0	0,0	2,0	
Esforço	1	9	0,7	0,4	0,0	1,0	1,0	0,09
Evac.	2	9	1,6	1,3	0,0	2,0	4,0	
Evac.	1	9	0,5	0,5	0,0	1,0	1,0	0,01
Incompleta	2	9	2,3	1,5	0,0	2,0	4,0	
Dor	1	9	0,6	0,5	0,0	1,0	1,0	0,3
Abdominal	2	9	1,2	1,3	0,0	1,0	4,0	
Tempo (min)	1	9	0,2	53,3	32,3	128,4	192,5	0,4
	2	9	1,4	61,8	18,1	89,8	215,2	
Auxílio	1	9	0,2	0,2	0,0	1,0	1,0	0,2
	2	9	1,3	0,3	0,0	1,0	3,0	
Tentativa	1	9	0,2	0,4	0,0	0,0	1,0	0,1
s/ sucesso	2	9	0,5	0,5	0,0	1,0	1,0	

Grupo 1: pré operatório; **Grupo 2:** pós-operatório; **N:** número de pacientes analisados; **DP:** Desvio padrão. **M-W:** Mann-Whitney.

Também nos chamou a atenção que duas das nove pacientes apresentaram dor à distensão da ampola retal, sugerindo sinais de hipersensibilidade visceral, que pode ser um marcador de síndrome do intestino irritável⁽¹⁷⁾ sobre a dor abdominal em síndrome do intestino irritável. A presença espontânea de dor abdominal não foi diferente nos dois grupos, mas é um grupo pequeno e seria interessante um maior grupo de estudo. Os nossos achados sugerem a provável relação já descrita anteriormente sobre a existência da síndrome do intestino irritável no pós-operatório de histerectomia⁽⁵⁾.

Em relação à manometria não encontramos diferenças em relação às pressões de repouso, mas aos cinco cm esta diferença de pressão retal foi próxima, sugerindo que possa existir uma tendência caso a amostra de estudo seja maior. Quando observadas pressões de contração e evacuação não observamos diferenças, semelhante aos resultados de outro estudo prospectivo⁽⁴⁾, mas quando observamos a contração mantida os valores foram menores no pós-operatório com diferença muito próximo da significância estatística. Sendo a contração mantida reflexo da atividade do esfíncter externo do ânus e do puborretal, fica a pergunta de o porquê a histerectomia interfere nesta atividade muscular. Seriam alterações

anômicas interferindo na sustentação pélvica? . Ainda na manometria anal não observamos diferenças no relaxamento esfíncteriano interno nos diferentes volumes, contrariando os achados de outro estudo prospectivo em que o volume para desencadear o reflexo inibitório anal foi significativamente maior após a histerectomia⁽⁴⁾.

A presença de necessidade de esforço evacuatório apresenta tendência a ser significativa, e a necessidade de maior tempo evacuatório foi referida pela maioria das pacientes no pós-operatório, mas não apresentou diferença significativa.

Os achados deste estudo sugerem que alterações intestinais ocorrem após a histerectomia e são principalmente relacionadas ao reto, em que observamos as diferenças de pressão retal e a necessidade de maior tempo evacuatório para estas pacientes, assim como a sensação de evacuação incompleta que foi estatisticamente maior, sugerindo alterações retais. Entretanto o nosso grupo de estudo foi restrito, principalmente devido a não adesão dos pacientes à realização voluntária do exame de manometria anal. A continuidade do estudo nos traria maiores dados para real conhecimento dos distúrbios da evacuação associado à histerectomia.

5. CONCLUSÕES

A avaliação manométrica anal das pacientes após histerectomia não mostrou diferença em relação à pressão de repouso, contração e evacuação e no reflexo inibitório anal. A alteração intestinal encontrada foi a sensação de evacuação incompleta, estatisticamente maior no pós-operatório.

AGRADECIMENTOS

Aos Doutores Deomir Germano Bassi e Xenofonte Mazzini pelas sugestões na confecção desta pesquisa e apoio para a realização da mesma nos serviços de ginecologia e obstetrícia e cirurgia.

ABSTRACT: Hysterectomy is the most common gynecologic surgical procedure of great bearing being the majority of the indications due to benign disease. Among the complications of this surgical procedure are constipation, dyspareunia, gas and feces incontinence, evacuatory urgency, fecal escapes and abdominal distension. Constipation has been frequently found after a hysterectomy, especially in retrospective studies. **Objective:** Study the incidence of constipation after hysterectomy and the manometrical alterations related to them. **Methods:** Prospective study in nine patients subjected to total abdominal hysterectomy due to myoma. A manometrical study and application of the constipation score adopted by "Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva" was performed in the pre and sixty days of post-operative. **Results:** The authors found presence of incomplete evacuation that did not occur in the pre-operative. Manometrical alterations were found and two of the patients presented abdominal pain to the rectal ampule distension in the tolerable maximum volume checking. **Conclusions:** The findings of this study suggest that intestinal alterations occur after hysterectomy and are specially related to the rectum.

Key words: Hysterectomy, constipation diagnosis, surgical procedures, operative, postoperative complications.

6. REFERÊNCIAS

1. Van Dam J H; Gosseelink M J; Drogendijk A C; Hop W C J; Schouten W R. Changes in bowel function after hysterectomy. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1342-7.
2. Altman D; Zetterstrom J; López A; Pollack J; Nordenstam J; Mellgren A. Effect of hysterectomy on bowel function. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(4): 502-9.
3. Forsgren C; Zetterstrom J; López A; Nordenstam J; Anzen B; Altman D. Effects of hysterectomy on bowel function: a three-year, prospective cohort study. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1139-45.
4. Roessel A; Andersch B; Antov S; Berndtsson I; Oresland T; Hulten L. Does simple hysterectomy alter bowel function? *Ann Chir Gynaecol* 1997; 86:298-303.
5. Prior A; Stanley K M; Smith A R B; Read n w. Relation between hysterectomy and the irritable bowel: a prospective study. *Gut* 1992; 33: 814-17.
6. Heaton K W; Parker D; Cripps H. Bowel function and irritable bowel symptoms after hysterectomy and cholecystectomy - a population based study. *Gut* 1993; 34:1108-11.
7. Taylor T; Smith A N; Fulton M. Effects of hysterectomy on bowel bladder function. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5: 228-31.
8. Possover M; Schneider A. Slow-transit constipation after radical hysterectomy type III. *Surg Endosc* 2002; 16(5):847-50.
9. Roovers J P; Van Der Bom J G; Huub Van Der Vaart C. Hysterectomy does not cause constipation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 51: 1068-73.
10. Dykes S; Smilgin-humphreys S; Bass C- Chronic idiopathic constipation. A psychological enquiry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(1): 39-44.
11. Cesar MAP; Ortiz JA; Faria FG; Salgado FC; Salan FO; Branco GAR; et AL. Reprodutibilidade da manometria anal em mulheres sem distúrbios evacuatórios. *Rev Bras Coloproct* 2004; 24(1): 33-37.
12. Vieira EP; Pupo Neto J; Lacombe DLP. Contribuição da manometria ano retal na avaliação da constipação intestinal crônica. *Rev Bras Coloproct* 2005; 25(0): 348-60.
13. Cesar MAP; Klug WA; Capelhuchnik P; Ortiz JA; Mantovani AP; Antunes CAB; et AL. Reprodutibilidade de laudos de uma mesma manometria segundo diferentes examinadores. *Rev bras coloproct* 2007; 27(1): 58-62.
14. Cesar MAP; Klug WA; Aguidá HAC; Ortiz JA; Bin FC; Kapelhuchnik P. A presença de retocele interfere nos resultados de exames de fisiologia anal? *Rev Bras Coloproct* 2008; 28(3): 329-33.
15. Cesar MAP; Klug WA; Aguidá HAC; Ortiz JA; Fang CB; Capelhuchnik P. Alterações das pressões anais em pacientes constipados por defecação obstruída. *Rev Bras Coloproct* 2008; 28(4): 402-08.
16. Cesar MAP; Klug WA; Ortiz JA; BIN FC; Kapelhuchnik P. Diagnóstico do anismus através dos exames de fisiologia anal. *Rev Bras Coloproct* 2009; 29(2): 192-96.

17. Cesar MAP e Oliveira, CC: Existe importância na utilização da manometria anal no diagnóstico da síndrome do intestino irritável? Rev Bras Coloproct 2009; 29(3):358-362
18. Cesar MAP, Klug WA – Fisiologia Anorretal e cirurgia – Investigação dos distúrbios de evacuação (Constipação intestinal e incontinência fecal). In Speranzini MB, Deutsch CR, Yagi OK. Manual de diagnóstico e tratamento para o residente de cirurgia. 2009 (2): 1465-72

Endereço para correspondência:

MARIA AUXILIADORA PROLUNGATTI CESAR
Serviço de Clínica Cirúrgica do hospital Universitário de Taubaté
Avenida Granadeiro Guimarães, 270
Taubaté - SP
E mail: prolongatti@uol.com.br

Índice de Massa Corpórea, Obesidade Abdominal e Risco de Neoplasia de Cólon: Estudo Prospectivo

Body Mass Index (BMI), Abdominal Obesity and Risk of Colorectal Carcinoma: A Retrospective Study

EDSON JURADO DA SILVA^{1,2}; ALEXANDRE PELOSI²; ELEODORO CARLOS DE ALMEIDA¹

¹. HSE - RJ (Serviço de Coloproctologia); ². Casa de Portugal - RJ (Serviço de Endoscopia Digestiva).

SILVA EJ; PELOSI A; ALMEIDA EC. Índice de Massa Corpórea, Obesidade Abdominal e Risco de Neoplasia de Cólon: Estudo Prospectivo. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 199-202.

RESUMO: Objetivo: Investigar a associação do excesso de peso e da obesidade abdominal como fator de risco para câncer colorretal/adenoma CCR/Ad. Pacientes e Métodos: De janeiro de 2007 a dezembro de 2008, 1287 pacientes com idade igual ou superior a 50 anos, sem fatores de risco para CCR, foram submetidos a colonoscopia total e avaliados quanto ao índice de massa corpórea IMC e razão cintura quadril RCQ. Teste t de Student foi usado para estudo da média e qui-quadrado para análise de números absolutos. P menor que 0,05 foi considerado significativo. Resultados: Neoplasia foi encontrada em 542 (42,1%), sendo 231 (50,7%) homens e 311 (37,3%) mulheres. IMC \geq 30 ocorreu em 43 (18,6%) de CCR/Ad masculino e 84 (27%) feminino P > 0,05. Em 188 (49,4%) homens com IMC < que 30 ocorreu CCR/Ad, nas mulheres em 227 (36%) P > 0,05. RCQ foi de $0,96 \pm 0,05$ cm para homens com tumor e $0,94 \pm 0,07$ sem tumor P < 0,01. Nas mulheres RCQ foi de $0,89 \pm 0,06$ com tumor para $0,88 \pm 0,06$ sem tumor P < 0,05. Conclusões: IMC não está associado a neoplasia de cólon, porém a obesidade abdominal seria fator de risco.

Descritores: Câncer de cólon, adenoma de cólon, obesidade, índice de massa corpórea, fatores de risco.

INTRODUÇÃO

Obesidade está descrita como associada ao aumento no risco do câncer colorretal CCR e do adenoma Ad, sendo a prevalência mais nítida no sexo masculino.^{1,2,3,4,5} Questiona-se no entanto, como fator mais importante, não a obesidade em si, quantificada pelo índice de massa corpórea IMC, mas a presença da obesidade visceral, melhor identificada pela distribuição andróide da gordura, podendo ser indiretamente estudada pela medida da circunferência abdominal ou melhor ainda, pela razão cintura quadril RCQ.^{6,7,8,9,10,11,12}

O objetivo deste trabalho foi avaliar estas duas variáveis como fator de risco no desenvolvimento do CCR/Ad em nosso meio.

PACIENTES E MÉTODO

De janeiro a dezembro de 2008 foram realizadas 1287 colonoscopias totais em duas instituições médicas, tendo os pacientes idade mínima de 50 anos e IMC e RCQ calculados. Foram excluídos do estudo, portadores de doença hepática e ou renal crônica, doença inflamatória intestinal, adenomatose familiar FAP, CCR não associado a polipose HNPCC, síndrome de Lynch. Foram considerados obesos os portadores de $IMC \geq 30$ kg/m². O IMC foi avaliado em kg/m² e a RCQ medida em centímetros. O Teste t de Student foi usado para estudo da média e desvio padrão e qui-quadrado para comparar números absolutos. A significância estatística foi considerada quando P < 0,05. Todos assinaram consentimento in-

Trabalho realizado no Serviço de Proctologia do Hospital dos Servidores do Estado - RJ e na Casa de Portugal - Serviço de Endoscopia Digestiva - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Recebido em 18/11/2009

Aceito para publicação em 09/03/2010

formado para pesquisa de acordo com o Comitê de Ética Médica Hospitalar.

RESULTADOS

Houve predominância de procedimentos em mulheres, como podemos ver na Tabela 1.

A faixa etária dos pacientes submetidos ao estudo se encontra na Tabela 2.

O IMC do grupo estudado pode ser visto na curva de Gauss e é mostrado na Tabela 3.

Portadores de neoplasias, CCR/ Ad são mostrados na Tabela 4.

Neste grupo de 542 pacientes, tivemos 250 com CCR (19%) e 291 (23%) portadores de adenoma.

Apesar de termos quantidade maior de exames no sexo feminino, foi no sexo masculino onde encontramos a maior incidência de neoplasia, que pode ser visto na Tabela 5.

A distribuição de neoplasia tendo por base IMC, separando obesos de não obesos por sexo podem ser vista na Tabela 6 e tabela 7 a seguir.

A RCQ comparando portadores de neoplasia separados por sexo pode ser vista na Tabela 8.

DISCUSSÃO

Apesar da literatura corrente identificar obesidade e afins, tais como síndrome metabólica e obesidade visceral, dentre os fatores de risco para neoplasia de cólon, encontramos divergência¹³ e nossos achados corroboram com isso. Em 1287 pacientes com idade mínima de 50 anos, IMC entre 22,2 e 31,4, média de $26,8 \pm 4,6$, encontramos 277 indivíduos obesos, 21,5% da amostra, assim rotulados por terem $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Nas Tabelas 6 e 7 observamos que a incidência de neoplasia foi semelhante nos obesos e não obesos, tanto para o sexo masculino como para o sexo feminino.

A incidência de obesidade no Brasil, segundo estimativa do Ministério da Saúde, é de 13%.¹⁴ No entanto nos 277 obesos, 21% em nossa casuística, 127 (9,8%) tiveram neoplasia.

Na Tabela 4 vemos que 541 pacientes, 42,1% da amostra, tiveram neoplasia, constituída por 250 (19%) com CCR e 291 (23%) portadores de adenoma. A presença de adenoma nesta faixa etária é semelhante a descrita na literatura^{15,16,17,18,19} e serve também como indicador de qualidade na realização da colonoscopia.²⁰

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes por sexo.

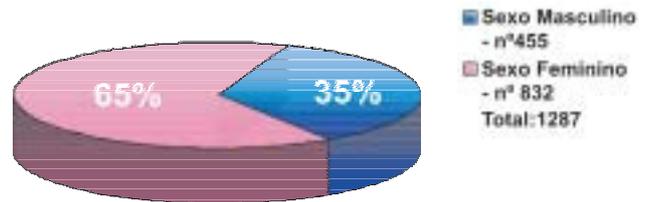
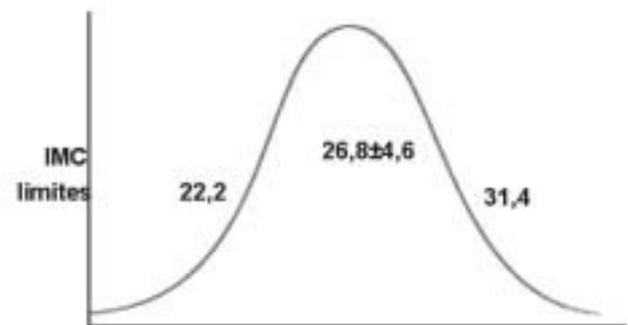


Tabela 2 - Distribuição por idade em anos.

Idade em anos	$65,2 \pm 9,8$
Faixa de variação:	50 - 86

Tabela 3 - IMC do total de pacientes avaliados.



Obesos N= 277 (21,5%)

Tabela 4 - Portadores de CCR/ Ad.

	N	%
CCR/Ad	542	42,1

Tabela 5 - Distribuição de neoplasia CCR/ Ad por sexo.



Na Tabela 3 vemos o perfil de nossa casuística, exemplificado na curva de Gauss, onde se percebe que os nossos obesos se encontravam fora da faixa de obesidade mórbida e de super-obesos, caracterizados respectivamente por terem IMC \geq que 40 e 50 kg/(m²). Este fato se explica por não haver nos dois hospitais onde fizemos o estudo setor especializado em cirurgia bariátrica. Temos atualmente protocolo em andamento, para priorizar este grupo de pacientes e com isso obter amostra mais significativa com relação a este tópico.

Vemos na Tabela 8 que a obesidade visceral, identificada pela medida do diâmetro da cintura e ou da razão cintura quadril, atingiu em nosso trabalho, índice de significância para ambos os sexos, mais nítido no masculino e semelhante. ao descrito em²¹, discor-

dante no entanto em²², pois no primeiro, a obesidade visceral seria o principal fator de risco, no segundo o IMC seria relevante na recorrência de adenoma avançado no homem.

CONCLUSÕES

Nossos achados sugerem que a obesidade, estimada pelo IMC não estaria associada a maior incidência do CCR/ Ad, porém a obesidade visceral, caracterizada pela RCQ, seria fator de risco, mais nítido no homem do que na mulher.

Temos atualmente protocolo de continuidade de estudo, agora trabalhando com obesos mórbidos e super-obesos com a finalidade de ter amostra mais significativa com relação a este tópico.

Tabela 6 - IMC e CCR/ Ad no sexo masculino.

	N	%	N	%
	Com neoplasia		Sem neoplasia	
IMC \geq 30	43	16,6	32	14,2
IMC < 30	188	81,3	192	85,7

P > 0,05

Tabela 7 - IMC e CCR/ Ad no sexo feminino.

	N	%	N	%
	Com neoplasia		Sem neoplasia	
IMC \geq 30	84	27	118	22,6
IMC < 30	227	72,9	403	77,3

P > 0,05

Tabela 8 - RCQ com relação à presença de neoplasia.

	Com neoplasia	Sem neoplasia	P
Sexo masculino	0,96 \pm 0,05	0,94 \pm 0,07	<0,01
Sexo feminino	0,89 \pm 0,06	0,88 \pm 0,06	<0,05

ABSTRACT: Purpose: To investigate the association of overweight and abdominal fat with CRC/Ad. **Methods:** From January 2007 to December 2008, 1287 patients over 50 years of age, without known risk factors for CRC/Ad (455 men and 832 women), were submitted to a complete colonoscopy and had the BMI and WHR calculated. Student t-test was used for statistical analysis of means and chi-square to compare absolute numbers. A significant P-value was defined as < 0,05. **Results:** Neoplastic lesions were found in 542 (42,1%) subjects, being 231 (50,7%) male and 311 (37,3%) female. BMI \geq 30 led to 43 (18,6%) CRC/Ad male and 84 (27%) female *P* > 0,05. Patients with BMI < 30 were found to have CRC/Ad 188 (49,4%) male and 227 (36%) female *P* > 0,05. WHR was 0,96 \pm 0,05 cm for male with tumor and 0,94 \pm 0,07 without tumor *P* < 0,01. For female WHR was 0,89 \pm 0,06 with tumor and 0,88 \pm 0,06 without tumor *P* < 0,05. **Conclusions:** These findings suggests that BMI was not associated with CRC/Ad but WHR could be a predictor for an increased risk of colon neoplasia.

Key word: Colon Cancer; Colon Adenoma; Obesity; BMI; Risk factors.

REFERÊNCIAS

1. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as avoidable cause of câncer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91(3):421-30.
2. Hou L, Ji BT, Blair A, Dai Q, Gao YT, Potter JD et al. Body mass index and colon cancer risk in Chinese people: menopause as an effect modifier. *Eur J Cancer* 2006;42(1):84-0
3. Kim SE, Shim KN, Jung SA, Yoo K, Moon IH. An association between obesity and the prevalence of colonic adenoma according to age and gender. *J Gastroenterol* 2007;42(8):616-23.
4. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, Kahn HS, Thun MJ. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000;152(9):847-54.
5. Russo A, Franceschi S, La Vecchia C, Dal Maso L, Montella M, Conti E et al. Body size and colorectal- cancer risk. *Int J Cancer* 1998;78(2):161-5.
6. Abu-Abid S, Szold A, Klausner J. Obesity and cancer. *J Med* 2002;33(1-4):73-6.
7. Caan BJ, Coates AO, Slattery ML, Potter JD, Quesenberry CP, Edwards SM. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(2):178-4.
8. Kono S, Handa K, Hayabuchi H, Kiyohara C, Inoue H, Marugame T et al. Obesity, weight gain and risk of colon adenomas in Japanese men. *Jpn J Cancer Res* 1999;90(8):805-11.
9. Moon HG, Ju YT, Jeong CY, Jung EJ, Lee YJ Hong SC et al. Visceral obesity may affect oncologic outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(7):1918-22.
10. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Splansky GL, Proctor MH, Ellison RC et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(4):559-67.
11. Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Nutr* 2006;84(2):449-60.
12. Wang Y, Jacobs EJ, Patel AV, Rodriguez C, McCullough ML, Thun MJ et al. A prospective study of waist circumference and body mass index in relation to colorectal cancer incidence. *Cancer Causes Control* 2008;19(7):783-92.
13. Wallace K, Baron JA, Karagas MR, Cole BF, Byers T, Beach MA, et al. The association of physical activity and body mass index with the risk of large bowel polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14 (9): 2082-6.
14. Reportagens especiais. Portal da Saúde. Ministério da Saúde. www.Saude.gov.br. Acesso: 08/11/2009
15. Betés M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, Angós R, Macias E, Subtil JC et al. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal câncer in average risk people. *Am J Gastroenterol* 2003;98 (12):2648-54.
16. Paspatis GA, Papanikolaou N, Zois E, Michalodimitrakis E. Prevalence of polyps and diverticulosis of the large bowel in the Cretan population. *Int J Colorectal Dis* 2001;16 (4):257-61.
17. Pierzchajlo RP, Ackermann RJ, Vogel RL. Colonoscopy performed by a family physician. A case series of 751 procedures. *J Fam Pract* 1997;44 (5): 473-80.
18. Rex DK, Mark D, Clarke B, Lappas JC, Lehman GA. Colonoscopy evaluations: justification by cost? *Am J Gastroenterol* 1996;91 (3):614-5.
19. Rundle AG, Lebowitz B, Vogel R, Levine S, Neugut AL. Colonoscopic screening in average-risk individuals age 40 to 49 vs 50 to 59 years. *Gastroenterology* 2008;134 (5): 1311-5.
20. Rex DK. Quality in colonoscopy: cecal intubation first, then what? *Am J Gastroenterol* 2006;101 (4):732-4.
21. Kim JH, Lim YJ, Kim IH, Sung IK, Shim SG, Oh SO et al. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16 (8):1543-6
22. Jacobs ET, Martinez ME, Alberts DS, Jiang R, Lance P, Lowe KA et al. Association between body size and colorectal adenoma recurrence. *Clin Gastroenterol hepatol* 2007;5 (8):982-90

Endereço para correspondência:

EDSON JURADO DA SILVA
Rua Rodolfo de Souza 105 - Vila Isabel
Rio de Janeiro, RJ
20551-270
FAX: (21) 2293551
E-mail: edsonjurado@alternex.com.br

Prevalência de Constipação Intestinal entre Estudantes de Medicina de uma Instituição no Noroeste Paulista

Prevalence of Constipation Among Medical Students of an Institution in Northwestern São Paulo State

CAREN TRISÓGLIO¹; CÍNTIA MARIA GARCIA MARCHI¹; ULYSSES DOS SANTOS TORRES¹; JOÃO GOMES NETINHO²

¹. *Graduandos em Medicina – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP);*

². *Chefe da Disciplina de Coloproctologia da FAMERP.*

TRISÓGLIO C; MARCHI CMG; TORRES US; NATINHO JG. Prevalência de constipação intestinal entre estudantes de medicina de uma instituição no noroeste paulista. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 203-209.

RESUMO: Introdução: A constipação intestinal (CI) é uma doença altamente prevalente em países ocidentais, apresenta etiologia complexa e multifatorial, e cursa com importantes impactos do ponto de vista médico e socioeconômico; é possível que profissionais da saúde e estudantes de medicina, dada a natureza de suas atividades profissionais e hábitos de vida, apresentem taxas de prevalência mais elevadas da doença, se comparados à população geral. Objetivos: Determinar a taxa de prevalência de CI entre estudantes de medicina de uma instituição de ensino segundo critérios diagnósticos estabelecidos na literatura e compará-la às taxas relatadas entre a população geral. Pacientes e Métodos: Realizou-se estudo transversal através da aplicação de questionários individuais a 360 estudantes de medicina de uma instituição do noroeste paulista, dos quais 150 (42%) responderam; a definição de CI se deu através dos critérios de Roma III. Resultados: A taxa geral de prevalência de CI foi de 35%; houve predominância da doença entre o sexo feminino (55%; $p < 0,0001$); estudantes do sexo feminino também apresentaram menor frequência de evacuações diárias e maior frequência de uso de laxativos ($p < 0,05$). Conclusões: A prevalência de CI entre a população estudada foi superior à relatada entre a população geral em diversos estudos, e uma investigação mais complexa quanto às causas desse fato deverá ser objeto de novos estudos.

Descritores: Constipação intestinal; Trato Gastrointestinal; Epidemiologia; Prevalência; Estudantes de Medicina.

1. INTRODUÇÃO

A constipação intestinal (CI) é uma doença polissintomática caracterizada por manifestações que podem interferir de maneira variada sobre as funções colônicas e anorretais. Com base em diferentes estudos epidemiológicos, estima-se que a doença acometa entre 15% e 20% da população adulta na América do Norte (podendo alcançar taxas como 27%), o que corresponde a mais de 60 milhões de indivíduos⁽¹⁻³⁾. Do ponto de vista do impacto populacional, a doença é mais prevalente que uma série de outras afecções crônicas comuns, como a hipertensão, obesidade e

diabetes *mellitus*⁽⁴⁾. Ocorre de maneira predominante no sexo feminino (2:1) e acomete todas as faixas etárias, embora seja mais comum em indivíduos com idade superior a 65 anos^(3,4). Considerando-se o impacto médico e socioeconômico, a CI é motivo de mais de 2,5 milhões de consultas médicas anualmente nos EUA, gastos anuais superiores a 2700 dólares por paciente, aumento dos índices de absenteísmo, declínio da produtividade individual e diminuição da qualidade de vida⁽⁵⁻¹⁰⁾.

A fisiopatologia da doença é complexa e multifatorial, resultando da combinação direta ou indireta de fatores estruturais e anatômicos, mecânicos,

Trabalho realizado na Disciplina de Coloproctologia do Hospital de Base/ Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP - Brasil.

Recebido em 04/11/2009

Aceito para publicação em 06/11/2009

metabólicos e funcionais sobre o cólon, reto e ânus. A etiologia é incerta na maioria dos casos, nos quais não são encontradas alterações orgânicas ou anatômicas que justifiquem a apresentação dos sintomas; apenas uma pequena parte dos pacientes apresenta condições subjacentes que justificam o quadro, a exemplo de obstruções mecânicas do trato digestivo, doença de Hirschsprung, afecções neurogênicas, diabetes, lesões à medula espinal, acidentes vasculares encefálicos, entre outras ⁽¹¹⁾.

Embora a definição da doença com base na apresentação dos sintomas muitas vezes seja divergente entre médicos e pacientes ⁽¹¹⁾, há critérios consensuais que auxiliam na padronização do diagnóstico. Os critérios diagnósticos para a CI, recentemente atualizados como Critérios de Roma III ⁽¹²⁾, estabelecem a necessidade de apresentação, por parte do paciente, de dois ou mais dos seguintes sintomas no período dos últimos 3 meses, com início das manifestações em no mínimo 6 meses antes do diagnóstico, em pelo menos 25% das defecações: esforço evacuatório, fezes duras ou em cíbalos, sensação de evacuação incompleta, sensação de bloqueio anorretal e necessidade de manobras manuais facilitadoras; outro critério diagnóstico, considerando-se o número de evacuações, corresponde a uma frequência de evacuações inferior a 3 vezes por semana; além disso, a eliminação de fezes aquosas raramente deverá se apresentar sem o uso de laxantes, e deve haver insuficiência de critérios para o estabelecimento do diagnóstico de Síndrome do Intestino Irritável.

Um fator importante a ser considerado é a associação entre a CI e condições psicológicas particulares, como estresse, ansiedade e depressão ⁽¹²⁾; tais manifestações parecem predispor à CI, com possível implicação na patogênese da doença ⁽¹³⁾. De maneira similar, é conhecido que profissionais de saúde, dada a natureza de seu exercício profissional, apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de distúrbios de natureza psicológica ⁽¹⁴⁾; diversos estudos revelam maior prevalência de estresse e depressão entre médicos e estudantes de medicina ^(15,16). Dada essa relação, é possível que estudantes de medicina apresentem maior prevalência de CI se comparados à população geral; além disso, há uma série de outros fatores concorrentes que poderiam justificar tal hipótese na população em questão, tais como sedentarismo e hábitos alimentares, fatores tradicionalmente associados à CI ⁽⁸⁾. Há, ainda, uma escassez de estudos no Brasil no que se refere à prevalência de CI entre adultos jovens.

Dessa forma, os objetivos do presente estudo foram analisar a prevalência e a relevância de variantes de CI entre estudantes de uma faculdade de medicina do noroeste paulista, e comparar os resultados obtidos com dados epidemiológicos disponíveis na literatura médica.

2. PACIENTES E MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal através da aplicação de questionários individuais a 360 estudantes de Medicina de uma única instituição de ensino do Noroeste paulista, todos com idade superior a 18 anos, e independentemente do sexo. O questionário continha questões objetivas acerca de constipação intestinal, com o objetivo de se avaliar o preenchimento dos critérios diagnósticos de Roma III para CI; foram avaliadas variáveis como sexo, idade, história de constipação em algum momento da vida (assim como início e duração), frequência de evacuações diárias e semanais, presença e frequência de fezes endurecidas ou em cíbalos, necessidade e frequência de esforço evacuatório, sensação e frequência de evacuação incompleta e obstrução anorretal, necessidade e frequência de manobras digitais facilitadoras da evacuação; avaliou-se ainda história de uso de laxativos, sedentarismo, ingestão de fibras e líquidos e obediência ao reflexo gastrocólico. A avaliação do tipo de fezes eliminadas mais frequentemente pelo indivíduo se deu através da escala de Bristol ⁽¹⁷⁾, variando de endurecidas ou em cíbalos (tipo 1) a totalmente aquosas e sem pedaços sólidos (tipo 7).

A realização do estudo foi aprovada por um Comitê de Ética em Pesquisa, e todos os participantes da pesquisa assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para a análise estatística das variáveis consideradas no presente estudo foram utilizadas técnicas de estatística descritiva para o estabelecimento de frequências e das características de base da amostra; os dados encontrados são mostrados em médias e percentuais. As relações entre os dados dos critérios diagnósticos e as características de vida da população estudada foram avaliadas através do teste exato de Fisher e do qui-quadrado. Considerou-se estatisticamente significativo um valor $p < 0,05$. Todos os testes estatísticos foram realizados através do programa Systat 12 for Windows (Systat Software ©, Inc. 2007).

3. RESULTADOS

Dos 360 indivíduos aos quais se aplicou o questionário, 150 (42%) responderam às questões apresentadas e tiveram seus dados incluídos no estudo. Houve predominância de participantes do sexo feminino (60%), com média de idade de 23,5 anos, variando entre 18 e 29 anos. A média do índice de massa corpórea (IMC) feminino foi de 21,89, e a do IMC masculino foi de 24,98.

Encontrou-se história relatada de sintomas de CI em algum momento da vida em 72% das mulheres e em 31% dos homens. A maior parte dos indivíduos do sexo masculino com história de CI relatou ocorrência na infância, não se estendendo ao presente (13%), ao passo que entre o sexo feminino o período de maior prevalência foi o atual, sem acometimento prévio na infância (38%). A taxa geral de prevalência de CI definida mediante preenchimento dos critérios diagnósticos de Roma III foi de 35%; considerando-se a distribuição por sexo, a taxa foi de 55% entre as mulheres e de 18% entre os homens. A maior prevalência de constipação intestinal entre mulheres foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Quanto ao número de evacuações diárias, a maioria dos participantes relatou frequência de até uma vez, sendo esse valor de 86% entre o sexo feminino e de 53% entre o sexo masculino; a menor frequência de evacuações diárias entre pessoas do sexo feminino foi estatisticamente significativa ($p = 0,0001$). A frequência predominante de evacuações por semana foi de até quatro vezes em ambos os sexos. As frequências evacuatórias diárias e semanais correlacionadas ao sexo encontras-se nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Dos critérios de Roma III avaliados através do questionário, a necessidade de esforço para evacuar é o que apresenta maior prevalência no grupo do sexo masculino (33%). Já entre o sexo feminino, embora o esforço evacuatório também esteja presente em alta prevalência (48%), o aspecto endurecido ou em cíbalos das fezes representa o critério mais frequentemente encontrado (52%). A Tabela 3 aloca percentualmente os indivíduos de acordo a frequência de apresentação dos critérios de Roma III e o sexo.

Tabela 1 - Número de evacuações por dia de acordo com gênero.

	Sexo Feminino*	Sexo Masculino†
Até 1 evacuação	86%	53%
2 evacuações	10%	33%
3 evacuações	1%	3%
4 ou mais evacuações	-	-

* Dados incompletos: 3%.

† Dados incompletos: 11%.

Tabela 2 - Número de evacuações por semana de acordo com gênero.

	Sexo Feminino	Sexo Masculino
Até 1 evacuação	-	-
2 evacuações	9%	-
3 evacuações	19%	3%
4 ou mais	72%	97%

Tabela 3 - Critérios de Roma III de acordo com gênero.

	Sexo Feminino		Sexo Masculino	
	Sim	Não	Sim	Não
Fezes endurecidas ou em cíbalos	52%	48%	25%	75%
Esforço para evacuar	48%	52%	33%	67%
Sensação de evacuação incompleta *	38%	62%	18%	80%
Sensação de obstrução anorretal	29%	71%	10%	90%
Manobras manuais para facilitar evacuação	8%	92%	3%	97%

*Dados incompletos entre o sexo masculino: 2%.

Hábitos de vida relacionados a uma maior frequência de CI também foram analisados. Inibir o reflexo gastrocólico é o que aparece em maior prevalência em ambos os sexos (55% entre o sexo masculino e 54% entre o feminino). A Tabela 4 dispõe a frequência de hábitos de vida relacionados à CI de acordo com o gênero do entrevistado, assim como a significância estatística da diferença entre os dois grupos comparados; apenas o maior uso de laxativos entre mulheres se revelou estatisticamente significativa ($p=0,0005$).

O aspecto das fezes segundo a escala de Bristol revelou que 6% das mulheres apresentam o tipo 1, relacionado ao trânsito intestinal mais lento dentre todos os tipos. O tipo 3 (forma de salsicha com fissuras superficiais) foi o mais frequente (encontrado em 42% das mulheres e em 50% dos homens). Considerando-se o número total de indivíduos alocados em dois grupos segundo o tipo das fezes (1-3, 4-7), o sexo feminino apresentou maior frequência de fezes dos tipos 1 a 3 em comparação ao sexo masculino; a diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,01$). A Tabela 5 mostra a frequência dos tipos de fezes de acordo com o gênero.

4. DISCUSSÃO

Embora a CI seja considerada muitas vezes apenas uma diminuição da frequência evacuatória, essa doença se manifesta através de um amplo espectro de sintomas que variam não apenas em complexidade, mas também em cronicidade e intensidade; além disso, é necessário que se considere que as manifestações de tais sintomas estão vinculadas à percepção individual do paciente, algo intensamente

variável. Essas observações são necessárias para que se crie uma visão da necessidade de individualização na rotina de investigação diagnóstica e na instituição da terapêutica.

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes às variadas formas de CI muitas vezes permite uma caracterização adequada dos sintomas do paciente. Pacientes que apresentam CI de trânsito lento e de trânsito normal (CI funcional), por exemplo, queixam-se mais frequentemente de esforços evacuatórios, redução na frequência das evacuações e endurecimento das fezes, embora os resultados de exames do trânsito intestinal sejam diferentes entre os dois grupos; já os pacientes com alterações defecatórias (obstruções anorretais ou dissinergia da musculatura pélvica e/ou abdominal, por exemplo) relatam esforços evacuatórios mais intensos, sensação de evacuação incompleta e muitas vezes recorrem a manobras digitais ⁽¹¹⁾.

No mesmo sentido, é fundamental em termos clínicos e de pesquisa o estabelecimento de critérios diagnósticos para a doença; os critérios de Roma cum-

Tabela 5 - Número de evacuações por semana de acordo com gênero.

	Sexo Feminino	Sexo Masculino
Tipo 1	6%	-
Tipo 2	24%	2%
Tipo 3	42%	50%
Tipo 4	27%	44%
Tipo 5	1%	2%
Tipo 6	-	2%
Tipo 7	-	-

Tabela 4 – Frequência de hábitos de vida relacionados à CI de acordo com gênero.

	Sexo Feminino		Sexo Masculino		Valor p
	Sim	Não	Sim	Não	
Uso atual ou prévio de laxativos	46%	54%	3%	97%	0,0005
Sedentarismo	46%	54%	28%	72%	0,13
Ingesta reduzida de fibras*	37%	63%	48%	50%	0,17
Ingesta inadequada de líquidos†	44%	56%	37%	62%	0,48
Não obedece ao reflexo gastrocólico	54%	46%	55%	45%	0,94

* Dados incompletos entre o sexo masculino: 2%.

† Dados incompletos entre o sexo masculino: 1%.

prem adequadamente esse desígnio, ao mesmo tempo em que consideram a larga variação dos sintomas da CI e os aloca de acordo com parâmetros cronológicos.

Os resultados dos estudos epidemiológicos de prevalência da CI dependem consideravelmente da definição da doença adotada na metodologia. Em 2004 um estudo epidemiológico comparou a prevalência de CI segundo diferentes critérios diagnósticos aplicados aos mesmos participantes da pesquisa; as taxas de prevalência se mostraram diferentes, sendo mais altas (próximas a 30%) quando considerado o auto-relato de CI por parte do paciente, e mais baixas quando considerados os critérios de Roma I (19,2%) e II (14%)⁽¹⁸⁾. De maneira análoga, em nosso estudo o auto-relato de CI foi consideravelmente maior em relação ao preenchimento dos critérios diagnósticos de Roma III, tanto entre homens (31% x 18%, respectivamente) quanto entre mulheres (72% x 55%, respectivamente).

Considerando-se a comparação dos resultados, é importante ressaltar que algumas limitações e mesmo alguns vieses podem aparecer quando se analisam estudos realizados entre diferentes populações, de diferentes faixas etárias, e que usam diferentes critérios diagnósticos; ainda assim, há certa dificuldade em se encontrar estudos com características homogêneas que facilitem comparações. Uma revisão de literatura recentemente publicada⁽¹⁹⁾ considerando 21 estudos conduzidos entre 34 grupos populacionais diferentes revelou que nenhum dos estudos havia usado os critérios de Roma III na determinação da prevalência de CI; isso talvez se deva ao fato de a classificação ser recente.

De qualquer forma, em termos de CI, a mudança mais importante ocorrida na transição dos critérios de Roma II para III foi quanto à cronologia dos sintomas⁽²⁰⁾, tornando necessário um tempo maior de apresentação dos sintomas para o estabelecimento do diagnóstico; assim, é de se esperar que estudos que usam os critérios de Roma II teoricamente teriam maior chance de apresentar maior número de casos diagnosticados, já que também incluiriam pacientes com tempo de doença insuficiente para preenchimento dos critérios cronológicos de Roma III. Nesse sentido, é possível afirmar que, de fato, a prevalência de CI encontrada no presente estudo foi maior que a observada entre a população geral na literatura, mesmo segundo os critérios de Roma II.

Outro fato que merece destaque foi a elevada prevalência de CI encontrada entre o sexo feminino no presente estudo. A associação epidemiológica entre sexo feminino e maiores taxas de prevalência de CI é amplamente relatada na literatura^(3,18,21,22). Uma das explicações para o fato seriam os fatores hormonais, considerando-se que durante a fase lútea do ciclo menstrual o risco de manifestações de sintomas de CI estaria aumentado em consequência da ação da progesterona⁽²³⁾, a qual também é encontrada em níveis elevados durante os dois últimos trimestres da gestação (fator epidemiologicamente associado à CI)^(24,25); fatores como danos à musculatura do assoalho pélvico durante cirurgias ginecológicas e obstétricas também poderiam justificar tal prevalência⁽²⁶⁾.

Outro fator epidemiológico importante a ser considerado em estudos de prevalência é a faixa etária e a média de idade do grupo estudado; a amostra do presente estudo corresponde a adultos jovens, grupo pouco analisado em termos de prevalência de CI. Um estudo australiano de 2000 comparou taxas de prevalências segundo grupos etários (18 a 23, 45 a 50 e 70 a 75 anos), revelando taxas de prevalência de 14,1%, 26,6% e 27%, respectivamente⁽²⁶⁾; estima-se que a associação positiva entre CI e idade possa ser decorrente das etiologias secundárias da CI⁽²⁷⁾. Esses dados mostram o impacto epidemiológico da CI mesmo em grupos mais jovens, ainda que as taxas relatadas sejam inferiores àquelas observadas em faixas etárias mais elevadas; a prevalência de CI encontrada no presente estudo é elevada mesmo quando confrontada segundo idade.

Por fim, ainda que tenha considerado uma amostra específica de indivíduos, e embora o uso de questionários em estudos epidemiológicos possa se associar a discrepâncias oriundas da percepção do participante a respeito da doença, o presente estudo se utilizou de critérios diagnósticos amplamente fundamentados do ponto de vista clínico e de pesquisa, e contou com uma população que possui algum tipo de conhecimento técnico sobre a doença ou, no mínimo, apresenta fáceis condições de acesso a informações médicas e científicas relacionadas ao tema; assim sendo, tendo sido estabelecidos dados que merecem consideração do ponto de vista epidemiológico, as causas da prevalência aumentada entre essa população deverão ser objeto de estudos mais aprofundados futuramente.

5. CONCLUSÕES

1. Observou-se elevada frequência quanto à história de sintomas de CI entre os estudantes de medicina analisados.

2. A prevalência de CI na população estudada é superior à relatada entre a população geral na literatura médica, mesmo ao se considerar sexo e faixa etária.

3. A prevalência de CI preenchendo os critérios de Roma III é maior entre estudantes do sexo feminino, sendo a diferença estatisticamente significativa.

4. Estudantes do sexo feminino apresentam menor frequência de evacuações diárias, maior frequência de fezes dos tipos 1 a 3, segundo a escala de Bristol, e maior frequência de uso de laxativos, sendo as diferenças estatisticamente significantes.

ABSTRACT: Introduction: Constipation is a highly prevalent disease in the Western world. It has a complex and multifactorial etiology, and courses with important impacts from a medical and socio-economical point of view. It is possible that health professionals and medical students, given the nature of their professional activities, trend to present higher rates of the disease in comparison to the general population. **Objectives:** To determine the prevalence rates of constipation among students of a single medical school according to diagnostic criteria in the literature, and to compare them with those reported among the general population. **Patients and Methods:** A transversal study was carried out with a sample of 360 medical students of a single medical school in Northwestern São Paulo State, by means of a self-administered questionnaire; a total of 150 students (42%) completed the questionnaire; definition of constipation was based on the Rome III diagnostic criteria. **Results:** The overall prevalence rate of constipation was 35%, with predominance of the disease among female (55%; $p < 0.0001$); female students also had a lower frequency of daily evacuations and a higher frequency of laxative use ($p < 0.05$). **Conclusions:** The prevalence rate of constipation in the studied population was higher than that reported among general population in several studies, and a more accurate search about this fact will be object of further studies.

Key words: Constipation; Gastrointestinal Tract; Epidemiology; Prevalence; Students, Medical.

6. REFERÊNCIAS

1. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3130-7.
2. Stewart WF, Liberman JN, Sandler RS, Woods MS, Stenhagen A, Chee E, et al. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3530-40.
3. Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:750-9.
4. Pleis JR, Lethbridge-Cejku M. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2005. *Vital Health Stat* 10 2006;232:1-153.
5. Johanson JF, Sonnenberg A, Koch TR. Clinical epidemiology of chronic constipation. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:525-36.
6. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
7. Martin BC, Barghout V, Cerulli A. Direct medical costs of constipation in the United States. *Manag Care Interface* 2006;19:43-9.
8. Chang L, Toner BB, Fukudo S, Guthrie E, Locke GR, Norton NJ, et al. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1435-46.
9. Sonnenberg A, Koch TR. Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986. *Dig Dis Sci* 1989;34:606-11.
10. Rantis PC Jr, Vernava AM 3rd, Daniel GL, Longo WE. Chronic constipation—is the work-up worth the cost? *Dis Colon Rectum* 1997;40:280-6.
11. Lembo A, Camilleri M. Chronic Constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360-8.
12. Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. Are anxiety and depression related to gastrointestinal symptoms in the general population? *Scand J Gastroenterol* 2002;37:294-8.
13. Cheng C, Chan AO, Hui WM, Lam SK. Coping strategies, illness perception, anxiety and depression of patients with idiopathic constipation: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:319-26.
14. Nogueira-Martins LA. Saúde mental dos profissionais de saúde. *Rev Bras Med Trab* 2003;1:56-68.
15. Goebert D, Thompson D, Takeshita J, Beach C, Bryson P, Ephgrave K, et al. Depressive symptoms in medical students and residents: a multischool study. *Acad Med* 2009;84:236-41.

16. Dyrbye LN, Thomas MR, Shanafelt TD. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. *Acad Med* 2006;81:354-73.
17. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:920-4.
18. Garrigues V, Galvez C, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. *Am J Epidemiol* 2004;159:520-6.
19. Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, Falagas ME. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2008;8:5.
20. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:237-41.
21. Campbell AJ, Busby WJ, Horwath CC. Factors associated with constipation in a community based sample of people aged 70 years and over. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:23-6.
22. Walter S, Hallböök O, Gotthard R, Bergmark M, Sjö Dahl R. A population-based study on bowel habits in a Swedish community: prevalence of faecal incontinence and constipation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:911-6.
23. Turnbull GK, Thompson DG, Day S, Martin J, Walker E, Lennard-Jones JE. Relationships between symptoms, menstrual cycle and oro-caecal transit in normal and constipated women. *Gut* 1989;30:30-4.
24. Derbyshire EJ, Davies J, Detmar P. Changes in bowel function: pregnancy and the puerperium. *Dig Dis Sci* 2007;52:324-8.
25. Baron TH, Ramirez B, Richter JE. Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. *Ann Intern Med* 1993;118:366-75.
26. Chiarelli P, Brown W, McElduff P. Constipation in Australian women: prevalence and associated factors. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000;11:71-8.
27. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(Suppl. 1): S5-S21.

Endereço para correspondência:

JOÃO GOMES NETINHO
Rua San Francisco, 481.
Condomínio Débora Cristina
São José do Rio Preto - SP
CEP: 15090-030
E-mail : jgnetinho@riopreto.com.br

Pênfigo Vegetante: Relato de Caso

Pemphigus Vegetans: Case Report

JUVENAL DA ROCHA TORRES NETO¹, RODRIGO R. SANTIAGO², ANA CAROLINA LISBOA PRUDENTE³, DAN RODRIGUES MARIANO⁴, JÚLIO AUGUSTO DO PRADO TORRES⁵, FELIPE AUGUSTO DO PRADO TORRES⁶, RAQUEL MATOS DE SANTANA⁷, FERNANDA MENDONÇA RAMOS⁸, MÔNICA DE ARAÚJO⁹

¹Professor, doutor e chefe do Serviço de Coloproctologia da UFS, ²Residente de coloproctologia da UFS, ³Residente de Coloproctologia da UFS, ⁴Residente de Coloproctologia da UFS, ^{5,6,7,8}Acadêmicos de Medicina da UFS, ⁹Médica Patologista .

TORRES NETO JR; SANTIAGO RR; PRUDENTE ACL; MARIANO DR; TORRES JAP; TORRES FAP; SANTANA RM; RAMOS FM; ARAÚJO M. Pênfigo Vegetante: Relato de Caso. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 210-214.

RESUMO: Pênfigo é uma doença bolhosa auto-imune. É uma doença rara, mas potencialmente fatal. Existem quatro variantes clínicas e patológicas: o pênfigo vulgar (PV), o pênfigo vegetante (PVg), o pênfigo foliáceo (PF), o pênfigo eritematoso. Ao exame histo-patológico o achado comum a todos os tipos de pênfigo é a acantólise. Relatamos o caso de um paciente de 43 anos com lesões ano-perineais cujo diagnóstico final foi de pênfigo vegetante, associado à HPV (Papiloma Vírus Humano), com revisão da literatura.

Descritores: Pênfigo, doença bolhosa, doença auto-imune, vegetante.

INTRODUÇÃO

Pênfigo é uma doença bolhosa auto-imune. É uma doença rara (com uma incidência de 0,5 – 3,2 pessoas por ano no mundo), que pode ser fatal. A maioria dos indivíduos que desenvolve a patologia está entre a quarta e sexta décadas de vida, embora o acometimento juvenil (mais raro) já tenha sido relatado. Afeta todas as raças, com maior incidência nos judeus e nos japoneses ⁽¹⁾. Não existe diferença na incidência em ambos os gêneros ^(2,3).

Existem quatro variantes clínicas e patológicas: o pênfigo vulgar (PV), o pênfigo vegetante (PVg), o pênfigo foliáceo (PF), o pênfigo eritematoso.

Ao exame histo-patológico o achado comum a todos os tipos de pênfigo é a acantólise. Esse termo implica dissolução, ou lise dos sítios de adesão celular dentro da superfície epitelial escamosa, com consequente formação de bolhas. As células que se des-

prendem das outras células epiteliais (células acantolíticas) perdem sua forma poligonal e tornam-se arredondadas (Figura 1).

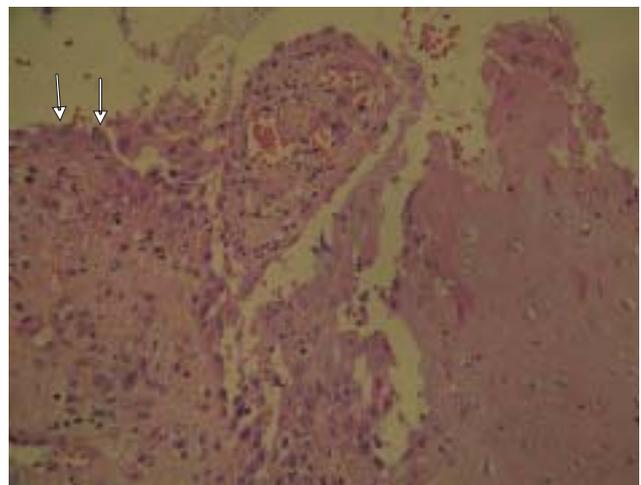


Figura 1 - Setas apontando células acantolíticas.

Trabalho realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS) - Aracaju - SE - Brasil.

Recebido em 19/06/2009

Aceito para publicação em 22/06/2009

O soro do paciente com pênfigo contém anticorpos IgG para a substância do cimento intercelular da pele e das membranas mucosas. Isso é a base para o diagnóstico por imunofluorescência (RIF) direta e indireta, da pele e do soro. Apesar da diferenças clínicas e histológicas, o PV e o PVg não se diferenciam por RIF⁽⁴⁾.

DESCRIÇÃO DO CASO

M.C.S, 43 anos, gênero masculino.

Paciente relatou que há dois anos começou a apresentar aftas grandes e dolorosas frequentemente, na boca inteira. O médico que o acompanhava solicitou sorologia para HIV cujo resultado foi negativo (o teste para HIV foi repetido outras duas vezes, por diferentes profissionais, com intervalos de no mínimo seis meses). Relata ter usado medicação (não lembra qual) não obtendo, no entanto, melhora. Procurou então um dermatologista que receitou dapsona + dipropionato de betametasona, obtendo uma pequena melhora. Posteriormente procurou outro profissional, um alergista, que julgou que as lesões eram provavelmente bacterianas, receitando antibiótico, mas não conseguindo melhora do quadro.

Aproximadamente oito meses após o início das primeiras lesões, paciente relata piora intensa do quadro inicial (com considerável perda de peso: 7Kg), com aparecimento de outras lesões pelo corpo e algumas delas sangrantes. Procurou então outro dermatologista que prescreveu prednisona e antibióticos, obtendo melhora das lesões bucais e remissão das lesões no restante do corpo, havendo, no entanto, recidiva das mesmas.

Posteriormente procurou o serviço de coloproctologia em virtude de presença de lesões verrucóides perianais e de canal anal. Foi submetido à excisão das lesões e cauterização. O anatomopatológico foi sugestivo de HPV (Papiloma vírus humano). No pós-operatório evoluiu com aparecimento de lesões vegetantes, irregulares de crescimento rápido, exudativas (Figura 2), o que nos fez suspeitar de doença de Crohn ou Doença de Behçet. O teste de punção de antebraço para Behçet foi negativo. Foi também aventada a possibilidade de infecção pós-operatória, mas não houve melhora com uso de antibióticos.

Realizamos biópsia e anatomopatológico das lesões cuja microscopia evidenciou fragmentos de pele exibindo acantose, discreta papilomatose e alteração



Figura 2 - Lesão vegetante e exudativa em região perianal e perineal.

acantolítica supra basal discreta, com formação de fendas e “vilos”. Presença de acentuado edema em derme papilar, acompanhado de infiltrado inflamatório misto denso, rico em eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e esparsos plasmócitos. Presença de exocitose de eosinófilos, além de formação de microabscesso eosinofílico em base de crista epidérmica. Nota-se ainda, presença de paraceratose, hipergranulose focal e ocasionais células com núcleos aumentados, irregulares e hiper cromáticos, circundados por halo claro na superfície epidérmica.

A conclusão foi de lesão acantolítica supra basal, com acantose, exocitose eosinofílica e micro abscesso de eosinófilos (figura 3).

O patologista reviu as lâminas das lesões orais com as mesmas características histopatológicas, cujo conjunto sugeriu pênfigo vegetante.

Foi iniciado o tratamento com prednisona 60 mg/dia (1 mg/Kg/dia). Houve remissão progressiva das lesões anais e perineais (Figura 4); no momento com 20 mg/dia de prednisona, assintomático (Figura 5). Não

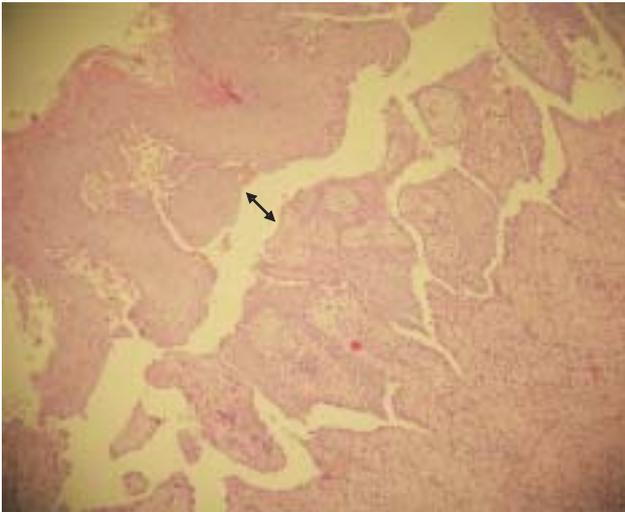


Figura 3 - Dupla seta indicando local da acantólise supra basal.



Figura 4 - Remissão das lesões após tratamento com prednisona.



Figura 5 - Remissão total das lesões.

há sinais de recidiva das lesões verrucóides sugestivas de HPV.

Atualmente o paciente tem acompanhamento psicoterápico; as lesões da boca e do restante do corpo estabilizaram, permitindo a ingestão normal de alimento e normalização ponderal.

DISCUSSÃO

O pênfigo é uma doença auto-imune que tem sua etiopatogenia relacionada com a produção de auto-Ac (auto anticorpo) contra proteínas específicas localizadas nas junções das células epiteliais, rompendo a adesão das mesmas (o que leva à acantólise, com conseqüente formação das bolhas). Estes auto-Ac são principalmente IgG (sobretudo IgG1, IgG4), com muito menor participação de IgM. Também se pode detectar o depósito de complemento, especialmente a fração C3⁽⁵⁾. O achado desses auto-Ac são a base da imunofluorescência. Os títulos de auto-Ac refletem a atividade da doença e são úteis para avaliar a evolução e o tratamento da doença. A recuperação se correlaciona com uma diminuição dos títulos de IgG4, permanecendo os títulos de IgG1 inalterados, demonstrando o importante papel patogênico da IgG4⁽⁵⁾.

O pênfigo já foi descrito associado a outras doenças auto-imunes como artrite reumatóide, miastenia grave, lúpus eritematoso e anemia perniciososa, o que demonstra a possível predisposição genética a doenças auto-imunes concomitantes. No entanto parece que os fatores genéticos não são exclusivos na etiologia da enfermidade como fazem suspeitar a detecção de auto-Ac em pacientes saudáveis, ou a baixa taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos. De alguma maneira existe também a participação de fatores ambientais e foram descritos fármacos, vírus, alimentos, queimaduras, exposição-UV relacionando-se com o pênfigo⁽⁵⁾. Discutimos a possível relação entre o stress cirúrgico após excisão de lesão por HPV com o início do aparecimento das lesões vegetantes perianais.

Existem quatro variantes clínicas e patológicas: pênfigo vulgar, pênfigo vegetante, pênfigo foliáceo, pênfigo eritematoso. O pênfigo vulgar (PV) é o tipo mais comum (correspondendo a 80% dos casos); ocorre sob a forma de vesículas e bolhas que posteriormente se rompem; ele acomete a mucosa e a pele, especialmente o couro cabeludo, face, axila, virilha, tronco e pontos de pressão. O pênfigo vegetante (PVg), se apresenta não como bolhas, mas como placas

vegetantes grandes, úmidas, verrucosas, salpicadas com pústulas, nas virilhas, axilas e superfícies flexurais. O pênfigo foliáceo (PF) é a variável mais benigna, que ocorre de forma epidêmica na América do Sul; nele as membranas mucosas raramente são acometidas. O pênfigo eritematoso é considerado uma variável do PF, que envolve seletivamente a área malar da face (de modo semelhante ao lúpus eritematoso).

Ao exame histo-patológico o achado comum a todos os tipos de pênfigo é a acantólise. Esse termo implica dissolução, ou lise dos sítios de adesão celular dentro da superfície epitelial escamosa. As células acantóticas que não se encontram mais ligadas a outras células epiteliais perdem sua forma poligonal e tornam-se caracteristicamente redondas. No PV e no PVg a acantólise envolve seletivamente a camada de células imediatamente acima da camada basal (no PVg há também associado, uma considerável hiperplasia epidérmica). Além disso, o PV quando comparado ao PVg, quase não apresenta papilomatose, e, a acantólise se apresenta de modo muito mais discreto que no PVg (fatos estes que levaram o patologista responsável ao diagnóstico final de PVg). No PF a acantólise acomete células da camada mais superficial da epiderme. Uma infiltração dérmica superficial variável por linfócitos, histiócitos e eosinófilos acompanha todas as formas de pênfigo.

O PVg foi descrito por Neumann em 1876 e se considera como uma variedade rara do PV (correspondendo a 5 % dos casos) ⁽⁶⁾. Crê-se que esteja relacionado com um aumento da agressividade do PV ⁽⁷⁾.

O PVg começa com um pênfigo vulgar com bolhas na pele e nas mucosas que, depois começam a vegetar. Essas considerações têm relevância no caso relatado, pois as lesões do paciente eram, inicialmente, bolhas na mucosa oral, posteriormente espalhando-se para pele de outras regiões sob forma de placas vegetantes.

Este pênfigo tem características próprias, não só do ponto de vista clínico e histológico, senão tam-

bém de prognóstico e tratamento. O diagnóstico é feito com base na apresentação clínica, no exame histopatológico e na imunofluorescência das lesões, esta confirmando a suspeita microscópica de pênfigo. Não foi, no entanto, feita no nosso caso já que o paciente já respondia ao tratamento. É uma doença rara, com uma incidência de 0,5 – 3,2 pessoas por ano no mundo, que pode ser fatal. A maioria dos indivíduos que desenvolvem a patologia está entre a quarta e sexta décadas de vida, coincidindo com o nosso relato de caso (43anos), embora o acometimento juvenil, mais raro, já tenha sido relatado.

O diagnóstico diferencial do PVg deve ser feito com: Condilomas acuminados, Doença de Crohn, Doença de Behçet, Condilomata Lata, Candidose Mucocutânea Crônica, Impetigo contagioso de pequenas vesículas, Síndrome de Lyell, Penfigóide Bolhoso, Pênfigo crônico familiar benigno, Disqueratose folicular, Bromoderma Tuberosum e Iododerma Tuberosum.

O tratamento do PV/PVg frequentemente envolve o uso de medicamentos imunossupressores, e os esteróides têm sido a droga de escolha no manejo clínico. O prognóstico de pacientes com pênfigo melhorou drasticamente com a introdução do uso de corticóides. O tratamento inicial do PV/PVg requer o uso de corticóides sistêmicos, tal como prednisona. Outras terapias podem ser utilizadas com agentes imunossupressores como: azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina. Novos agentes como o micofenolato mofetil e o tacrolimus em monoterapia ou terapia combinada com baixas doses de corticóides também podem ser uma escolha ^(8,9,10).

O esquema utilizado pelo paciente foi de prednisona 1mg/kg/dia como dose inicial, e redução gradativa da dose após o controle da doença com a remissão das lesões orais e cutâneas, devendo mantê-lo com terapia imunossupressora com azatioprina a 2,5 mg/Kg/dia.

Chamamos atenção para a possibilidade de diagnóstico diferencial de lesões cutâneas ano-perineais que podem confundir o coloproctologista.

ABSTRACT: Pemphigus is a bollous auto-immune disease. It's a rare disease, but potentially fatal. There are four clinical and pathological variants: pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans, pemphigus foliaceus and pemphigus erythematosus. Through the histopathological exam, the common characteristic to all types of pemphigus is the acantholyse. It's reported a case of a patient of 43 years old with anal and perineal blesses witch final diagnosis was pemphigus vegetans, associated to HPV (Human Papilloma Virus), with literature review.

Key words: Pemphigus, bollous disease, auto-immune disease, vegetant.

REFERÊNCIAS

1. Bagán JV Enfermedades ampollares de la cavidad oral (I): pénfigos. In: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M, editors. Medicina Oral. Barcelona: Masson; 1995. p.220-6.
2. Scully et al - Pemphigus vulgaris: the manifestations and long term management of 55 patients with oral lesions. British J Dermatol 1999; 140: p 84-92
3. Robinson JC, Lozada-Nur F - Oral pemphigus vulgaris. A review of the literature and a report on the management of 12 cases. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84: p 349-55
4. Parodi A, Stanley J, Ciaccio M, Rebora A - Epidermal antigens in pemphigus vegetans. Report of a case. Br J Dermatol 1988; 119: p 799-802
5. Martell P, Joly P - Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. Clinics in Dermatology 2001; 19: p 662-74
6. Downie J, Dicostanzo D, Cohen S - Pemphigus vegetans-Neumann variant associated with intranasal heroin abuse. J Am Acad Dermatol 1998; 39: p 872-875
7. James WD, Arnold HL, Odom RB Chronic blistering or pustular dermatoses. In: Andrew's. Diseases of the skin: Clinical Dermatology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p. 539.
8. Stanley JR - Therapy of pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1999; 135: p 76-8
9. Mimouni D, Anhalt GJ - Pemphigus. Dermatologic therapy 2002; 15: p 362-8.
10. Mimouni D et al - Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2003; 49: p 1059-62.

Endereço para correspondência:

JUVENAL DA ROCHA TORRES NETO
Rua Ananias Azevedo Nº. 100, apto. 902
Bairro Praia 13 de Julho
Aracaju- SE
E-mail: jtorres@infonet.com.br
Tel.(fax).: (79) 3214 4830

Doença de Crohn e Farmacobezoar Intestinal: Relato de Caso

Crohn's Disease and Bowel Pharmacobezoar: Case Report

ADRIANA SANTOS NEVES TRECE¹; LUCIANA PAES PEIXOTO NETTO¹; RAFAEL LIMA TRECE¹;
FERNANDO PINTO BRAVO¹; PAULO CESAR CASTRO JÚNIOR¹; FRANCISCO LOPES PAULO²

¹Médico da Disciplina de Coloproctologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade do Estado do Rio de Janeiro; ²Chefe da Disciplina de Coloproctologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

TRECE ASN; PEIXOTO NETTO LP; TRECE RL; BRAVO FP; CASTRO JÚNIOR PC; PAULO FL. Doença de Crohn e Farmacobezoar Intestinal: Relato de Caso. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 215-220.

RESUMO: Bezoares são concreções de materiais diversos, parcialmente ou não digeridos, que podem ser encontrados em qualquer porção do tubo digestivo. Raramente são compostos por fármacos, nestes casos denominados farmacobezoares. Este artigo visa relatar o caso de um paciente com Doença de Crohn complicada por fístula entero-cutânea e áreas de estenoses no íleo terminal apresentando bezoar de mesalazina. Foi enfatizado o caráter multifatorial da gênese dos farmacobezoares, assim como a variada gama de apresentações clínicas e exames diagnósticos úteis no esclarecimento dos casos. Devemos ainda salientar a necessidade de individualização do tratamento para melhor eficácia do mesmo.

Descritores: Bezoar; Farmacobezoar; Doença de Crohn; Mesalazina; Estenose de delgado.

INTRODUÇÃO

O termo bezoar deriva de *bazahr* ou *badzehr*, antídoto em árabe. Pois, na medicina, até o século XVI, aglomerados de fibras vegetais encontradas no trato digestivo proximal de herbívoros eram utilizadas como tratamento para diversas patologias. Por analogia, qualquer outro corpo parcialmente digerido formando massa no tubo digestivo passou a ser designado por “bezoar”⁽¹⁾.

Diversos são os tipos de bezoares. Dentre eles, os mais comumente descritos são: fitobezoar, tricobezoar, farmacobezoar, entre outros ⁽²⁾.

Podem se formar em qualquer porção do trato gastrointestinal (TGI) e comumente estão associados a fatores predisponentes anatômicos, funcionais ou outras patologias concomitantes^(2,3). As propriedades farmacológicas das diferentes drogas também estão intimamente ligadas à fisiopatologia dos farmacobezoares⁽³⁾.

As manifestações clínicas são variadas, desde casos assintomáticos (maior parte) até oclusão intestinal. Quando se trata de farmacobezoares, sintomas de overdose da medicação podem estar presentes⁽⁴⁾.

Diferentes exames são úteis na investigação diagnóstica destes pacientes, incluindo-se os radiológicos simples ou contrastados e a avaliação endoscópica^(3, 4, 5, 6, 7).

Não existe padrão-ouro para o tratamento dos farmacobezoares. Esse deve ser individualizado para cada caso e diversas são as opções⁽²⁾.

Relatar-se-á neste artigo o caso de um paciente portador de Doença de Crohn (DC) complicada por fístula entero-cutânea e estenoses de delgado com formação de farmacobezoar de mesalazina. O mesmo foi tratado cirurgicamente pelos médicos do Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ - Brasil..

Recebido em 07/01/2010

Aceito para publicação em 27/05/2010

RELATO DO CASO

M.J.F.P., 50 anos, sexo masculino, branco, natural do Rio de Janeiro. Diagnóstico de DC há 14 anos, após tratamento cirúrgico para fístula entero-vesical, permanecendo 9 anos sem tratamento regular. Encaminhado ao ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) do serviço de Gastroenterologia do HUPE sendo iniciada terapia clínica regular. Após um ano de acompanhamento apresentava fístula entero-cutânea (Figura 1), cólicas abdominais e náuseas não responsivas à terapêutica clínica com o uso de mesalazina, corticosteróides e infliximabe. Solicitado então parecer à Coloproctologia para avaliação e tratamento cirúrgico.

A videocolonoscopia pré-operatória identificou estenose anelar no cólon ascendente e ceco, com pólipos inflamatórios e ulcerações superficiais, envolvendo a válvula ileocecal. Havia trânsito de secreção entérica pela estenose. O íleo terminal não pode ser avaliado, porém a insuflação de ar nesta região provocava aumento do débito gasoso no óstio cutâneo. A TC e o Clister Opaco pouco acrescentaram ao estudo do caso. O exame de trânsito de delgado mostrou áreas de estenoses no íleo terminal adjacentes a segmentos com dilatação importante onde se identificavam falhas de enchimento múltiplas, arredondadas, de contornos regulares, homogêneas e uniformes de 1.2 cm (Figura 2) e trajeto fistuloso para pele a partir desta mesma região. O contraste não progrediu até o ceco.

Submetido a laparotomia exploradora em 13/08/07 sendo identificadas 4 áreas de estenose em íleo terminal, a mais distal junto à válvula ileocecal, acometendo e deformando o ceco, com fístula entero-cutânea. Presença de regiões com dilatação importante do delgado, anteriores às estenoses, com acúmulo de comprimidos de mesalazina nestes “bolsões” (Figuras 3 e 4). Realizada ileotiflectomia com ressecção da pele em bloco. Enterectomia segmentar (10 cm de íleo) englobando duas das áreas de estenose. Estrituroplastia do segmento estenosado mais proximal (Figuras 5 e 6).

O pós-operatório transcorreu sem intercorrências com alta hospitalar no 7º dia. O laudo histopatológico revelou: segmento ileocecal de 18 cm com processo inflamatório crônico, fistulizado, compatível com Doença de Crohn (Figura 7). Segmento ileal de 10.5 cm com ileíte crônica, porém sem granulomas (Figura 8). Ausência de malignidade nas peças.



Figura 1 – fístula entero-cutânea.

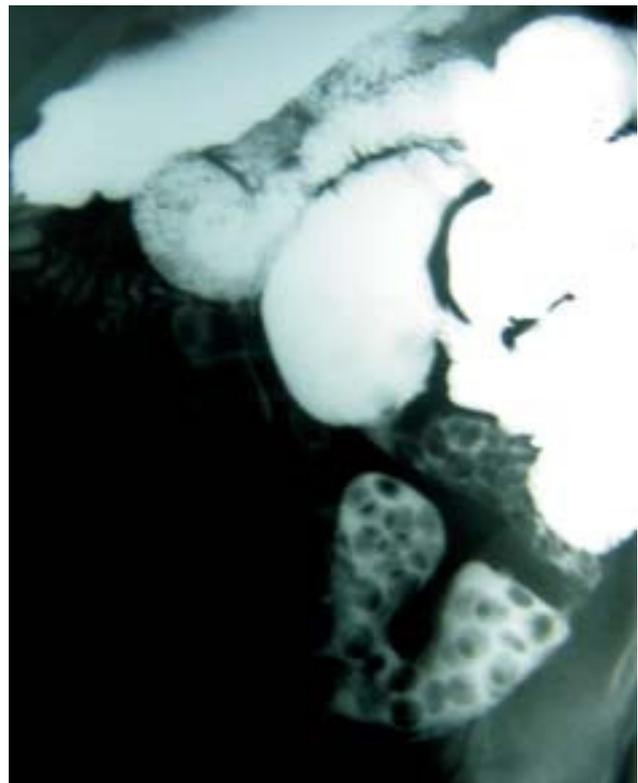


Figura 2 - Eestenoses e falhas de enchimento no trânsito de delgado.

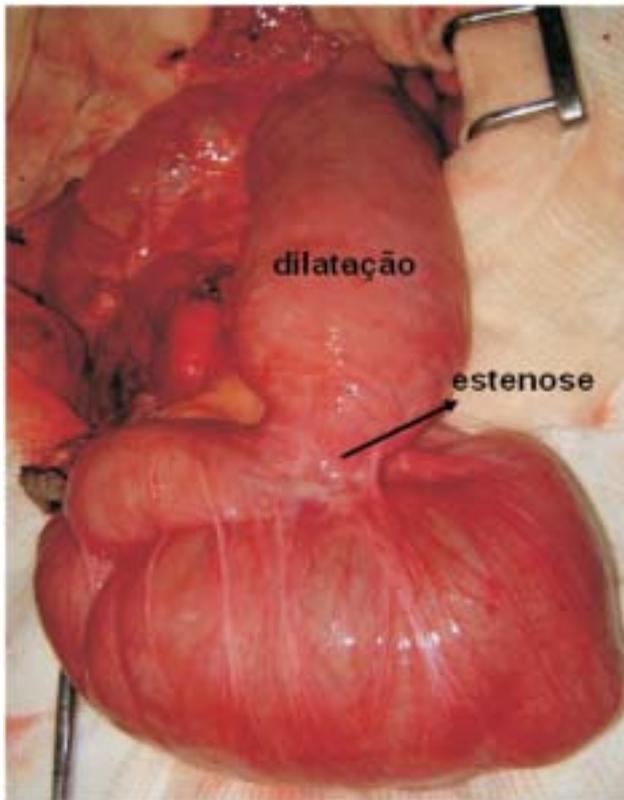


Figura 3 – Dilatações e estenoses do íleo terminal,



Figura 4 – Farmacobezoar de mesalazina.

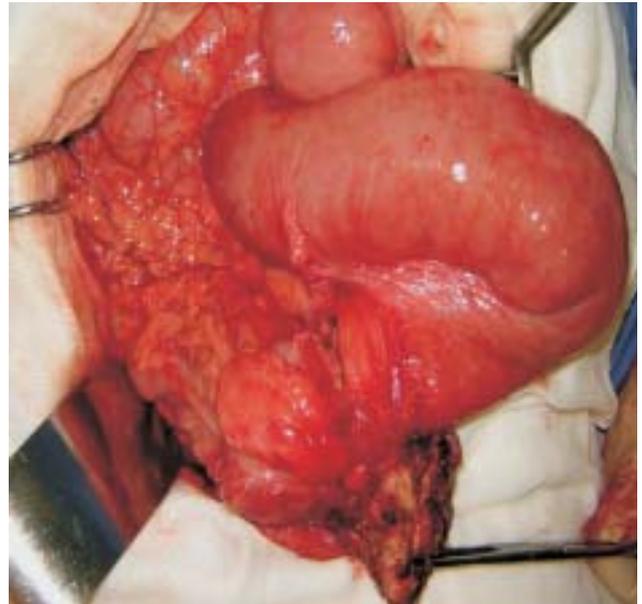


Figura 5 – Ressecção em bloco da fístula entero-cutânea.

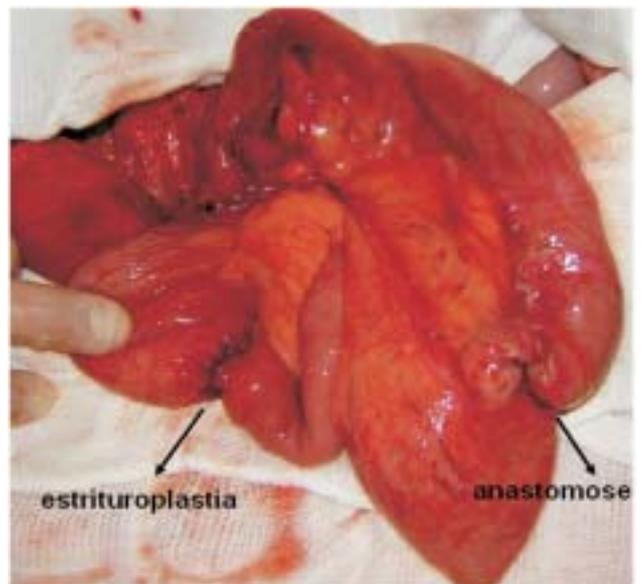


Figura 6 – Enterectomia e estrituroplastia.

DISCUSSÃO

Bezoares são concreções de materiais diversos, parcialmente ou não digeridos, que podem ocorrer em qualquer porção do TGI. Algumas vezes formados por fibras (fitobezoares), cabelo (tricobezoares, frequentemente em pacientes psiquiátricos), medicamentos (farmacobezoares) ou outros componentes (tais como areia e pedras, sobretudo em crianças).

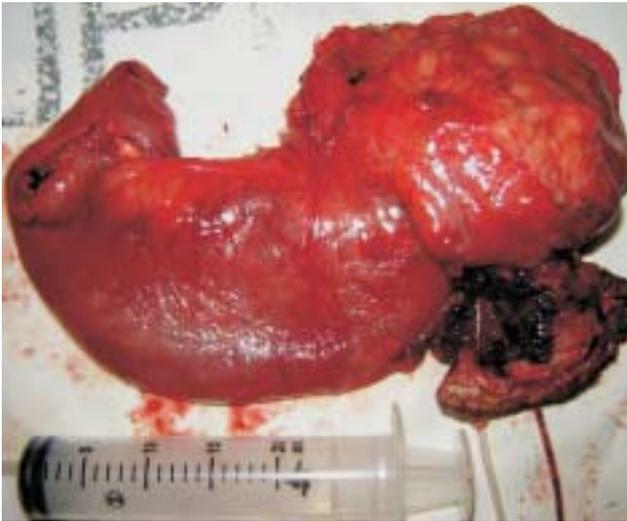


Figura 7 – Segmento ileocecal.

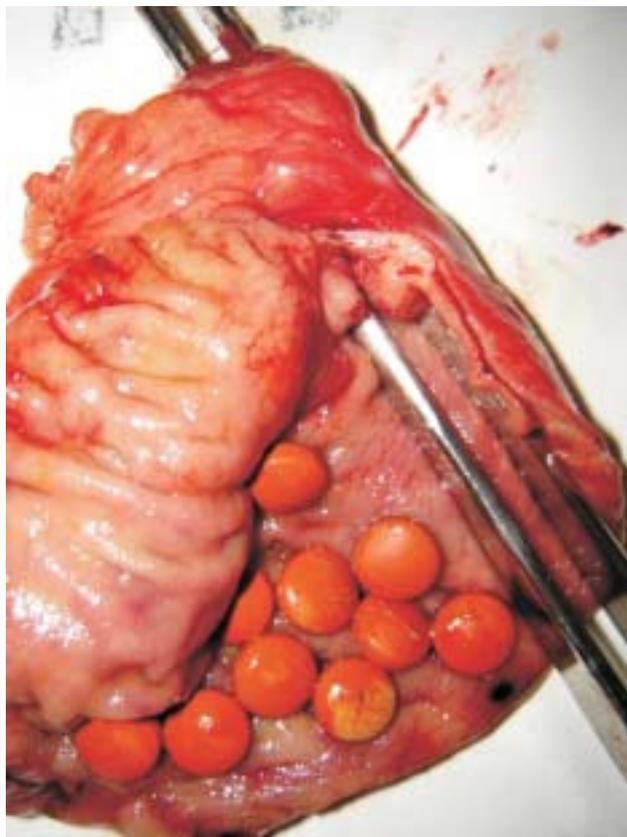


Figura 8 – Segmento de delgado com comprimidos de mesalazina.

Os farmacobezoares estão intimamente relacionados às propriedades farmacológicas das medicações e a fatores predisponentes individuais, sejam anatômicos ou funcionais e patológicos ou constitucionais. Os bezoares ocorrem com maior frequência no

estômago, esôfago e mais raramente no intestino delgado ou cólon⁽²⁾.

Dentre os fatores de risco inerentes aos remédios podemos citar as formulações revestidas, de absorção tardia, seja entérica⁽⁸⁾ ou mais distalmente no tubo digestivo. Há também aquelas de liberação contínua, com cápsula constituída de membrana semipermeável, que não alteram seu volume durante o processo digestivo^(2, 3, 4). Dentro desse contexto podemos observar os frequentes relatos de farmacobezoares compostos de verapamil^(9, 10), nifedipina^(3, 6, 11, 12) e teofilina^(4, 13) de liberação lenta. Pacientes que ingerem diariamente um grande número de pílulas também estão sob maior risco^(7, 14).

Encontramos ainda na literatura alguns outros medicamentos envolvidos na formação de bezoares, entre eles podemos citar: aspirina revestida^(8, 15), nelfinavir⁽¹⁴⁾, vitamina B12⁽⁵⁾, antiulcerosos^(2, 7) como sucralfato, hidróxido de alumínio e alginato de sódio, carbono ativado⁽¹⁶⁾, nutrição enteral⁽¹⁷⁾ e laxantes formadores de bolo fecal⁽²⁾ (farmaco-fitobezoares).

Difícilmente observamos a formação de bezoares no tubo digestivo sem que nesse haja alterações anatômicas, funcionais ou existam outras doenças associadas. Logo, podemos citar os seguintes fatores envolvidos: estenoses inflamatórias, tumorais, pós-cirúrgicas, secundárias à doença diverticular do cólon^(5, 18), úlcera péptica, pâncreas anular, estenose pilórica; distorção anatômica decorrente de Divertículo de Meckel; alterações funcionais da motilidade gastrointestinal por uso de anticolinérgicos, narcóticos, pós-operatórias, associadas à gastrectomia⁽¹⁷⁾, vagotomia, pancreatite, colecistite, neuropatias com gastroparesia (diabética); utilização de medicações antiulcerosas que alteram o pH do TGI; outras patologias como a colestase, doenças psiquiátricas e a mastigação incompleta^(1, 2, 3, 7).

O quadro clínico atribuído aos farmacobezoares é variado e inespecífico. Podem ocorrer cólicas abdominais, náuseas, vômitos⁽⁷⁾ e, quando não diagnosticados, até mesmo ulceração, hemorragia, sintomas de overdose⁽³⁾, oclusão ou suboclusão intestinal^(3, 17, 18, 19) e perfuração⁽²⁾. Porém, na grande maioria dos casos, trata-se de patologia assintomática⁽²⁾.

O diagnóstico pode ser sugerido por imagens radiológicas em radiografias simples⁽⁵⁾, exames contrastados^(3, 6), ultrassonografia⁽⁷⁾ e até mesmo tomografia computadorizada⁽⁶⁾(TC). Em outros casos, os exames endoscópicos com visualização dire-

ta da concreção, sua fragmentação e remoção confirmam o diagnóstico e agem como opção terapêutica eficaz⁽⁴⁾.

Não existe padrão-ouro para o manejo desta doença. O tratamento deve ser individualizado para cada caso⁽²⁾. Algumas vezes a simples descontinuidade das medicações envolvidas é suficiente⁽⁷⁾. Em outras pode ser necessária intervenção com dissolução enzimática⁽¹⁹⁾ (celulase, tripsina, papaína, acetilcisteína, etc), lavagem do TGI, fragmentação e/ou retirada endoscópica⁽²⁰⁾ e até mesmo procedimentos cirúrgicos^(5, 6, 18).

No caso exposto neste artigo, os autores relatam um caso inédito de farmacobezoar por comprimidos de mesalazina. Diferente de outras formulações não protegidas de mesalazina, que têm sua absorção iniciada no trato digestivo superior, o princípio ativo da formulação comercial utilizada pelo paciente só é liberado em pH maior que 7, iniciando sua ação apenas no íleo terminal e cólon⁽²¹⁾.

A função dos derivados do aminossilicilato nas DII se dá por sua ação tópica. Logo, a eficácia depende da liberação luminal da substância ativa no segmento afetado⁽²²⁾. Drogas liberadas em sítio alvo de TGI têm maior efeito terapêutico e menores efeitos colaterais⁽²³⁾. A mesalazina de liberação intestinal está indicada para a manutenção da forma de íleo-colite na DC. Na indução de remissão de um episódio agudo leve a moderado seu uso ainda é questionável⁽²⁴⁾.

O caso clínico aqui relatado descreve um paciente com a forma estenosante e fistulizante da DC não responsiva à terapêutica clínica, mesmo com uso de infliximabe. Os sintomas persistentes de cólicas intestinais e náuseas podem ser atribuídos à doença de base, pela presença das estenoses de íleo terminal.

O farmacobezoar pode ter contribuído para a sintomatologia descrita acima. Porém, seu diagnóstico foi um achado incidental durante investigação pré-

operatória com exame contrastado (trânsito de delgado) anterior ao tratamento cirúrgico da fístula entero-cutânea. Estas imagens demonstraram falhas de enchimentos múltiplas, homogêneas e regulares, compatíveis com o diagnóstico de farmacobezoar. Esse se encontrava em “bolsões” de delgado dilatado entre as áreas de estenose. Durante a cirurgia para correção das estenoses e fístula o bezoar de mesalazina foi confirmado, com a identificação de vários comprimidos não digeridos à abertura da alça de delgado (Figura 4).

As áreas estreitadas do intestino não permitiram a chegada das pílulas ao seu local de absorção e ação, provocando o acúmulo da medicação e impedindo seu efeito terapêutico tópico (íleo terminal e cólon). O laudo histopatológico confirmou doença ativa na área da fístula e apenas inflamação crônica do delgado envolvido nas zonas de estenose.

CONCLUSÃO

Com a análise deste relato podemos concluir que uma alteração anatômica pré-existente (estenose do intestino delgado), causada pela doença de base (DC), aliada às propriedades farmacológicas da mesalazina sob a forma comercial utilizada, foram fatores determinantes para a formação do farmacobezoar. E, concomitantemente, impediu-se que princípio ativo atingisse o local de atividade da doença (íleo terminal), onde seria liberado para exercer seus efeitos antiinflamatórios tópicos. A sintomatologia apresentada pelo paciente foi atribuída à DC. O bezoar apresentou-se como um achado incidental durante investigação diagnóstica, porém, em algum grau, pode ter contribuído para o quadro clínico apresentado pelo paciente. Ambas as condições foram resolvidas através do procedimento cirúrgico adotado. Desta forma, reafirmamos o caráter individualizado da clínica e manejo terapêutico nos casos de farmacobezoares.

ABSTRACT: Bezoars are masses composed of foreign material, partially digested or not, found in any portion of the gastrointestinal tract. Rarely bezoars are composed by medication tablets, becoming known as Pharmacobezoars. This article reports a patient with the Crohn's disease complicated by enteric fistulae and stenotic areas in the ileum presenting Mesalazine pharmacobezoars. The author emphasizes the multi-factorial origin of pharmacobezoars, the wide range of clinical presentations and the diagnostic tools useful in these cases. The individualized treatment necessary to obtain the satisfactory clinical results is also highlighted.

Key words: Bezoar; Pharmacobezoar; Crohn disease; Mesalazine; Small intestine stenosis.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira GA, Werlang HZ, Bergoli PM, Abikair-Filho J. Plastibezoar no íleo terminal: relato de caso e aspectos de imagem. *Rev Imagem* 2006; 28 (2): 117-120.
2. Pozo JFM, Martínez MS, Porras IC, Torné GR, Luque AC. Farmacobezoar em um paciente intervenido de estenosis pilórica. *Farm Hosp* 2004; 28 (1): 59-63.
3. Yeen WC, Willis IH. Retention of extended release nifedipine capsules in a patient with enteric stricture causing recurrent small bowel obstruction. *South Med J* 2005; 98 (8): 839-42.
4. Cereda JM, Scott J, Quigley EM. Endoscopic removal of pharmacobezoar of slow release theophylline. *Br Med J* 1986; 293 (6555): 1143.
5. Silbergleit R, Lee DC. Bowel Obstruction and Radiopaque Vitamin B12 "Pseudobezoar". *Am J Emerg Med* 1995; 13 (1): 112-3
6. G Khera, R Lord. An unusual case of right iliac fossa mass – Pharmacobezoar mimicking inflammatory bowel disease. *Colorectal Dis* 2008; 10 (1): 95-6.
7. Kaneko H, Tomomasa T, Kubota Y, Todokoro M, Kato M, Miyazawa R, Suzuki T, Hatori Y, Kunimoto F, Yamamoto K, Morikawa A. Pharmacobezoar complicating treatment with sodium alginate. *J Gastroenterol* 2004; 39 (1): 69-71.
8. Bogacz K, Caldron P. Enteric-Coated Aspirin Bezoar: Elevation of Serum Salicylate Level by Barium Study. *Am J Med* 1987; 83: 783-6.
9. Buckley N, Dawson AH, Howarth D, Whyte IM. Slow-release verapamil poisoning. Use of polyethylene glycol whole-bowel lavage and high-dose calcium. *Med J Aust* 1993; 158 (3): 202-4.
10. Soporor KA, Manning JJ. Massive ingestion of sustained release verapamil with a concretion and bowel infarction. *Ann Emerg Med* 1993; 22 (3): 603-5.
11. Reid T, Rubins JB, Levine J, DeCelles J, Silvis, S. Colonic medication bezoar from extended-release nifedipine and procainamide. *Arch Fam Med* 1995; 4 (8): 715-7.
12. Niezabitowski LM, Nguyen BN, Gums JG. Extended-Release Nifedipine Bezoar Identified One Year After Discontinuation. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 862-4.
13. Bernstein G, Jehle D, Bernaski E, Braen GR. Failure of gastric emptying and charcoal administration in fatal sustained-release theophylline overdose: pharmacobezoar formation. *Ann Emerg Med* 1992; 21 (11): 1388-90.
14. Hutter D, Akgun S, Ramamoorthy R, Dever LL. Medication bezoar and esophagitis in a patient with HIV infection receiving combination antiretroviral therapy. *Am J Med* 2000; 108 (1): 684-5.
15. Amidon GL, Dressman JB. Enteric Coated Aspirin circumventing Gastric Retention. *J Rheumatol* 1985; 12 (2): 387-8.
16. Ray MJ, Padin R, Condie JD, Halls JM. Charcoal Bezoar: Small-Bowel Obstruction Secondary to Amitriptyline Overdose Therapy. *Dig Dis Sci* 1988; 33 (1): 106-7.
17. Dedes KJ, Schiesser M, Schafer M, Clavien PA. Postoperative Bezoar Ileus After Early Enteral Feeding. *J Gastrointest Surg* 2006; 10 (1): 123-7.
18. Scherer A, Corrêa FAR, Corrêa ER, Corrêa ECR. Doença Diverticular do Cólon. Complicação por estenose com formação de bezoar. Relato de um caso. *Rev bras Coloproct* 1985; 5 (3): 140-2.
19. Ramos R, Herrera M, Hervias D, Duarte P, Vicente C, Casteleiro C. Oclusão intestinal por bezoar resolvida com Coca-Cola®. *J Port Gastrenterol* 2007; 14: 153-4.
20. Wang YG, Seitz U, Li ZL, Soehendra N, Qiao XA. Endoscopic management of huge bezoars. *Endoscopy* 1998; 30 (4): 371-4.
21. Forbes A, Cartwright A, Marchant S, McIntyre P, Newton M. Review article: oral, modified-release mesalazine formulations – proprietary versus generic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (10): 1207-14.
22. Layer PH, Goebell H, Keller J, Dignass A, Klotz U†. Delivery and Fate of Oral Mesalamine Microgranules Within the Human Small Intestine. *Gastroenterology* 1995; 108: 1427-1433.
23. Tuđcu-Demiröz F, Acartürk F, Takka S, Konuþ-Boyunađa Ö. Evaluation of alginate based mesalazine tablets for intestinal drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 67: 491-497.
24. Dignass A, Marteau P. Mesalamine in the Treatment of Active Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (1): 245-6.

Endereço para correspondência:

ADRIANA SANTOS NEVES TRECE
Rua Barata Ribeiro 96 / 1212 - Copacabana
Rio de Janeiro – RJ
CEP: 22011-002
Tel: 21 3064-2366
E-mail: rafatrece@gmail.com

Polipose Juvenil: Relato de 2 Casos

Juvenile Polyposis: Case two Report

JUVENAL DA ROCHA TORRES NETO¹, RODRIGO ROCHA SANTIAGO², ANA CAROLINA LISBOA PRUDENTE³, DAN RODRIGUES MARIANO⁴, HUGO LEITE DE FARIAS BRITO⁵, FELIPE AUGUSTO DO PRADO TORRES⁶, JÚLIO AUGUSTO DO PRADO TORRES⁷, FERNANDA MENDONÇA RAMOS⁸, RAQUEL MATOS DE SANTANA⁹

¹ Professor, doutor e chefe do Serviço de Coloproctologia da UFS, ² Médico coloproctologista e chefe da residência médica de Cirurgia Geral da UFS, ³ Professora substituta do Serviço de Coloproctologia da UFS, ⁴ Residente de Coloproctologia da UFS, ⁵ Professor adjunto e chefe do serviço de Patologia da UFS, ^{6,7,8,9} Acadêmicos de Medicina da UFS.

TORRES NETO JR; SANTIAGO RR; PRUDENTE ACL; MARIANO DR; BRITO HLF; TORRES FAP; TORRES JAP; RAMOS FM; SANTANA RM. Polipose Juvenil: Relato de 2 Casos. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 221-227.

RESUMO: A Polipose Juvenil é uma afecção rara e faz parte do grupo das poliposes hamartomatosas familiares (PHF). É uma síndrome autossômica dominante que pode ser desencadeada por mutações no gene SMAD4/DPC4 (que codifica um sinalizador intermediário de TGF- β). Caracteriza-se pelo aparecimento de 10 ou mais pólipos hamartomatosos (juvenis) no trato gastrointestinal, predominando no cólon. Costuma manifestar-se entre 4 e 14 anos de idade. Alguns pólipos adquirem focos adenomatosos apesar da natureza hamartomatosa das lesões e há chance de malignização. Relato de 2 casos de pacientes portadores de Polipose Juvenil colônica associada a focos de adenoma com displasia e revisão da literatura.

Descritores: Polipose juvenil, malignização, herança familiar.

I. INTRODUÇÃO

Os pólipos juvenis únicos são lesões hamartomatosas focais do epitélio mucoso e da lâmina própria. Apresentam-se geralmente em número de um a três em cada paciente e afetam aproximadamente 1% das crianças menores de 10 anos. Pólipos hamartomatosos isolados podem ser identificados no cólon de adultos; são lesões incidentais, referidas como pólipos de retenção. Em ambos os grupos etários, cerca de 80% dos pólipos ocorrem no reto, mas podem estar espalhados pelo cólon⁽¹⁾.

Pólipos juvenis costumam ser grandes (1 a 3 cm de diâmetro), redondos, lisos ou discretamente lobulados, com hastes que podem ter 2 cm de comprimento enquanto que os pólipos de retenção costumam ser menores (< 1 cm de diâmetro)⁽¹⁾.

A polipose juvenil, por sua vez, é afecção mais rara e faz parte do grupo das poliposes hamartomatosas familiares (PHF). É uma síndrome autossômica dominante que pode ser desencadeada por mutações no gene SMAD4/DPC4 (que codifica um sinalizador intermediário de TGF- β)⁽¹⁾. Caracteriza-se pelo aparecimento de 10 ou mais pólipos juvenis no trato gastrointestinal, predominando no cólon. Costuma se manifestar entre 4 e 14 anos de idade⁽²⁾. Alguns pólipos adquirem focos adenomatosos apesar da natureza hamartomatosa das lesões e há chance de malignização. Além disso, por ser decorrente de uma alteração genética, a herança familiar é positiva em muitos casos.

O diagnóstico desta síndrome pode ser feito por enema opaco, retossigmoidoscopia e/ou colonoscopia seguida do exame anatomopatológico dos pólipos encontrados. As polipectomias seriadas por via

Trabalho realizado no Serviço de Coloproctologia e Serviço de Patologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS) - Aracaju - SE - Brasil.

Recebido em 25/08/2009

Aceito para publicação em 18/12/2009

colonoscópica permitem a exérese do maior número de pólipos possíveis, a fim de afastar eventuais lesões adenomatosas ou displásicas, além de fazer regredir as manifestações clínicas⁽³⁾. O tratamento é cirúrgico e agressivo – colectomia total ou proctocolectomia total restaurativa com bolsa ileal se o reto estiver muito acometido.

II. RELATO DE 2 CASOS

Caso 1

S.A.A., gênero feminino, 24 anos, estudante, relata que aos 7 anos de idade procurou o serviço médico (em São Paulo) devido a dores abdominais, sangramento retal e exteriorização de tumorações ao defecar. O médico solicitou uma colonoscopia e diagnosticou Polipose Juvenil (sic). Não foi realizado nenhum procedimento médico ou prescrito qualquer medicamento devido à idade da paciente na época. A paciente continuou a exteriorizar os pólipos ao defecar sem nenhum outro sintoma associado durante os 7 anos seguintes.

Aos 14 anos de idade (1999) procurou o Hospital das Clínicas (SP) para acompanhamento do caso, foi submetida a uma nova colonoscopia e polipectomia dos pólipos retais. Nos 3 anos seguintes à polipectomia, a paciente permaneceu assintomática. Aos 17 anos de idade, a mesma refere recidiva do prolapso dos pólipos do reto, mas não procurou atendimento médico.

Há 4 meses a paciente (já residente em Sergipe) procurou o Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário (HU/UFS) de Aracaju. Foi submetida a uma nova colonoscopia que evidenciava pólipos no cólon e reto e foi realizada polipectomia subsequente (Figura 1). O material retirado foi encaminhado para avaliação anatomopatológica.

O exame anatomopatológico foi realizado e o diagnóstico inicial foi de adenoma serrilhado com displasia de alto grau (5 fragmentos) e adenoma serrilhado com displasia de baixo grau (2 fragmentos) em mucosa retal. Revisão posterior das lâminas demonstrou que o aspecto histológico era consistente com alteração adenomatosa em pólipos do tipo juvenil (Figura 2).

A paciente relata que após a última polipectomia não houve episódio de exteriorização de pólipos ao defecar e nenhum outro sintoma associado. Após a análise do laudo anatomopatológico que evidenciou pólipos juvenis com componente adenomatoso e displasia de

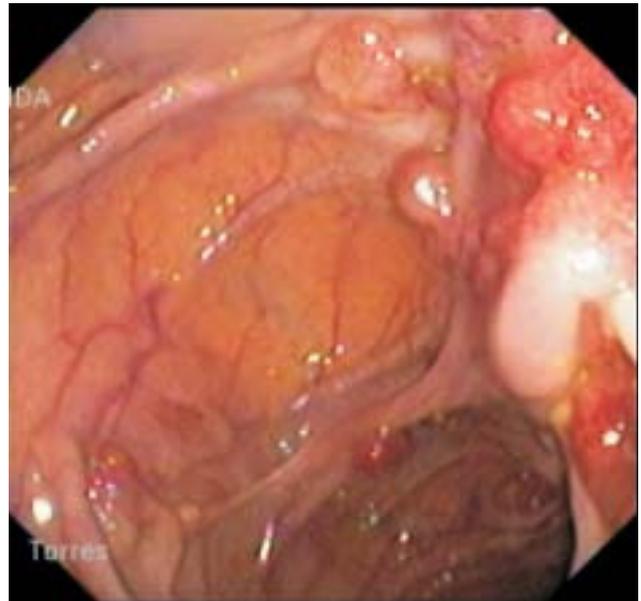


Figura 1 - Colonoscopia da paciente 1 mostrando múltiplos pólipos sésseis e pediculados no ceco.

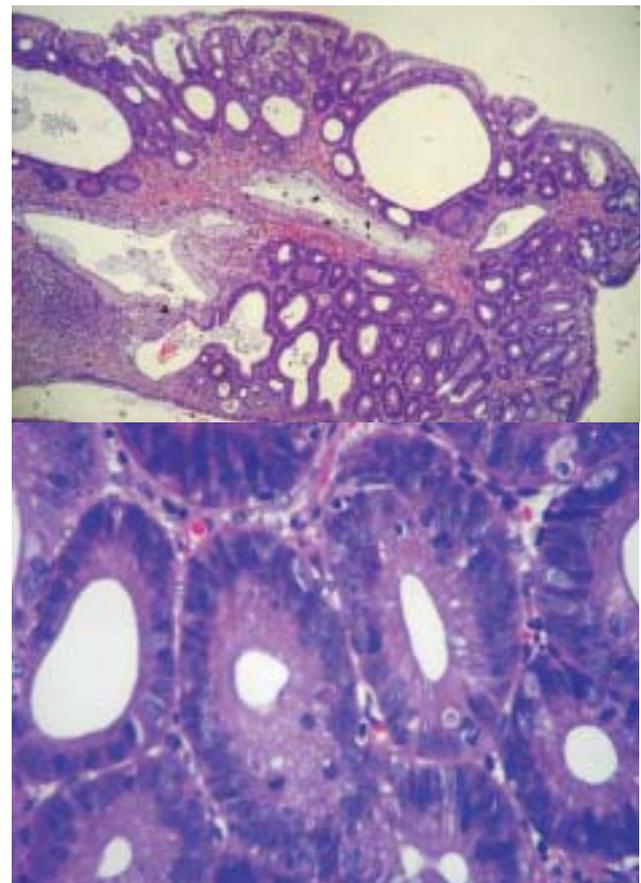


Figura 2 - Microscopia de um dos pólipos excisado durante a colonoscopia da paciente 1. Em menor aumento, pólipos juvenis característicos com numerosas glândulas cisticamente dilatadas. Em maior aumento, displasia do epitélio glandular com núcleos hipercrômicos dispostos em paliçada e figuras de mitose.

alto grau, o diagnóstico de Polipose Juvenil foi confirmado e concluiu-se que seria necessária a realização de proctocolectomia total restaurativa com anastomose íleo-anal com bolsa ileal.

Antecedentes familiares: mãe, dois tios maternos e um primo portadores de Polipose Juvenil; a mãe e um dos tios foram submetidos à colectomia total; e o outro tio portador de Polipose faleceu aos 45 anos de idade de câncer de cólon por não aceitar submeter-se à cirurgia proposta.

No dia 06 de outubro de 2008 no Hospital Universitário de Aracaju (HU/UFS), a paciente foi submetida à proctocolectomia total restaurativa videolaparoscópica com anastomose íleo-anal e bolsa ileal em J com ileostomia protetora. A peça cirúrgica (Figura 3) foi encaminhada para avaliação anatomopatológica.

A cirurgia teve duração de 8 horas e 40 minutos sem intercorrências, sendo transfundidos 2 concentrados de hemácias. Evolução pós-operatória satisfatória com tentativa de realimentação no 2º dia pós-operatório (DPO), interrompida pela presença de vômitos. A realimentação foi regularizada apenas no 7º DPO. Teve alta no 11º DPO, com bom estado geral e ileostomia funcionante.

No dia 23 de outubro de 2008, a paciente compareceu à consulta de acompanhamento no ambulatório de coloproctologia do HU e apresentava-se em bom estado geral, com ileostomia funcionante e sem queixas.

O exame anatomopatológico da peça cirúrgica (intestino grosso + íleo terminal) foi realizado com o achado de: múltiplos pólipos do tipo juvenil (50 lesões) em mucosa colônica e retal; presença de áreas de displasia epitelial de baixo grau em 11 pólipos do tipo juvenil; presença de adenomas tubulares com displasia



Figura 3 - Peça cirúrgica (intestino grosso + íleo terminal) da paciente 1 com presença de múltiplos pólipos.

de baixo grau em mucosa colônica (03 lesões); e margens cirúrgicas proximal e distal livres de neoplasia (Figuras 4 e 5).



Figura 4 - 53 pólipos retirados da peça cirúrgica da paciente 1. Os pólipos maiores exibem aspecto lobulado característico da Polipose Juvenil.

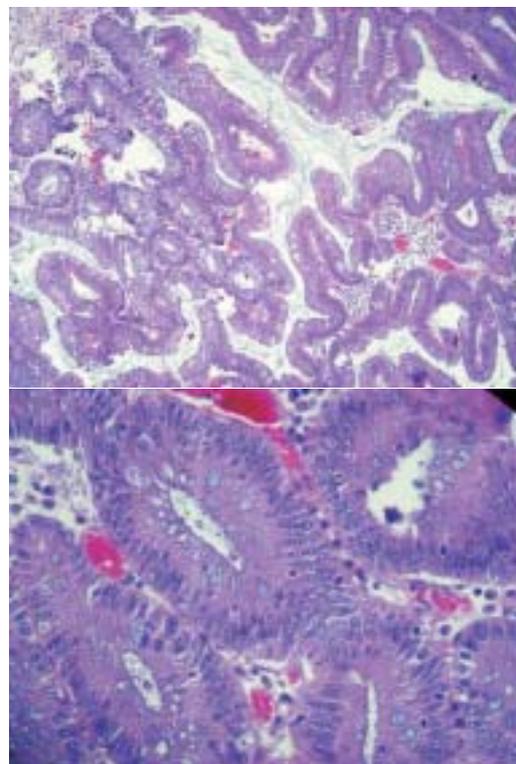


Figura 5 - Microscopia de um dos pólipos da peça cirúrgica da paciente 1. Em menor aumento, pólipos juvenis com área constituída por glândulas tortuosas e irregulares, revestidas por epitélio displásico. Em maior aumento, displasia epitelial caracterizada por núcleos atípicos, alongados, hiper cromáticos e com pseudo-estratificação.

Os aspectos clínicos e anatomopatológicos são, portanto, consistentes com Polipose Juvenil.

Caso 2

M.V.P.M., gênero masculino, 24 anos, estudante, relata sangramento retal e dificuldade para evacuar há 15 dias. Refere ardor anal mais intenso durante a evacuação e ausência de tumoração anal ou prolapso. Atualmente está com hábito intestinal de uma vez ao dia. Refere, também, tenesmo várias vezes ao dia terminando com sangramento retal.

Antecedentes Familiares: avô apresentou câncer de pulmão e pai é hipertenso.

No dia 16 de janeiro de 2009, o paciente foi submetido a uma colonoscopia (Figura 6) que evidenciou mais de 20 pólipos no cólon e no reto de tamanhos variados (entre 5 e 20 mm). Vários pólipos foram excisados e 12 deles enviados para exame anatomopatológico.

O exame anatomopatológico dos 12 pólipos excisados evidenciou: 04 pólipos juvenis em mucosa do ceco e cólon ascendente (Figura 7); 03 adenomas tubulares com displasia de baixo grau em mucosa do ceco e cólons ascendente e descendente; e 05 adenomas com padrão serrilhado e displasia de baixo grau em mucosa do ceco, cólon ascendente, transverso, sigmóide e reto. O aspecto histológico das lesões polipóides displásicas (adenomatosas), que exibem frequente dilatação cística, ramificação e tortuosidade de glândulas (aspecto hiperplásico/serrilhado), associado à presença de pólipos juvenis são consistentes com Polipose Juvenil.

Foi indicado o mesmo tratamento do caso 1 (proctocolectomia total restaurativa videolaparoscópica com anastomose íleo-anal e bolsa ileal em J com ileostomia protetora), mas, como o paciente não aceitou submeter-se à cirurgia e não apresentou displasia de alto grau, será feito acompanhamento com colonoscopia, exérese dos pólipos e estudo anatomopatológico dos mesmos. Surgindo displasia de alto grau ou fatores agravantes (como hemorragia, dor abdominal, prolapso, etc.) será insistido em realizar o tratamento cirúrgico.

III. DISCUSSÃO

Os pólipos juvenis foram descritos pela primeira vez em 1908 por Verse⁽⁴⁾; e podem ocorrer de forma isolada ou múltipla. Histologicamente, a lâmina própria

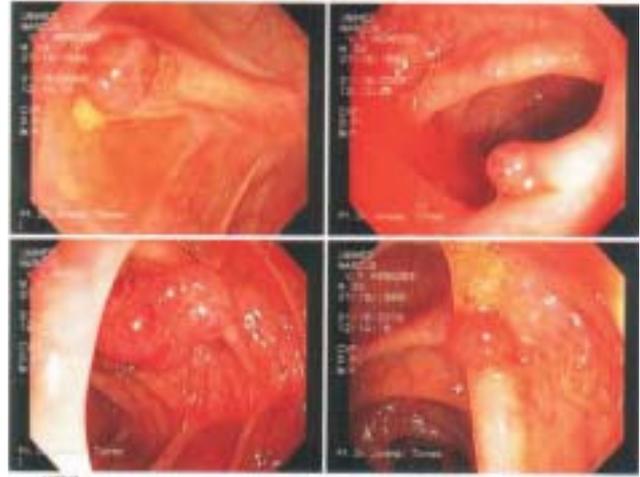


Figura 6 - Colonoscopia do paciente 2 mostrando alguns pólipos sésseis e pediculados no ceco.

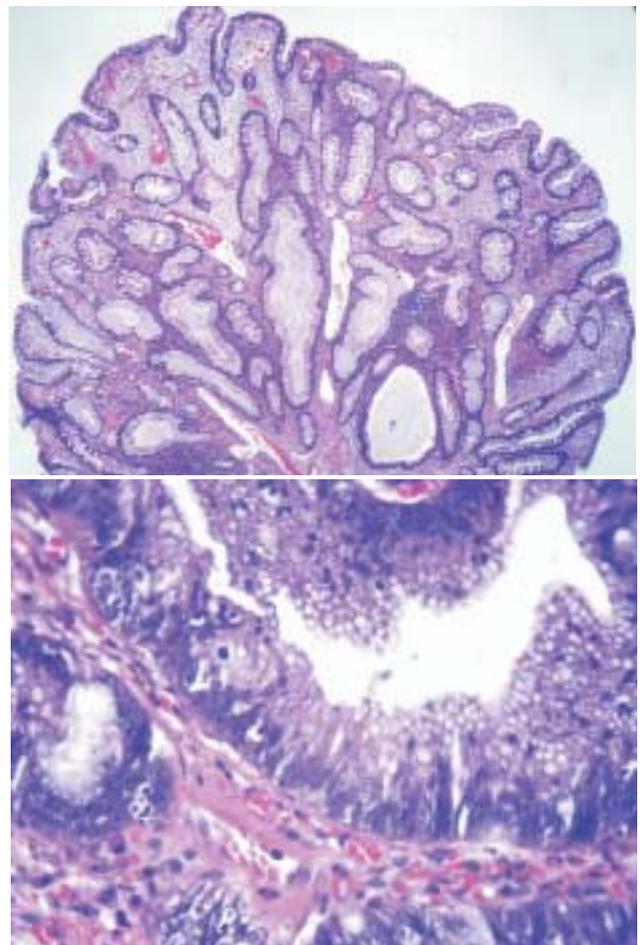


Figura 7 - Microscopia de um dos pólipos excisado durante a colonoscopia do paciente 2. Em menor aumento, pólipo juvenil com glândulas irregulares e cisticamente dilatadas. Em maior aumento, epitélio glandular pseudoestratificado com atipias de aspecto displásico (núcleos hipercrômicos e figuras de mitose).

constitui a maior parte do pólipo, encerrando numerosas glândulas cisticamente dilatadas. A inflamação é comum e sua superfície pode estar congesta ou ulcerada. Em geral, são lesões isoladas e hamartomatosas sem potencial de malignidade. A manifestação clínica principal é o sangramento retal e a auto-amputação é o curso final da maioria desses pólipos⁽²⁾.

A Polipose Juvenil é uma condição incomum e foi primeiramente documentada por McColl e cols., em 1964⁽⁵⁾. Esta síndrome afeta de 1 em 100.000⁽⁶⁾ a 1 em 160.000⁽⁷⁾ pessoas e costuma se manifestar entre 4 e 14 anos de idade. O seu diagnóstico é feito quando os seguintes critérios clínicos são encontrados⁽⁸⁾: mais de 5 pólipos juvenis no cólon ou no reto, ou; pólipos juvenis em outras áreas do trato gastrointestinal, ou; qualquer número de pólipos juvenis e uma história familiar positiva. A paciente 1 preenche dois critérios: mais de 50 pólipos juvenis e história familiar positiva. Já o paciente 2 preenche somente um dos critérios: mais de 5 pólipos juvenis no cólon e no reto.

A Polipose Juvenil foi classificada por Sachatello et al.⁽⁹⁾ em três subgrupos: 1) Polipose Juvenil da infância; 2) Polipose Juvenil colônica; 3) Polipose gastrointestinal juvenil generalizada. A Polipose Juvenil da infância está associada a sangramento gastrointestinal de repetição, prolapso retal e intussuscepção, que ocasionam a morte precoce dos pacientes. A Polipose Juvenil colônica é a forma mais comum; os pólipos localizam-se no cólon e os portadores têm um prognóstico bom. Na forma generalizada, a distribuição dos pólipos se assemelha à verificada na Síndrome de Peutz-Jeghers, mas a pigmentação da mucosa oral, lábios e dedos está ausente⁽¹⁰⁾. Dentro desta classificação ambos os pacientes são portadores da Polipose Juvenil colônica.

Os pólipos na Polipose Juvenil são hamartomatosos e variam de poucos milímetros a 5 cm de diâmetro. São revestidos por uma única camada de epitélio de células colunares, que frequentemente ulceram, levando à hemorragia e à infecção⁽¹⁾. Esta característica associada ao achado de que a maioria dos pólipos grandes são pediculados, é responsável pela evolução natural e pelos sintomas recidivantes da polipose juvenil, que incluem hemorragia gastrointestinal, dor abdominal, obstrução intestinal, anemia, intussuscepção, prolapso, enteropatia perdedora de proteínas, desnutrição e auto-amputação dos pólipos. Manifestações extracolônicas incluem: macrocefalia,

alopecia e fenda palatina. Nenhum dos pacientes apresentou manifestações extracolônicas.

A Polipose Juvenil é uma síndrome autossômica dominante e está associada à mutação do gene SMAD4 localizado no cromossomo 18q21⁽¹¹⁾. Em 2004, um total de 141 pacientes foram testados para mutação no gene SMAD4 em 6 estudos (Friedl et al.⁽¹²⁾, Woodford-Richens et al.⁽¹³⁾, Howe et al.^(14,15), Roth et al.⁽¹⁶⁾, Kim et al.⁽¹⁷⁾) 32 (22,7%) pacientes apresentaram mutação positiva. Esta mutação provoca perda da inibição do crescimento celular e inibição da apoptose (alteração do fator de crescimento transformador beta - TGF β) com crescimento do componente mesenquimal o que resulta em displasia epitelial e progressão neoplásica⁽⁸⁾. A perda dos receptores do TGF β ocorre, com frequência, em tumores humanos, proporcionando uma vantagem proliferativa às células tumorais⁽¹⁾. Devido a esta alteração a síndrome apresenta um potencial de malignização significativa⁽¹¹⁾.

Vários trabalhos na literatura relatam a ocorrência de câncer gastrointestinal em pacientes portadores de Polipose Juvenil. Howe et al.⁽¹⁸⁾ em 1998 mostrou que num grupo de 117 pessoas, 16 das 29 pessoas portadoras de Polipose Juvenil desenvolveram câncer gastrointestinal. Em 1999, Agnifili et al.⁽¹⁹⁾ realizaram uma revisão de literatura de 51 relatos de 12 países com um total de 271 pacientes portadores de Polipose Juvenil. A incidência de adenomas foi de 18,45% (50 pacientes) e a de carcinomas foi de 17,34% (43 pacientes), com distribuição equivalente entre os gêneros. Coburn et al.⁽²⁰⁾ em 1995 examinaram 218 portadores da síndrome, destes, 36 (17%) desenvolveram câncer gastrointestinal.

A paciente 1 apresentava alteração adenomatosa em pólipos do tipo juvenil com displasia de alto grau e história familiar de carcinoma colônico (tio falecido portador da mesma síndrome). O paciente 2 apresentou alteração adenomatosa com padrão serrilhado e displasia de baixo grau em pólipos juvenis. Ambos confirmam a teoria de Goodman et al.⁽²¹⁾ a qual sugere que a seqüência de transformações ocorre de pólipos juvenis para adenomas e, finalmente, câncer.

A mutação do gene SMAD4 também é responsável pelo caráter hereditário da Polipose Juvenil. No 1º caso relatado neste trabalho, por exemplo, a herança familiar é fortemente positiva já que a paciente possui mãe, dois tios maternos e um primo portadores da síndrome. O 2º caso não possui relato familiar.

Os pacientes portadores da Polipose Juvenil devem ser acompanhados rigorosamente devido ao alto índice de recidiva dos pólipos. Exames endoscópicos e excisão dos pólipos encontrados devem ser realizados regularmente para regressão das manifestações clínicas e prevenção de transformações neoplásicas⁽⁴⁾. Quando os pólipos são numerosos e difíceis de controlar endoscopicamente, quando sintomas como, sangramento retal e diarreia são abundantes, ou quando há alguma suspeita de câncer colo-retal, os pacientes devem ser submetidos à cirurgia.

O tratamento cirúrgico indicado envolve colectomia total ou proctocolectomia total restaurativa com bolsa ileal⁽²²⁾. A paciente 1 era portadora de um número muito grande de pólipos e um deles já com displasia de alto grau além de possuir história familiar de câncer colônico em tio portador da polipose juvenil, portanto, uma paciente com maior risco de malignização. Foi indicado o tratamento cirúrgico e a paciente foi submetida à proctocolectomia total restaurativa com anastomose íleo-anal com bolsa ileal em J. Já o paciente 2 como não aceitou submeter-se à cirurgia e não apresentou displasia de alto grau, foi indicado acompanhamento com colonoscopia, exérese dos pólipos e estudo anatomopatológico dos mesmos. Surgindo displasia de alto grau ou fatores agravantes (como hemorragia, dor abdominal, prolapso, etc.) será insistido em realizar o tratamento cirúrgico.

Mesmo após o procedimento cirúrgico, é indicado acompanhamento endoscópico em virtude da possibilidade de surgimento de outros pólipos no trato gastrointestinal restante. Um estudo realizado por Oncel et al.⁽²²⁾ relata o acompanhamento de 10 pacientes portadores de Polipose Juvenil que foram submetidos à colectomia total ou proctocolectomia total restaurativa. Em nove anos, 5 dos 10 pacientes operados apresentaram recidiva dos pólipos, carcinoma do reto, ou ambos.

O tratamento medicamentoso da Polipose Juvenil ainda permanece controverso. Neste mesmo estudo, Oncel et al.⁽²²⁾ administraram sulindac (150 mg) em dois pacientes que foram submetidos à excisão endoscópica dos pólipos. Os dois pacientes não apresentaram recorrência dos pólipos durante dois anos (paciente 1) e nove anos (paciente 2). Sulindac é usado efetivamente em pacientes portadores de Polipose Adenomatosa Familiar para reduzir o número de adenomas no cólon^(23,24), e como sugere o estudo de Oncel et al. pode ser efetivo no controle dos pólipos em pacientes portadores de Polipose Juvenil.

A importância do relato dos casos de Polipose Juvenil se deve ao fato de ser uma patologia de ocorrência rara, implicar em tratamento agressivo para pacientes jovens, poder evoluir para câncer do trato gastrointestinal e ser relevante diagnóstico diferencial com outras síndromes polipóides.

ABSTRACT: Juvenile Polyposis Syndrome is a rare disease and is included in the Hamartomatous Familial Polyposis's (HFP) group. It's an autosomal dominant syndrome which can be determined by SMAD4/DPC4 germline mutations (which codifies an intermediary mediator of TGF-β). It's characterized by 10 or more hamartomatous polyps (juveniles) throughout the gastrointestinal tract, especially in the colon. The symptoms usually appears between the ages of 4 and 14 years old. Some polyps can acquire adenomatous changes despite the lesion's hamartomatous nature and there's chance of colorectal malignization. Case report of two patients with Juvenile Polyposis coli associated to adenomatous changes with dysplasia and literature review.

Key words: Juvenile Polyposis Syndrome, malignization, familiar inheritance.

IV. REFERÊNCIAS

1. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press:Lyon 2000.
2. Marigo C, Medeiros ML, Maluf FC - Pólipos e Polipose Juvenil: estudo epidemiológico e histopatológico de 45 casos. Rev Bras ColoProct 1994; 14(2): p 92-95.
3. Calache J, Barbieri D, Maksoud J - Papel da colonoscopia nas afecções colo-retais na infância. Pediat 1986; 8: p 148-157.
4. Pinotti HW. Tratado de Clínica Cirúrgica no Aparelho Digestivo. Vol. 2. São Paulo: Atheneu, 1994. p.1254-1256.
5. McColl IBH, Veale AM, Morson BC - Juvenile Polyposis Coli. Proc. R. Soc. Med 1964; 57: p 896-7.
6. Burt RW, Bishop DT, Lynch HT, Rozen P, Winawer SJ - Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the

- prevention of colorectal cancer. Bull. World Health Organ. 1990; 68: p 655–65.
7. Chevrel J-PAJ, Gueraud J-P - Trois cas familiaux de polypose juvenile. Chirurgie 1975; 101: p 708–21.
 8. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC - Juvenile polyposis—a precancerous condition. Histopathology 1988; 13: p 619–30.
 9. Sachatello CR, Hahn IS, Carrington CB - Juvenile gastrointestinal polyposis in a female infant: report of a case and review of the literature of a recently recognized syndrome. Surgery 1974; 75: p 107–14.
 10. Coelho JCU, Moraes LM, Ribeiro AB, Pinotti R - Polipose Juvenil do trato gastrintestinal. Rev Bras ColoProct 1987; 7(3): p 104-106.
 11. Chow E, Macrae F - Review of Juvenile Polyposis Syndrome. J Gastroenterol hepatol 2005; 20: p 1634-1640.
 12. Friedl W, Uhlhaas S, Schulmann K et al.- Juvenile polyposis: massive gastric polyposis is more common in MADH4 mutation carriers than in BMPR1A mutation carriers. Hum. Genet. 2002; 111: p 108–11.
 13. Woodford-Richens K, Bevan S, Churchman M et al - Analysis of genetic and phenotypic heterogeneity in juvenile polyposis. Gut 2000; 46: p 656–60.
 14. Howe JR, Roth S, Ringold JC et al - Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. Science 1998; 280: p 1086–8.
 15. Howe JRSM, Ahmed AF, Ringold J et al.- The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. J. Med. Genet. 2004; 41: p 484–91.
 16. Roth S, Sistonen P, Salovaara R et al.- SMAD genes in juvenile polyposis. Genes Chromosomes Cancer 1999; 26: p 54–61.
 17. Kim IJKJ, Yoon KA, Heo SC et al.- Germline mutations of the dpc4 gene in Korean juvenile polyposis patients. Int. J. Cancer 2000; 86: p 529–32.
 18. Howe JR, Mitros FA, Summers RW - The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. Ann.Surg. Oncol. 1998; 5: p 751–6.
 19. Agnifili A, Verzaro R, Gola P et al. - Juvenile polyposis: case report and assessment of the neoplastic risk in 271 patients reported in the literature. Dig. Surg. 1999; 16: p 161–6.
 20. Coburn MC, Pricolo VE, DeLuca FG, Bland KI - Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. Ann Surg Oncol 1995; 2: p 386–91.
 21. Goodman ZD, Yardley JH. Milligan FD - Pathogenesis of colonic polyps in multiple juvenile polyposis. Cancer 1979; 43: p 1906-1913.
 22. Oncel M et al. - Colonic Surgery in Patients with Juvenile Poliposis Syndrome: a case series. Dis Colon Rectum 2005; 48: p 49-56.
 23. Guldenschuh I, Hurlimann R, Muller A et al - Relationship between APC genotype, polyp distribution, and oral sulindac treatment in the colon and rectum patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 2001; 44: p 1090–9.
 24. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al - A randomized, double blind placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. Gut 2002; 50: p 857–60.

Endereço para correspondência:

JUVENAL DA ROCHA TORRES NETO
Rua Ananias Azevedo Nº. 100, apto. 902
Bairro Praia 13 de Julho
Aracaju- SE
E-mail: jtorres@infonet.com.br
Tel.(fax).: (79) 3214 4830

Síndrome de Fournier Secundária a Adenocarcinoma de Próstata Avançado: Relato de Caso

Fournier's Syndrome Secondary to Advanced Prostatic Adenocarcinoma: Case Report

RODRIGO ROCHA BATISTA¹; PAULO ROBERTO RAMACCIOTTI FILHO¹; CARLOS ALBERTO TORRES DE CASTRO¹; MARCUS FÁBIO MAGALHÃES FONSECA²; IDBLAN CARVALHO DE ALBUQUERQUE²; GALDINO JOSÉ SITONIO FORMIGA³

1. Residente de Coloproctologia do Hospital Heliópolis; 2. Médico Assistente do Serviço de Coloproctologia do Hospital Heliópolis; 3. Chefe do Serviço de Coloproctologia do Hospital Heliópolis.

BATISTA RR; RAMACCIOTTI FILHO PR; CASTRO CAT; ALBUQUERQUE IC; FORMIGA GJS. Síndrome de Fournier Secundária a Adenocarcinoma de Próstata Avançado: Relato de Caso. *Rev bras Coloproct*. 2010;30(2): 228-231.

RESUMO: A Síndrome de Fournier é uma fasciite necrotizante rapidamente progressiva que acomete a genitália e região perineal. Mesmo com os avanços na terapêutica, a morbidade e a mortalidade desta afecção permanecem elevadas. É relatado caso de paciente masculino, 70 anos, com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata avançado. Há um dia com dor e aumento de volume escrotal associado a febre. Ao exame físico, paciente séptico com gangrena gasosa do pênis e escroto; ao toque retal, lesão ulcero-vegetante em parede anterior do reto estendendo-se de 3 a 7 cm da borda anal. Realizado desbridamento cirúrgico, com identificação de fístula reto-escrotal transtumoral. Estudo histo-patológico da lesão retal confirmou infiltração por adenocarcinoma de próstata. Recebeu alta hospitalar no vigésimo dia de internação, atualmente em acompanhamento oncológico ambulatorial.

Descritores: Desbridamento, gangrena de Fournier, neoplasia da próstata, períneo, sepse.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Fournier é uma fasciite necrotizante rapidamente progressiva, que acomete a genitália e a região perineal. Mesmo com os avanços na terapêutica, a morbidade e a mortalidade desta afecção permanecem elevadas.⁽¹⁾ O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de síndrome de Fournier como complicação do adenocarcinoma de próstata avançado.

RELATO DO CASO

H.S., masculino, 70 anos, com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata avançado, em tratamento com terapia hormonal. Procurou o serviço de emergência com queixa de dor e aumento do volume da

bolsa escrotal associado a febre há um dia. Ao exame apresentava sinais de desidratação e sepse. No exame proctológico, à inspeção, períneo de coloração violácea e crepitação a palpação local; o toque retal mostrava lesão úlcero-vegetante em parede anterior do reto, fixa, de consistência pétrea, estendendo-se de 3 a 7 cm da borda anal. Realizada biópsia da lesão.

Com suspeita diagnóstica de síndrome de Fournier foi realizada correção das alterações de água e eletrólitos, antibioticoterapia com ciprofloxacino 1g/dia associado ao metronidazol 1,5g/dia e desbridamento cirúrgico. No transoperatório foi diagnosticada fístula complicada do tipo reto-escrotal com extensa área de necrose do escroto, dos testículos e do pênis (figura 1). Realizada orquiectomia bilateral, penectomia total, transversostomia em alça e cistostomia (figura 2).

Trabalho realizado no Serviço de Coloproctologia do Hospital Heliópolis - SP - Brasil.

Recebido em 26/08/2009

Aceito para publicação em 08/12/2009

O estudo histopatológico e imunohistoquímico da lesão retal confirmaram infiltração por adenocarcinoma de próstata, sendo positiva para PSA, positiva focal para CK20 e negativa para CK7 (figura 3). O paciente apresentou boa evolução pós-operatória e recebeu alta hospitalar no vigésimo dia de internação. Após três meses de seguimento ambulatorial a área operada encontrava-se cicatrizada (figura 4).



Figura 1 – Necrose do pênis e escroto.

DISCUSSÃO

Em 1884, Jean Alfred Fournier descreveu cinco casos de fasciite necrotizante de natureza idiopática na região genitoperineal.⁽²⁾ Atualmente são descritos como fatores de risco para a síndrome de Fournier o abscesso anorretal, diabetes mellitus, alcoolismo, cirrose, desnutrição, obesidade, doença vascular periférica, cirurgias orificiais, vasectomia, trauma perineal, estenose uretral, neoplasia colorretal avançada, neoplasias hematológicas, radioterapia, HIV, apendicite, diverticulite aguda, úlcera duodenal perfurada e doença inflamatória intestinal.^(1,3-6)

Esta infecção é causada por flora bacteriana de aeróbios e anaeróbios, sendo os principais patógenos *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus sp.* e *Clostridium perfringens*,^(1,3,4) levando a trombose de vasos sanguíneos subcutâneos e consequente necrose da camadas abaixo da pele.⁽⁵⁾

O tratamento consiste em suporte hemodinâmico, antibioticoterapia de amplo espectro, desbridamento dos tecidos desvitalizados, oxigenioterapia hiperbárica, investigação do foco primário e, quando necessária, derivação urinária ou fecal. São indicações de cistostomia a estenose uretral ou fonte genitourinária da infecção, enquanto que a colostomia derivativa está indicada na infecção do esfíncter anal ou na presença de grande



Figura 2 – A: Aspecto final da orquiectomia bilateral com penectomia total; B: Transversostomia e cistostomia.

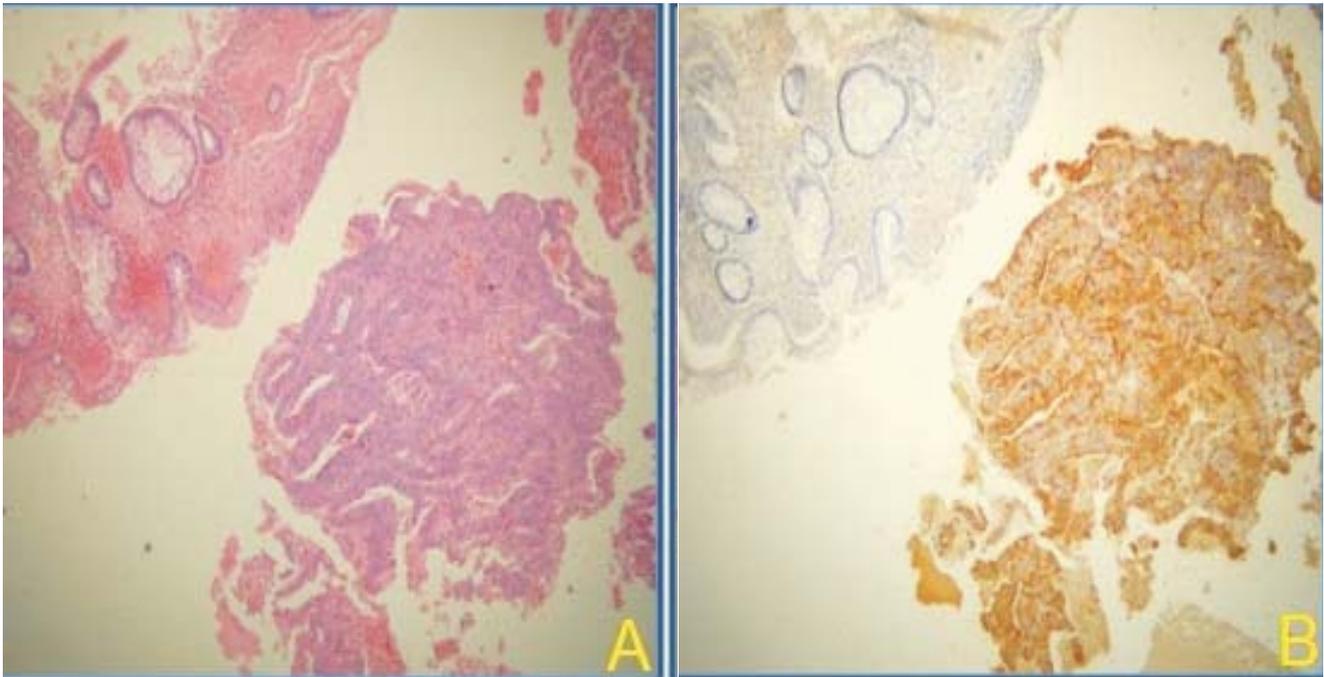


Figura 3 – A: Histologia do tumor retal em H & E; B: Imunohistoquímica positiva para PSA.



Figura 4 – Pós-operatório tardio.

ferida perineal.^(1,4,8) A laparoscopia poderá ser usada para diagnosticar causas intra-abdominais de gangrena de Fournier e para realização de colostomia quando necessário.⁽¹⁾

O uso de terapia com oxigênio hiperbárico melhora a sobrevida somente em pacientes com infecção por *Clostridium perfringens*. No entanto, esta

terapia adjuvante pode facilitar a função fagocítica dos macrófagos, promover angiogênese e por isso ajudar na cicatrização.^(1,8)

Nosso paciente foi submetido a extenso desbridamento com derivação urinária e fecal, devido ao grave quadro clínico de admissão. Apresentou cicatrização satisfatória da ferida operatória apenas com cuidados locais e antibioticoterapia de amplo espectro e, desse modo, não foi necessário o uso de oxigenioterapia hiperbárica.

A síndrome de Fournier é uma afecção agressiva, de rápida evolução, com mortalidade estimada em 20% a despeito do tratamento adequado.⁽⁷⁾ O diagnóstico e tratamento precoce são a melhor estratégia para otimizar o prognóstico dos pacientes acometidos por esta afecção.^(1,6,7)

Na literatura pesquisada não existe descrição da gangrena de Fournier secundária a neoplasia maligna da próstata. Na ausência de outros fatores de risco, o achado operatório de fístula transtumoral comunicando o reto com base do escroto justifica o quadro descrito. Assim, o adenocarcinoma de próstata avançado deve ser lembrado como um dos diagnósticos etiológicos da síndrome de Fournier.

ABSTRACT: Fournier's syndrome is a rapidly progressive necrotizing fasciitis affecting the genitalia and perineal region. Even with the advances in therapy, morbidity and mortality of this disease remain high. We report the case of male patient, 70 years old, diagnosed with advanced adenocarcinoma of the prostate. A day with pain and swelling near scrotum associated with fever. The physical examination revealed septic patient with gas gangrene of the penis and scrotum; on digital rectal examination, a vegetative and ulcerated lesion on the anterior wall of the rectum extending from 3 to 7 cm from the anal edge. Performed surgical debridement, with identification of scrotal-rectal fistula transtumoral. Histo-pathological study of the lesion confirmed rectal infiltration by adenocarcinoma of prostate. Was discharged from the hospital on the twentieth day of hospitalization, outpatient cancer currently monitoring.

Key words: Debridement, Fournier's gangrene, prostate cancer, perineum, sepsis.

REFERÊNCIAS

1. Gamagami RA, Mostafavi M, Gamagami A, Lazorthes F. Fournier's gangrene: an unusual presentation for rectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(4): p 657-658.
2. Fournier AJ. Etude clinique de la gangrene foudroyante de la verge. *Semaine Med* 1884; 4: p 69.
3. Dewire DM, Bergstein JM. Carcinoma of the sigmoid colon: na unusual cause of Fournier's gangrene. *J Urol* 1992; 147(3): p 711-712.
4. Gould SWT, Banwell P, Glazer G. Perforated colonic carcinoma presenting as epididimo-orchitis and Fournier's gangrene. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23(4): p 367-368.
5. Bakshi C, Banavali S, Lokeshwar N, Prasad R, Advani S. Clustering of Fournier (male genital) gangrene cases in a pediatric cancer ward. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41(5): p 472-474.
6. Veljkovic R, Milosevic P, Stojanovic S. Fournier's gangrene associated with carcinoma of the colon. *Med Pregl* 1998; 51(7-8): p 351-354.
7. Wronski M, Malyszka K, Pawlowski W. Fournier's gangrene in non-resectable colorectal carcinoma. *Pol Merkur Lekarski* 2004; 17(97): p 62-63.
8. Elgin Y, Demirkasimoglu T, Kucukplakci B, Altundag MB, Altundag K, Misirlioglu C et al. Anal tumor diagnosed after the recovery of Fournier gangrene. *Dig Dis Sci* 2006; 51(5): p 889-890.

Endereço para Correspondência:

GALDINO JOSÉ SITONIO FORMIGA
Rua Cônego Xavier, 276
Vila Heliópolis, São Paulo/SP
CEP: 04231-030
Telefone: (11) 2274-7600 (ramal 244)
E-mail: gformiga@ig.com.br

Hepatectomia Direita Ampliada com Ressecção Parcial da Veia Cava para Metástase Colorretal: Relato de Caso

Extended Right Hepatectomy with Partial Resection Of The Vena Cava from Colorectal Metastases: Case Report

SERGIO RENATO PAIS COSTA¹; OLÍMPIA ALVES TEIXEIRA LIMA²; TÚLIO MARCOS RODRIGUES DA CUNHA³; ALOISIO FERNANDES SOARES⁴

¹ Especialista em Cancerologia Cirúrgica e Cirurgia do Aparelho Digestivo – Doutorando e Mestre em Cirurgia pela UNIFESP – Medico Colaborador do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Regional da Asa Norte – Brasília – Distrito Federal; ² Especialista em Cirurgia Geral – Mestre em Cirurgia pela UFPR - Médica Assistente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Regional da Asa Norte – Brasília – Distrito Federal; ³ Especialista em Cirurgia do Aparelho Digestivo – Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Regional da Asa Norte – Distrito Federal; ⁴ Especialista em Cirurgia Geral – Doutor e Mestre em Cirurgia pela USP-RP – Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Regional da Asa Norte – Brasília – Distrito Federal.

COSTA SRP; LIMA OAT; CUNHA TMR; SOARES AF. Hepatectomia Direita Ampliada com Ressecção Parcial da Veia Cava para Metástase Colorretal: Relato de Caso. *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 232-235.

RESUMO: Introdução: A hepatectomia tem sido o tratamento padrão para metástase de origem colorretal (CR). Metástase com invasão da veia cava inferior (VCI) pode requerer ressecção combinada do fígado e VCI. Esta abordagem pode apresentar alto risco cirúrgico. Sangramento profuso e embolia gasosa são complicações intra-operatórias letais. Relato de Caso: Os autores relatam um caso de metástase colorretal única tratada com hepatectomia direita ampliada e ressecção parcial da veia cava com reconstrução primária. Paciente apresentou boa evolução pós-operatória sem recidiva (um ano de seguimento). Conclusão: Ressecção da VCI e reconstrução combinada com hepatectomia pode ser satisfatoriamente realizada em casos selecionados. A falta de tratamentos alternativos e o prognóstico reservado nos casos não operados justificam esta conduta agressiva. No entanto, esta abordagem deve ser realizada por equipe especializada em cirurgia hepática.

Descritores: Neoplasias colorretais; Hepatectomia; Metástase neoplásica; Neoplasias hepáticas/cirurgia, Neoplasias hepáticas/secundário; Taxa de Sobrevida.

INTRODUÇÃO

A hepatectomia tem sido considerada o tratamento curativo de escolha para as metástases de etiologia colorretal. Em revisão sistemática recentemente publicada, a taxa de sobrevida em cinco anos em 16 series incluindo somente ressecções R0 variou de 15 a 67 % com mediana de 30 %. Paralelamente, com o maior conhecimento anatômico e da técnica operatória aliada a crescente melhoria nas condições de suporte tanto no intra quanto no pós-

operatório tem levado a uma diminuição substancial da mortalidade dessa operação. Neste mesmo estudo, a mortalidade pós-operatória variou de 0 a 6,6 % com mediana de 3 % (1).

Diversos fatores prognósticos têm sido estudados em relação às metástases CR. O número e tamanho das metástases assim como o intervalo de livre de doença entre o tumor primário e a lesão metastática, a taxa sérica do antígeno carcinoembrionário bem como as margens cirúrgicas tem sido apontadas como importantes fatores de sobrevida em longo prazo. Devido

Trabalho realizado no Hospital Regional da Asa Norte – Brasília – Distrito Federal - Brasil.

Recebido em 23/03/2010

Aceito para publicação em 15/05/2010

aos avanços na cirurgia hepática tem havido uma maior liberdade nas indicações das hepatectomias para o tratamento das metástases, mormente nas de etiologia colorretal (1-7). Embora no passado a invasão vascular tenha sido considerada critério absoluto de irressecabilidade, com a propagação das técnicas de transplante e maior experiência em hepatectomias tecnicamente mais complexas, atualmente a invasão de vasos vitais como a veia cava não tem sido obstáculo para a ressecção de metástases CR em casos ultra-selecionados (8, 9).

Os autores descrevem um caso de metástase única de etiologia CR com invasão da veia cava inferior submetida à hepatectomia direita ampliada e reconstrução vascular com boa evolução pós-operatória e sobrevida livre de doença de um ano.

RELATO DE CASO

Paciente de 50 anos, sexo feminino, submetida à colectomia total e ileostomia por tumor sincrônico de cólon (lesões em cólon sigmóide e transversal – estágio T3N0M0), em janeiro de 2005 com reconstrução de trânsito após 11 meses. Não foi realizado tratamento adjuvante. Aos quatro anos de evolução, em janeiro de 2009, em seguimento de rotina foi observado a tomografia computadorizada do abdome metástase única de 7,5 cm em lobo direito do fígado (segmentos V-VIII) com invasão parcial da cava retro-hepática e presença de imagem de falha de enchimento compatível com trombo de 2 cm. A doente apresentava excelente estado geral e não havia sinais de disseminação extra-hepática (clínica ou radiológica). A dosagem sérica de antígeno carcinoembrionário era de 81.2 ng/ml. Em virtude de a metástase ser única e a doente apresentar um longo intervalo livre de doença (entre tratamento do primário e aparecimento da metástase) foi proposta exploração cirúrgica. Foi submetida à laparotomia por incisão mediana, onde ao inventário encontrou-se grande tumor em lobo direito do fígado sem sinais de disseminação à distância, contudo com invasão parcial da veia cava inferior até a entrada da veia renal direita que também se apresentava invadida. Diante da complexidade da ressecção foi realizada linfadenectomia do hilo hepático cujo exame de congelação intra-operatório mostrou-se negativo para neoplasia.

Dada a ressecabilidade da lesão com margem adequada, foi optado por prolongamento da incisão

transversalmente a direita – incisão em J ou L invertido (figura 1), devido ao volume do tumor e sua íntima relação com a veia cava e renal direita foi optado por exclusão vascular total do fígado.

Prosseguiu-se com dissecação completa das estruturas do hilo hepático seguida da dissecação e reparo da veia cava inferior supra e infra-hepática (Figuras 2 e 3). Por conseguinte foi realizada hepatectomia direita ampliada para segmento IV com secção do parênquima por digitoclasia e isquemia contínua (com tempo total de 30 minutos) com ressecção parcial de veia cava, retirada de trombo tumoral (Figura 4) e ressecção da veia renal direita em monobloco com posterior nefrectomia direita mediante a incerteza de invasão do parênquima renal e da adrenal direitas. A reconstrução da veia cava foi realizada com síntese primária (anastomose cavo-caval). O histopatológico revelou adenocarcinoma colorretal metastático com invasão de veia cava, veia renal direita, glândula adrenal direita e ausência de linfonodos comprometidos (23 dissecados). No pós-operatório evoluiu com hipoproteinemia, anasarca e anemia que foram revertidas clinicamente. A doente foi submetida a duas



Figura 1 – Incisão em J ou L invertido.



Figura 2 – Isolamento e Reparo da Veia Cava (Supra + Infra-Hepática).

laparotomias no período, por síndrome compartimental abdominal com resutura da parede abdominal. Evoluiu com hérnia incisional que foi corrigida aos seis meses da hepatectomia. Com um ano de seguimento se apresentava assintomática e sem recidiva da doença.

DISCUSSÃO

A ressecção de metástases hepáticas de etiologia CR tem sido considerada o tratamento curativo padrão. Com melhor conhecimento da biologia tumoral, diversos estudos prognósticos tem apontado que alguns fatores preditores de sobrevida em longo prazo são de suma importância na escolha pelo tratamento cirúrgico. Fong e cols, em 1999 publicaram uma serie de 1001 doentes com metastases CR ressecadas no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nos Estados Unidos da América. A partir de uma análise uni e multivariada observaram cinco critérios prognósticos de importância para sobrevida em longo prazo: 1) comprometimento linfonodal do tumor primário; 2) intervalo livre de doença do diagnóstico da

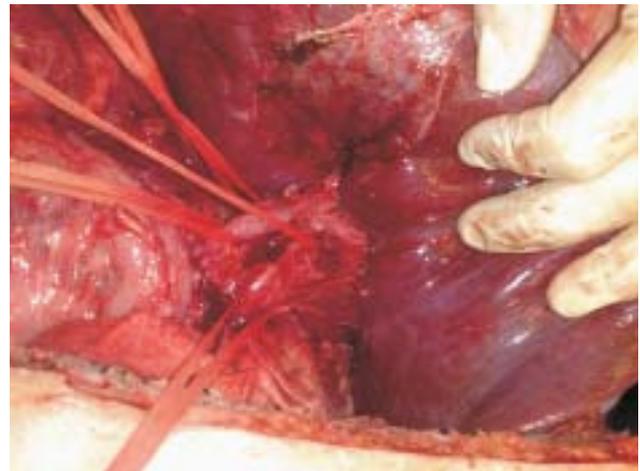


Figura 3 – Isolamento e Reparo das estruturas do hilo hepático.

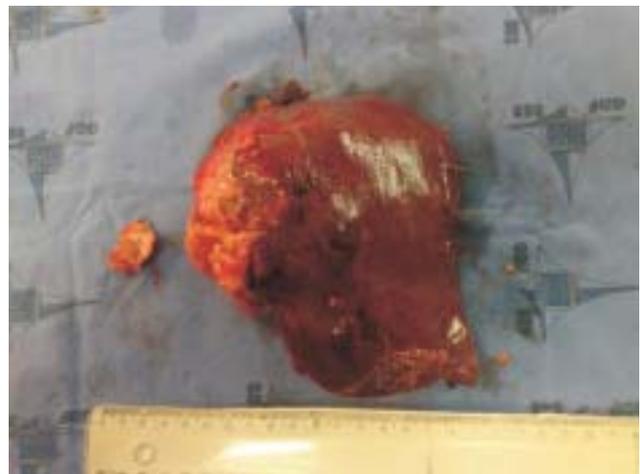


Figura 4 – Produto de Hepatectomia Direita + ressecção parcial da veia cava retro-hepática.

lesão primária e descoberta da metástase maior que 12 meses; 3) número de metástases maior que uma; 4) Tamanho da maior metástase maior que cinco centímetros; 5) nível serico de antígeno carcinoembrionario maior que 200 ng/dl. Em estudo previamente publicado em nosso meio pelo presente autor, metástase única assim como ausência de linfonodos comprometidos tanto no tumor primário quanto no hilo hepático também foram os principais fatores prognósticos de sobrevida em longo prazo a análise uni e multivariada. Paralelamente, na opinião dos autores, a linfadenectomia hilar durante a hepatectomia e de fundamental importância para melhor conhecimento do prognostico do doente e seleção para terapia adjuvante (5). Em que pese à alta probabilidade de morbidade e mortalidade em virtude da invasão de VCI, os autores optaram por essa abordagem agressiva haja vista que baseado nos critérios

prognósticos apenas o tamanho da metástase foi critério preditivo negativo.

Mesmo assim de acordo com o escore citado por Fong e cols, a chance da presente doente sobreviver cinco anos com somente um critério prognóstico negativo é de cerca de 50 %. Desta maneira uma ressecção ultra-radical em uma doente jovem com expectativa de sobrevida longa pode estar justificada (1-7).

Paralelamente, a falta de abordagens terapêuticas alternativas com resultados similares a ressecção associado ainda ao melhor conhecimento da cirurgia hepática tem impulsionado sobremaneira a ampliação das indicações das hepatectomias. A expectativa do doente submetido à quimioterapia exclusiva raramente suplanta cinco anos. Em relação ao tratamento cirúrgico das metástases CR, abordagens mais agressivas tem sido mais frequentemente admitidas como hepatectomias extremas, em dois tempos (com ou sem embolização portal) associados à ablação por radiofrequência ou quimioterapia neo-adjuvante (1-7). O melhor conhecimento das técnicas de transplante também tem ampliado o arsenal de condutas terapêuticas mais agressivas como hepatectomias com exclusão vascular hepática total, bypass veno-venoso e perfusão hipotérmica (*in situ, ante situm ou ex situ*). Estas condutas assaz invasivas têm sido baseadas na maior expectativa de vida do doente operado frente ao tratado com terapia sistêmica exclusiva encontrada na literatura, quando uma ressecção R0 é realizada em um doente com metástase hepática CR única sua chance de sobrevida em cinco anos pode chegar até 55 % (8, 9).

Embora no passado a invasão de estruturas vasculares vitais como a VCI tenha sido considerada critério de irressecabilidade, mais recentemente algumas series tem demonstrado a factibilidade de uma ressecção vascular com reconstrução em casos ultra-selecionados(8, 9).

Esta abordagem tem sido mais frequentemente realizada principalmente em virtude da popularização de técnicas mais refinadas oriundas do transplante hepático. O tipo de reconstrução mais freqüente tem sido a síntese primária como no presente caso, mas também reconstruções com pericárdio bovino ou próteses vasculares (Gorotex ou PTFE) podem ser utilizadas, mormente quando os defeitos são mais extensos. No entanto, mesmo em centros de referencia a mortalidade desse tipo de ressecção tem variado de 4,5 a 9 % e morbidade igualmente elevada de 64 %. Hemming e cols (8) descreveram uma serie de 22 pacientes com tumor hepático maligno com invasão da VCI e hepatectomia associada a ressecção da VCI. A sobrevida global desta serie em cinco anos foi de 33 % com mediana de seguimento de 26 meses. Desta casuística, vinte doentes seguiram ressecção com exclusão vascular do fígado sendo que em seis casos foi realizada reconstrução vascular primária. Azoulay e cols (9) também em casuística de 22 pacientes com tumores hepáticos malignos ressecados que envolviam a VCI observaram uma sobrevida em cinco anos de 38 %, com uma mediana de seguimento de 19 meses cerca de 11 doentes estavam vivos sendo cinco sem recidiva tumoral. Doze doentes seguiram exclusão vascular total do fígado e reconstrução primaria da VCI como no caso descrito. Estes autores concluíram que em virtude da falta de tratamentos alternativos e do prognostico ruim dos casos não ressecados esta abordagem agressiva estaria justificada.

CONCLUSÃO

A ressecção de metástase hepática com invasão da veia cava inferior e reconstrução primaria e factível de ser realizada à custa de uma alta morbidade podendo oferecer um prolongamento de sobrevida em casos ultra-selecionados (metástase única, ausência de metástase linfonodal e intervalo livre de doença longo).

ABSTRACT: Introduction: Hepatectomy has been standard treatment for metastases from colorectal origin (CR). Metastases with inferior vena cava (IVC) involvement may require combined resection of the liver and IVC. This approach may present high surgical risk, Both profuse bleeding and gas embolism are lethal intraoperative complications. **Case:** The authors present a case of single hepatic CR metastasis that was treated by means extended right hepatectomy with partial inferior vena cava resection and primary reconstruction. Patient present good postoperative course without neoplasm recurrence (one year follow-up period). **Conclusion:** Resection of VCI and combined reconstruction with hepatectomy may be satisfactorily done in selected cases. Lack of alternative treatments associated poor prognosis of untreated cases has justified this aggressive conduct. Therefore, this approach should be realized by hepatic surgery expertise team.

Key words: Colorectal neoplasm, Hepatectomy; Neoplasm metastasis; Liver neoplasm/surgery; Liver neoplasm/secondary; Survival rate.

REFERÊNCIAS

1. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies. *British Journal of Cancer* 2006; 94: 982 – 99.
2. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer : analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230 : 309-21.
3. Adam R. Tratamento das Metastases Hepaticas do Câncer Colorretal. In : Correia MM, Mello EIR, Santos CER. Eds *Cirurgia do Câncer Hepatobiliar. Primeira edicao*, Rio de Janeiro. Revinter ; 2003 : p. 139-46.
4. Choi EA, Rodgers SE, Ahmad SA, Abdalla EK. In : Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM Eds. *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 4 Th Edition*, Philadelphia : Lippincott & Wilkins ; 2006. p. 238-47.
5. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T et al. Extension of the Frontiers of Surical Indications in the Treatment of Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2000 ; 231 (4) : 487-99.
6. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Surgical Treatment of Liver Metastases. In: Blumgart LH & Fong Y Eds. *Surgery of the Liver and Biliary Tract. 3 th Edition*. Edinburgh WB Saunders 2000: p. 1475-1502.
7. Costa SRP, Horta SHC, Henriques AC, Waisberg J, Speranzini MB. Hepatectomia para o Tratamento de metástases colorretais e não-colorretais: Análise Comparativa em 30 casos operados. *Rev bras Coloproctol* 2009; 29 (2): 216-25.
8. Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Fujita S, Howard JR. Combined Resection of the Liver and Inferior Vena Cava for Hepatic Malignancy. *Ann Surg* 2004; 239 (5): 712-21.
9. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, Salloum C, Perdígao F, Sebah M, et al. Combined Liver Resection and Reconstruction of the Supra-Renal Vena Cava. *The Paul Brousse Experience. Ann Surg* 2006; 244 (1): 80-88.

Endereço para correspondência:

SERGIO RENATO PAIS COSTA

Avenida W3

Brasília - DF - Brasil

CEP: 14400-200

E-mail: srenatopaiscosta@hotmail.com

Vacina Contra o Papilomavirus Humano. O Que é Preciso Saber?

Human Papillomavirus Vaccines. What we Must Know?

SIDNEY ROBERTO NADAL, TSBCP; CARMEN RUTH MANZIONE, TSBCP

NADAL SR; MANZIONE CR. Vacina Contra o Papilomavirus Humano. O Que é Preciso Saber? *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 237-240.

RESUMO: As vacinas contra o Papilomavirus Humano (HPV) já estão disponíveis para consumo. Temos dois tipos: a bivalente, que determina imunidade contra os tipos oncogênicos 16 e 18, os mais relacionados com os carcinomas anogenitais e da orofaringe, a quadrivalente, que além desses, imuniza contra os tipos 6 e 11, que provocam as verrugas anogenitais. Estão mais indicadas para mulheres dos 10 aos 25 anos, antes do início da vida sexual ou naquelas que não tiveram contato com os tipos virais envolvidos. As vacinas não têm efeito em quem já possui lesões provocadas pelos tipos virais imunizáveis. Podem ser usadas nas imunodeprimidas por qualquer causa, naquelas que estão amamentando, mas são contra-indicadas durante a gravidez. O uso em homens, guardando as mesmas indicações, foi liberado pelo FDA (Food and Drugs Administration) norte-americano, porém ainda não pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o correspondente brasileiro. Para aqueles que já estão contaminados pelos tipos virais envolvidos, resta esperar pela vacina terapêutica que permanece em avaliação com ensaios clínicos.

Descritores: Infecções pelo Papilomavirus. Neoplasia intra-epitelial; prevenção e controle. Papilomavirus, vacina. Carcinoma de células escamosas.

Dos mais de 100 tipos de Papilomavirus humano (HPV) descritos, cerca de 40 são sexualmente transmissíveis e provocam a doença sexualmente transmissível mais frequente na atualidade. Na idade de 50 anos, 80% das mulheres terão sido contaminadas por esse vírus.¹ Entretanto, a infecção é adquirida principalmente na adolescência² e as maiores taxas de infecção aparecem nas mulheres sexualmente ativas com até 25 anos de idade.³ Enquanto a maioria das pessoas elimina a infecção em até dois anos, muitos tipos possuem alto risco de progressão para câncer,⁴ sendo o HPV identificado em mais de 99% dos carcinomas cervicais.¹ Além disso, a infecção está potencialmente associada com 90 a 93% dos carcinomas anais, 12 a 63% dos carcinomas da orofaringe, 36 a 40% dos carcinomas do pênis, 40 a 64% dos carcinomas vaginais e 40 a 51% dos carcinomas da vulva.⁵

Os tipos virais mais comuns na região anogenital são os 6 e 11, responsáveis por 90% das verrugas e os 16 e 18, relacionados aos carcinomas

e suas lesões precursoras.¹ Atualmente, não há forma efetiva para prevenção nem cura para as manifestações clínicas. A infecção só pode ser evitada pela completa abstinência sexual, enquanto que o tratamento das verrugas e das anormalidades citológicas consiste na remoção das células acometidas e no seguimento para detecção das recidivas. As vacinas profiláticas prometem reduzir a incidência da infecção pelo HPV e das suas lesões clínicas e subclínicas.³

A presença dos tipos 16 e 18 em 70 a 76% dos carcinomas cervicais, e em 63 a 95% dos carcinomas não-cervicais, ressaltam o potencial para prevenção da maioria desses tumores pela vacina profilática contra o HPV.⁵ Meta-análise sugeriu que 80% dos carcinomas anais poderiam ser evitados pela vacinação contra os tipos 16 e 18 do HPV,⁶ assim como, estudos prospectivos mostraram eficácia das vacinas bivalente e quadrivalente, contra esses mesmos tipos virais, em 60% dos vaginais, 40% dos vulvares⁷ e em quase a totalidade dos carcinomas cervicais, em mulheres com

Trabalho realizado pela Equipe Técnica de Proctologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - SP - Brasil.

Recebido em 26/08/2009

Aceito para publicação em 12/11/2009

até 26 anos de idade.⁸ A vacina quadrivalente, que inclui os tipos 6 e 11, também se revelou eficaz contra as verrugas anogenitais.⁸ Atualmente, essas vacinas estão disponíveis e podem potencialmente reduzir a incidência de todos esses carcinomas, mas apenas se aplicadas antes do início das atividades sexuais.⁸

A avaliação da sua eficácia está baseada na possibilidade de prevenir a infecção persistente e a neoplasia intra-epitelial. Os ensaios clínicos Fases I e II revelaram a segurança das vacinas e sua capacidade de produzir títulos muito elevados de anticorpos, que são baixos ou inexistentes depois da infecção natural. Os de Fases II e III confirmaram esses aspectos e mostraram eficácia de quase 100% em prevenir a infecção e a neoplasia intra-epitelial associada aos tipos oncogênicos das vacinas. Outros ensaios também comprovaram a proteção cruzada contra infecções causadas por outros tipos virais, como o 45 e o 31.⁹

Baseado nesses aspectos, a melhor estratégia será vacinar as meninas entre os 8 e os 14 anos de idade.⁹ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a vacinação de mulheres entre os 10 e os 25 anos de idade. Todavia, a vacina quadrivalente foi eficaz em mulheres entre os 24 e os 45 anos que ainda não estavam infectadas pelos vírus pelos quais foram imunizadas.¹⁰ Outros estudos clínicos mostraram sua utilidade em mulheres de até 55 anos de idade.¹¹ A taxa de novas infecções diminui com a idade e tipicamente não evoluem para neoplasia intra-epitelial de alto grau em mulheres mais velhas. Devido a isso, o potencial benefício da vacinação profilática nas idades mais avançadas é baixo.¹²

Mulheres que ficaram grávidas durante ensaio clínico de fase III não apresentaram efeitos negativos ao feto ou à gestação. Os estudos em animais não mostraram efeitos deletérios. Mesmo assim, devido não haver estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, a vacinação contra o HPV não é recomendada durante a gestação.¹³

Em trabalho experimental, as ratas vacinadas durante a gestação e a lactação não apresentaram efeitos colaterais ou deletérios para as crias.¹⁴ Ensaios clínicos não mostraram eventos colaterais em lactentes cujas mães receberam vacina quadrivalente ou placebo

que pudessem ser atribuídos às substâncias do experimento.¹⁵ Mulheres que estão amamentando podem ser vacinadas.¹⁵

Não há contra-indicação para as vacinas em imunodeprimidos. Entretanto, é ainda desconhecida, e vem sendo estudada, sob qual circunstância específica de imunodepressão, a imunogenicidade da vacina poderia ser afetada.¹⁶

As vacinas usam partículas semelhantes às virais (VLP = virus-like particles) para gerar anticorpos neutralizantes contra a L1, a maior proteína do capsídeo viral.¹⁷ Entretanto, não possuem efeito terapêutico contra as infecções HPV pré-existentes e lesões HPV induzidas.^{17,18} Para tal, vacinas terapêuticas vêm sendo desenvolvidas, com objetivo de estimular a imunidade celular contra as células infectadas.¹⁸ As vacinas profiláticas podem evitar apenas as infecções pelos tipos de HPV pelos quais as pessoas imunizadas não foram contaminadas,¹⁹ mesmo que tenham história pregressa ou atual de lesões induzidas pelo HPV.

Os ensaios clínicos já mostraram evidência suficiente para que as vacinas contra o HPV sejam aplicadas.^{1,20} O FDA (Food and Drugs Administration), órgão norte-americano que regula, entre outras coisas, os medicamentos daquele país, liberou sua aplicação em homens entre 9 e 26 anos, desde que ainda não tenham iniciado sua vida sexual ou tido contato com os tipos virais envolvidos na imunização, desde outubro de 2009.²¹

A vacina terapêutica quadrivalente é aplicada com injeção intramuscular, em três doses, sendo a segunda e a terceira, 2 e 6 meses após a primeira. A bivalente, da mesma forma, porém um e seis meses depois da dose inicial. Quanto ao tempo de imunização conferido pela vacina, podemos afirmar que o ensaio clínico com seguimento mais longo com a quadrivalente está atualmente em 60 meses e os testes sorológicos demonstram que a imunização persiste. Esse estudo terá a duração de 14 anos.¹⁵ Por enquanto, não se sabe em quanto tempo, após as três doses iniciais, haverá necessidade de reforço ou nova vacinação.¹⁵ É importante ressaltar que a vacinação contra o HPV não substitui o rastreamento de rotina para o câncer cervical, como atualmente é recomendado.¹⁵

ABSTRACT: Vaccines against human papillomavirus (HPV) are already available for use. There are two of them: bivalent, that provokes immunity against oncogenic types 16 and 18, the most involved in anogenital and oropharyngeal carcinomas, and the quadrivalent, that includes these types and the non-oncogenic types 6 and 11, responsible for most of anogenital warts. They are indicated for women from 10 to 25 years old, before sexual life beginning or to those that did not have been infected with HPV types of the vaccines. These vaccines have no therapeutic effects against pre-existing HPV infections and HPV-associated lesions. They can be used in immunosuppressed persons, in those who are breast feeding, but are contra-indicated during pregnancy. Their use in males, with the same indications, is already approved by the north-american FDA (Food and Drugs Administration), but not yet by ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), the correspondent Brazilian governmental agency. For those infected by vaccines enrolled viral types, therapeutic vaccines, nowadays in test in several controlled trials, remain a hope for a future effective treatment.

Key words: Papillomavirus infections. Intra-epithelial neoplasia; prevention and control. Papillomavirus, vaccine. Carcinoma, squamous cell.

REFERÊNCIAS

1. Broomall EM, Reynolds SM, Jacobson RM. Epidemiology, clinical manifestations, and recent advances in vaccination against human papillomavirus. *Postgrad Med.* 2010; 122(2):121-9.
2. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health.* 2008;43(4 Suppl):S5-25, S25.e1-41.
3. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006;2006 Suppl:40470.
4. Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(6):347-56.
5. Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health.* 2010;46(4 Suppl):S20-6.
6. Abbas A, Yang G, Fakih M. Management of anal cancer in 2010. Part 1: Overview, screening, and diagnosis. *Oncology (Williston Park).* 2010;24(4):364-9.
7. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(7):1626-36.
8. Franceschi S, De Vuyst H. Human papillomavirus vaccines and anal carcinoma. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009;4(1):57-63.
9. Bayas JM, Costas L, Muñoz A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects. *Gynecol Oncol.* 2008;110(3 Suppl 2):S11-4.
10. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;373(9679):1949-57.
11. Castellsagué X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol.* 2009;115(3 Suppl):S15-23.
12. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(5):315-24.
13. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1179-88.
14. Wise LD, Wolf JJ, Kaplanski CV, Pauley CJ, Ledwith BJ. Lack of effects on fertility and developmental toxicity of a quadrivalent HPV vaccine in Sprague-Dawley rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2008;83(6):561-72.
15. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-2):1-24.
16. Torné A, Alonso I, Puig-Tintoré LM, Pahisa J. Clinical role of cervical cancer vaccination: when and whom to vaccinate? *Gynecol Oncol.* 2008;110(3 Suppl 2):S15-6.
17. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(4):421-39.
18. Lin K, Doolan K, Hung CF, Wu TC. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc.* 2010;109(1):4-24.
19. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(7):1166-76.

20. Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health.* 2009;44(1):33-40.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):630-2.

Endereço para correspondência:

SIDNEY ROBERTO NADAL
Rua Mateus Grou, 130
São Paulo – SP
05415-040
Fone/Fax: (11) 3082-4942
E-mail: srnadal@terra.com.br

Hemorragia Maciça do Intestino Grosso. O Que Está ao Nosso Alcance?

Massive Large Bowel Bleeding. What is Within our Reach?

JÚLIO CÉSAR M SANTOS JR., TSBCEP

Departamento de Cirurgia – seção de Coloproctologia – Hospital Maternidade Frei Galvão de Guaratinguetá, SP

SANTOS JR JCM. Hemorragia Maciça do Intestino Grosso. O Que Está ao Nosso Alcance? *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 241-248.

RESUMO: A forma de avaliar e lidar com a hemorragia aguda digestiva baixa tem sido modificado com os recentes desenvolvimentos de novas técnicas e aparelhos. O nosso objetivo, por esse manuscrito, é demonstrar com simplicidade uma forma de condução dos pacientes com hemorragia digestiva baixa aguda, sobretudo para os sangramentos que parecem mais graves, principalmente quando nos faltam os recursos das avançadas tecnologias atuais. Doenças localizadas no intestino grosso respondem por ¼ dos casos de hemorragias digestivas que são motivos para admissão hospitalar e têm como principais agentes etiológicos os divertículos, na moléstia diverticular, e as alterações vasculares, nas angiodisplasias. Na grande maioria das vezes o sangramento que pode parecer abundante cessa espontaneamente. Os distúrbios circulatórios graves não são comuns e os sinais mais frequentes são a queda do valor da hemoglobina observada na metade dos pacientes, e algumas alterações hemodinâmicas como a variação pressórica postural que pode ser vista em até 30% dos casos; a síncope em 10% e alguma forma de colapso circulatório, em 9%. Contudo, a faixa etária em que ocorre, as condições da senilidade, as doenças eventualmente associadas e a falta de recursos materiais e humanos para lidar com esse tipo de problema são os motivos que mais causam preocupação. A abordagem clínica simples com uma história bem elaborada; o exame físico com atenção e objetividade, a inclusão do exame proctológico, a obrigatória disponibilidade de aparelho para a coloscopia e os conhecimentos básicos sobre o evento formam o conjunto necessário e, na maioria das vezes, suficiente para o correto desempenho profissional na elaboração dos cuidados que devem ser dados a esses pacientes.

Descritores: Hemorragia digestiva, hemorragia intestinal, diagnóstico, coloscopia, tratamento.

INTRODUÇÃO

No “*Leading Articles*” do “*British Journal of Medicine*”, de abril de 1980¹, foi dedicado um texto sobre a hemorragia intestinal maciça de origem cólica (hemorragia digestiva baixa aguda – HDBA), no qual se pode ler: “A hemorragia maciça do intestino grosso, no paciente idoso, excluía a causa hemorroidária, até que se pudesse provar ao contrário, estava relacionada à doença diverticular e à diverticulite². Isso foi classicamente ensinado quando o assunto era sangramento digestivo”.

Na década de cinquenta, no século passado, na tentativa de demonstrar a relação de causa, Noer³

desenhou a árvore arteriovenosa que irriga o cólon, com injeção de látex, para destacar uma impressionante concentração de vasos sanguíneos nos locais da herniação da mucosa pela parede muscular do intestino ao formar os divertículos, supondo, então, que a inflamação ou ulceração na região pudessem envolver estes vasos e causar o sangramento. Contudo, nas observações clínicas, essa associação – diverticulite e hemorragia intestinal - raramente era vista. Pertinente à explicação do sangramento associado aos divertículos conjecturo-se, posteriormente, à favor da aterosclerose e, nesse caso, à ruptura de vasos ateroscleróticos. Essa ilação foi feita pelo fato de que a maioria dos pacientes com sangramento intestinal copioso tinha doença

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia - Seção de Coloproctologia - Hospital Maternidade Frei Galvão de Guaratinguetá, SP - Brasil.

Recebido em 06/04/2010

Aceito para publicação em 17/06/2010

aterosclerótica⁴ e pela observação de que os pacientes com sangramento relacionado à doença diverticular, se não a maioria deles, têm idade acima de 74 anos e 50% tem divertículos em todos os cólons⁵. Outro destaque observado naquele artigo¹ foi que o sangramento, em geral, cessava espontaneamente, em mais de 80% das vezes, fato que, aliado à dificuldade cirúrgica, quase impossível, de localizar o sítio da hemorragia, orientava a conduta expectante, com suporte clínico necessário para manter a homeostase. Destaque de interesse foi também dispensado à causa vascular de sangramento – no caso a angiodisplasia – com ênfase aos relatos históricos de que os pacientes operados - colectomias parciais dirigidas para os segmentos cólicos com maior abundância de divertículos - continuavam com sangramento cuja fonte estava localizada no cólon direito, segmento onde mais frequentemente se encontra a lesão vascular angiodisplásica. Esse fato, antes da demonstração da lesão vascular, deu margem para a interpretação de que na vigência de hemorragia intestinal, em pacientes com diverticulose, o divertículo cruento deveria estar localizado no cólon direito.

DEFINIÇÃO E SINONÍMIA

A hemorragia do intestino grosso tem apresentação clínica variada que vai de episódios recorrentes, mais ou menos expressivos até a hemorragia maciça que eventualmente pode envolver alterações hemodinâmicas significativas. Contudo, em mais de 80% dos casos, tem a peculiaridade da autolimitação, isto é, cessa espontaneamente⁶.

O sangramento cólico ou retal maciço é definido como a hemorragia que é ameaça para a vida e que exige reposição volêmica de 5 ou mais unidades de sangue na forma de concentrado de hemácias, o que significa, mais ou menos, um volume de 1200-1500 ml. Essas apresentações são alarmantes, principalmente porque o sangramento profuso pode ter origem em qualquer ponto imediatamente abaixo do ângulo de Treitz e simular o sangramento retal ou cólico, mas, também, porque o efeito catártico do sangue aumenta significativamente o volume evacuado que muitas vezes é precipitadamente interpretado com a quantidade real de sangue vazado.

Os conhecimentos dos fatos envolvidos na hemorragia cólica maciça, acumulados ao longo de muitos anos, a observação do comportamento do evento e, sobretudo, o advento de recursos técnicos da

arteriografia seletiva e da medicina nuclear, com uso de marcadores aplicáveis ao diagnóstico de localização do ponto de sangramento no intestino grosso, ensejaram mudanças consideráveis na maneira de abordar e tratar esses pacientes⁷, mas foi o aparecimento dos endoscópios flexíveis e das coloscopias de emergências, subsidiadas por forma excelente de preparo rápido dos cólons, que provocaram as mais recentes mudanças no diagnóstico e na terapia das causas das hemorragias cólicas⁸⁻¹⁰.

Os termos clínicos de definição do sangramento intestinal baixo de uso mais comum incluem os seguintes sinônimos: a. hemorragia gastrintestinal baixa¹¹; b. hemorragia intestinal baixa^{12,13}; c. hemorragia retal^{14,15} e, d. hemorragia cólica^{16,17}.

Parece-nos, no entanto, que o termo mais apropriado e que não antecipa de forma precipitada o sítio do sangramento seria a “hemorragia digestiva baixa¹⁸⁻¹⁹”, para diferenciar de “hemorragia digestiva alta”(HDA), assim porque, independente do “alta” ou “baixa”, em se tratando de sangramento do trato digestório, em 80% dos pacientes o sangue passa pelo reto¹². A hemorragia digestiva será considerada alta com a identificação do sítio da hemorragia, acima do ângulo de Treitz e “baixa” quando identificado depois do ângulo de Treitz até o ânus.

Incidência

Se considerarmos as hemorragias digestivas nas suas variadas formas de expressão clínica, a HDBA, foco do nosso interesse, com incidência anual de até 30 casos por 100000 habitantes^{11,20}, é bem menos frequente que a hemorragia digestiva alta, com até 200/100000 por ano^{21,22}. Na população internada por causa da hemorragia não definida como alta ou baixa, um terço dos pacientes terá como local de origem de seu sangramento no cólon²³. A HDBA é mais frequente no homem do que na mulher e aumenta de maneira significativa, em ambos os sexos, em relação à faixa etária considerada. Acima dos 80 anos, a incidência da hemorragia digestiva baixa é 200 vezes maior que a observada na terceira década da vida¹¹, o que reforça sua associação com a doença diverticular e com a angiodisplasia.

Avaliação inicial - Manifestação clínica

O sangramento intestinal, na dependência do maior ou menor fluxo de extravasamento, independente de ser maciço, pode ser alarmante para o paciente,

em geral um idoso com mais de 70 anos, com evacuações incoercíveis; para os familiares e, às vezes, para o médico que testemunha o evento. Ocorre que o sangue na luz intestinal tem efeito catártico e, ao sangue perdido, somam-se as fezes e água proporcionando um apreciável volume de evacuado. Em geral, o número e volume da evacuação são tomados, às vezes de maneira precipitada, como parâmetros para iniciar a classificação da gravidade da hemorragia. Essa varia de média a moderada, sem comprometimento hemodinâmico significativo, até a que, julgada como maciça, antes de qualquer exame requer uma decisão para uma pronta intervenção cirúrgica ou para qualquer outro procedimento de reanimação e sustentação da vida¹². Contudo, essa última situação, em se tratando de HDBA, é considerada incomum, se não muito rara²⁴. Por outro lado, o que se tem de avaliação dos pacientes com HDBA varia de instituição para instituição, com limitações que acabam interferindo com as estratégias de tratamento por serem estabelecidas, provavelmente por causa da natureza dinâmica do sangramento grave²⁵. A despeito disso, o aspecto fundamental está em buscar, no início da avaliação, a melhor forma de classificar o evento baseando-se na gravidade da hemorragia. Não há, no entanto, estudos controlados com compilação de dados que possam ser, rotineiramente, usados com parâmetros preditivos do curso da hemorragia e de sua gravidade.

Assim, vários fatores devem ser considerados para planejar o diagnóstico topográfico e o tratamento. Alguns são globais e refletem o que mais se vê na literatura médica pertinente. Por exemplo, 80% dos pacientes, ao se serem atendidos no departamento de urgências/emergências do hospital, apresentam-se com queda nos parâmetros hematimétricos (valor da hemoglobina) ou com alguma forma de disfunção hemodinâmica (taquicardia) - isso corresponde a 50% desse grupo de pacientes; os outros 30% têm somente alteração dinâmicas ortostática. Essas observações são de um estudo prospectivo com 107 pacientes que apresentavam sangramento intestinal considerado significativo, mas que foram preparados para exame coloscópico²⁶. Entre os outros 20%; a metade tinha colapso circulatório e a outra metade, síncope²⁰.

Em geral, o curso da HDBA é diferente da hemorragia digestiva alta (HDA). A favor disso, observou-se, num estudo do Colégio Americano de Gastrenterologia feito entre seus afiliados, que os pacientes com hemorragia digestiva baixa aguda (HDBA)

tinham menos probabilidade (19%) de se apresentarem com choque ou com distúrbios dinâmicos ortostáticos do que aqueles com hemorragia digestiva alta (36%)¹². Isso refletiu no requerimento de reposição sanguínea que ocorreu em 64% das vezes na HDA contra 35% na HDBA ($p < 0,00001$)²⁷. Por outro lado, é reconhecido e difundido que o sangramento nos pacientes com HDBA, cujo quadro inicial pode parecer desproporcionalmente grave, cessa espontaneamente em 80 a 85% das vezes^{28,29}.

Considerando esses fatos, juntam-se à história clínica, o exame físico e os dados auxiliares para melhor estimativa do sangramento, inclusive de sua localização e etiologia.

A história atual deve ser meticulosamente explorada sem desprezar aspectos pregressos salientando-se elementos da função intestinal e eventual tratamento de doenças afetas à órgãos regionais, quer da pelve masculina, quer da pelve feminina, principalmente sobre a eventualidade de aplicação de radiação ionizante. Os hábitos e vícios e as doenças ocasionais decorrentes (por exemplo, a hepatopatia alcoólica), mesmo que sejam causas raras de HDBA devem ser consideradas como possibilidades para diagnóstico diferencial³⁰. A incidência de dor abdominal seguida de diarreia e um precedente episódio de choque e posterior hemorragia são dados valiosos que podem sugerir a colite isquêmica^{12,31-32}. A existência de doenças renais crônicas e os consequentes suportes funcionais aos rins devem ser inquiridos, mormente com o interesse voltado para a hemodiálise. Medicamentos habitualmente ingeridas devem ser pesquisadas - principalmente os antiinflamatórios não esteróides - pois são sugestivas de provocarem, também, HDBA^{33,34}. Nos pacientes jovens a história de trauma deve, obrigatoriamente, ser pesquisada; não se dispensa nessa faixa etária ou em outras, sem especificação, a possibilidade de úlcera retal por lesão factícia.

Ainda que controverso^{12,25}, é inequívoca a importância da caracterização do sangramento bem como dos sintomas gerais que podem anteceder e acompanhar a hemorragia, tais como: mal estar geral, sede, fraqueza, tontura, dispnéia, dor torácica, palpitação, taquicardia, distúrbios hemodinâmicos ortostáticos e síncope porque são sensações que podem ser percebidas antes, durante ou imediatamente depois da passagem de sangue pelo reto e têm relação com a maior ou menor perda de sangue, num definido espaço de tempo.

As características do conteúdo intestinal evacuado devem ser analisadas. Consistência, cheiro e cor das fezes e sua relação com o sangue expelido, bem como a cor do sangue no momento da defecação.

O sangue que escorre de fonte localizada no reto ou proveniente das hemorróidas é vermelho rutilante e se acompanhado de fezes essas têm o aspecto habitual e semelhante às exoneradas em qualquer outra evacuação do mesmo paciente. Se houver coágulos eles serão recentes, portanto de cor vermelha viva. Sangue proveniente de fontes mais altas, nas hemorragias copiosas, pode ser vermelho vivo, mas vem com fezes fragmentadas, pastosas ou diarreicas ou quase ausentes, nas evacuações subsequentes. Nas HDA que podem provocar passagem de sangue vivo pelo reto, eventos relativamente raros (1,8%), a mistura é bem diferente da que se observa nas HDBA de origem cólica. Todavia, esse aspecto não pode ser usado para estabelecer diferenças entre HDA e a HDBA, quando esta última tem seu foco de origem em um ponto de sangramento ocorrido logo abaixo do ligamento de Treitz. Para essas circunstâncias, que são raras, além da observação do choque volêmico, invariavelmente presente, impõem-se outras medidas investigativas inclusive as que são usadas para o diagnóstico de HDA. De qualquer modo, as características do sangue evacuado, apesar do valor relativo quando descritas pelo paciente, devem ser sempre consideradas, quando testemunhadas pelo médico, sem a necessidade do auxílio um cartão para comparação com cinco faixas vermelhas, em diferentes tonalidades, como já foi proposto³⁵. O sangue de vermelho mais escuro e misturado com as fezes, às vezes avinhado, vem de parte mais proximal do intestino grosso. Se o sangramento for lento, descaracterizando a hemorragia maciça, o vermelho mais escuro pode ser visto mesmo quando o ponto de sangramento se localizar no cólon esquerdo ou mesmo na sigmóide. Essa alteração de cor está relacionado com o maior tempo em que o sangue permanece na luz intestinal. O sangue que jorra de lesão situadas no ceco e cólon ascendente tende a fazer parte do bolo fecal. Só não estará constituindo o bolo fecal na ocasião em que o sangramento é abundante; nesse caso, o sangue estará bem misturado com as fezes e essas serão pastosas ou líquidas.

O exame proctológico é indispensável, não só por sua simplicidade e fácil execução, como por fornecer informações importantes a respeito de lesões do canal anal, do reto distal e do reto médio³⁶. Não se

deve perder tempo ou insistir com a retossigmoidoscopia flexível, já que o cólon deve ser examinado por inteiro e, para isso, usa-se o coloscópio, com as possibilidades do diagnóstico e do tratamento.

DIAGNÓSTICO

A HDBA significa, a princípio, risco de morte para o paciente e pode apresentar de tal modo que dispensa o diagnóstico topográfico do fator causal e impõe a operação cirúrgica em que a colectomia total é a eventual conduta drástica e dramática, mais por perigosa do que por difícil, acompanhada de índice de morbidade e mortalidade elevados, variando de 5 a 37%^{12,13,37-38}.

O ideal, nesses casos, é o suporte hemodinâmico intensivo, a estabilização do paciente e a investigação com o propósito da determinação do ponto de sangramento. Se houver disponibilidade técnica, o método investigativo aconselhável é angiografia que, bem sucedida, determinará o local do sangramento. Nessa circunstância, a abordagem cirúrgica com ressecção intestinal limitada tem resultados mais seguros com mortalidade, ainda que variável, abaixo de 10% contra os 37% das colectomias às cegas^{37,39-40}. Na impossibilidade do emprego da angiografia, por falta da disponibilidade material, a coloscopia é procedimento de escolha e possível mesmo na vigência do sangramento ativo^{8,9,25}, principalmente quando de dispõe de aparelho adequado – com dois canais amplos, tipo CFLB3R, da Olympus[®], que permite a adequada limpeza dos cólons à medida que se faz o exame.

Num período de 8 anos (1978-1986) examinamos 34 pacientes, via coloscopia (coloscópio Olympus CFLB-3R), sem sedação, logo após a internação por hemorragia intestinal maciça⁸. Cinquenta por cento deles tinham fontes observáveis de sangramento ativo e a lesão era a angiodisplasia, associada ou não com outras doenças presente ou passada (1 paciente operado de câncer do cólon, 1 paciente com megacólon chagásico, 1 paciente com pólipos e 3 com doença diverticular). Todas as lesões angiodisplásicas foram fulguradas.

Os outros 17 pacientes (50%) não tinham angiodisplasia, mas apresentavam doenças cólicas que foram consideradas como fonte possível do sangramento (10 pacientes (59%) tinham doença diverticular – em nenhum deles pode ser evidenciado o local do sangramento; 3 pacientes com úlceras intestinais – uma

retal e duas ileais - ambas com sangramento ativo - 2 pacientes “normais”; 1 paciente com câncer de cólon ascendente - sem sangramento - e 1 paciente com pólipos - sem sangramento). Os dois pacientes com úlceras ileais foram operados para excisão segmentar do íleo e os outros receberam tratamento clínico com transfusão de hemácias, quando necessário. Nos 34 pacientes examinados, em 5 os exames foram durante o sangramento copioso (a lesão identificada foi a angiodisplasia), 2 tinham sido submetidos a exame angiográfico (tinham úlceras ileais); todos, menos 5, foram examinados, após reposição volêmica e preparo intestinal rápido com manitol a 10%, ingerido 4 horas antes do exame.

Nesses 34 pacientes com hemorragia intestinal maciça, independente da angiodisplasia, 13(36%) tinham doença diverticular - em nenhum deles pode ser encontrado, relacionado ao divertículo, o sítio do sangramento. Entre os 17 pacientes que não tinham doença angiodisplásica, 10 (59%) tinham doença diverticular, mas a doença foi apenas, por presunção, considerada a fonte do sangramento⁸.

O uso do coloscópio apropriado, a habilidade no seu manuseio e o alcance universal do método fez com que o exame endoscópico, assim como ocorreu com a hemorragia digestiva alta, se tornasse o principal método diagnóstico e terapêutico nas hemorragias digestivas baixas.

Jensen e col.^{9,10} preconizando o exame coloscópico, em caráter de urgência, no sangramento maciço do intestino grosso, puderam, em pelo menos 1/5 de seus pacientes, definir o sangramento com decorrente da doença diverticular.

Ao longo da nossa experiência - desde a década de 70, no século passado, até os dias atuais, com a abordagem coloscópica do paciente com hemorragia intestinal maciça, na vigência da atividade hemorrágica, fomos capazes de identificar, só em dois pacientes, o divertículo sangrando. Num deles, o exame foi feito três horas após admissão do paciente, tempo que foi esperado após o término da ingestão de 1 litro de solução de manitol a 10%. O intestino grosso estava suficientemente limpo para exame adequado; a alteração presente era a doença diverticular e, na retirada do aparelho, no terço médio do cólon transversal fomos surpreendidos por um divertículo reiniciando o sangramento. Até então, havíamos ficado com a questão: “é de fato divertículo, na doença diverticular, o sítio das hemorragias intestinais copiosas?” De fato é,

pelo menos parece que é, mas o exame coloscópico não é o melhor procedimento para a identificação do local exato de sangramento, quando se trata de doença diverticular, quando se busca sinais indiretos de localização do ponto de origem e deve ser feito cessada a hemorragia, com preparo adequado e, nesses casos, o intuito do examinador deve ser, também, o de detectar outros sítios de sangramentos - neoplásicos ou não - e, eventualmente constatar que o paciente tem a doença diverticular. Coágulos, recentes ou não, dentro dos divertículos não servem com sinal. Todos os pacientes que examinamos na vigência do sangramento, pelo coloscópio, tinham seus divertículos, se não com fezes, repletos de coágulos sanguíneos e nunca pudemos escolher, dentre um deles, qual havia sangrado. Noutro paciente, o achado foi de um divertículo isolado visto imediatamente depois da curvatura do ângulo esplênico, entrando no 1/3 distal do cólon, região de onde podia visualizar compressão extrínseca do cólon da parede ântero-superior do transversal, logo depois diagnosticado como um grande cisto hemorrágico de pâncreas fistulizado para o cólon³².

Assim, o exame endoscópico - seja para a hemorragia digestiva alta, seja para a hemorragia digestiva baixa - deve fazer parte do arsenal investigativo e, eventualmente, terapêutico, tendo o examinador a idéia das diferenças que surgirão, nessas eventualidades, inerentes aos sítios anatômicos examinados. Desse modo, é muito mais comum esperar a identificação da fonte de sangramento na hemorragia alta e mais fácil o seu tratamento, do que encontrar o local que sangra na hemorragia digestiva baixa.

A facilidade com a coloscopia, procedimento com maior oferta nos dias atuais, pode ser obtida se o exame for feito o mais precoce possível depois da internação do paciente, com a reanimação, sem o preparo intestinal mecânico⁸ ou, se for oportuno, com preparo intestinal^{10,50,51}.

A coloscopia, na vigência do sangramento, exige um aparelho apropriado, grosso, de dois canais largos - um para aspiração e outro para terapêutica. Apesar disso, nas hemorragias maciças do intestino grosso, pelo menos entre nós, quando a necessidade de investigação excede a disponibilidade de técnica da maioria dos nossos hospitais, e, principalmente, quando o objetivo é determinar o local do sangramento, o procedimento técnico de escolha deve ser a coloscopia, com a ciência de que o que se define como hemorragia intestinal baixa não tem como causa só as lesões cólicas; não se

encontram, portanto, sempre num segmento de fácil acesso. Portanto, para a grande maioria dos que estão em contato com os pacientes com sangramento retal profuso a recomendação é, se houver motivos clínicos, iniciar a investigação com a endoscopia digestiva alta, passando para o exame coloscópico, se possível na vigência do sangramento, ou imediatamente após a estabilização do paciente e, nesse caso, de um preparo intestinal rápido⁵¹.

As hemorragias digestivas baixas – a partir do ângulo de Treitz - respondem por 20% de todos os sangramentos gastrintestinais – tem incidência anual de até 30 casos por 100.000 pessoas, com a facilidade de que o local de sangramento estão mais comumente localizados nos cólons. É causa frequente de admissão hospitalar, com mortalidade referida entre 10-20%, cuja variação está na dependência da idade (>60 anos), doenças associadas e gravidade do sangramento (paciente necessitando mais de 5 unidades concentrado de hemácias).

O espectro clínico de apresentação da HDBA é amplo, variando desde episódios recorrentes e pouco expressivos de hematoquezia até hemorragias maciças e choque hemodinâmico. Na maior parte das ve-

zes o sangramento é autolimitado. A abordagem inicial dos casos graves é direcionada para garantir a estabilidade hemodinâmica, dentro dos mesmos princípios do tratamento da HDA⁶.

Concluindo, dados recentes de estudo prospectivos e casualizados, sugerem que a evolução e as consequências para pacientes com hemorragia intestinal significativa são semelhantes se eles forem submetidos ao exame coloscópico em caráter de urgência ou expectante. Nesse último caso, os autores seguem um algoritmo em que há, precedendo a coloscopia, exames de rastreamento de hemácias marcadas com tecnécio ou a angiografia visceral. Assim, o exame endoscópico é eletivo e precedido de preparo. Exceto para o diagnóstico, não houve nenhuma vantagem de um esquema de abordagem de urgência com a coloscopia ou expectante – usando métodos radiográficos intervencionistas – com o emprego de cintilografia no rastreamento de hemácias marcadas com tecnécio-99 ou com a angiografia visceral seletiva. Os autores terminam sugerindo que a escolha dos métodos deverá ser fundamentada na experiência local e na disponibilidade de material⁵¹.

ABSTRACT: The evaluation and management of the acute lower digestive hemorrhage has been modified with the recent development of new techniques and devices. The aim of this manuscript was to demonstrate with simplicity how to treat the patients with acute lower intestinal hemorrhage. Diseases of the large bowel account for the ¼ of the cases of digestive hemorrhages on the hospital admission and have as main etiological agents the diverticula, in the diverticular disease, and small vascular malformation, in the angiodysplasias. Sometime, it can be seen as a life-threatening condition, however, most of the times, the hemorrhage stops spontaneously. The serious circulatory disturbances are not common; the most frequent signs are the decrease in hemoglobin occurring on about one half of patients and some form of circulatory disturbance as orthostatic changes in 30%; as syncope in 10% and as cardiovascular collapse in 9%. However, the age group, the conditions of the senility, the eventually associated diseases and the lack of material and human resources to handle with that kind of problem are the reasons for concern. The simple clinical approach with a well elaborated history; the physical examination released with attention and objectivity, the inclusion of the proctologic exam, the obligatory readiness for an endoscope for colonoscopy, the basic knowledge on the event are necessary and, in most of the times, enough for the good professional acting in the elaboration of the cares that it should be given to those patient ones.

Key words: Acute lower intestinal bleeding, clinical presentation, management, colonoscopy.

REFERÊNCIAS

1. Leading Articles. Massive bleeding from large bowel. Br J Med 1980; 280(6212):425-26.
2. Fraenkel GJ. Rectal bleeding and diverticulitis. Br J Surg 1954; 41:463-65.
3. Noer RJ. Haemorrhage as a complication of diverticulitis. Ann Surg 1955; 141:674-83.
4. Sorger K, Wacks MR. Exsanguinating arterial bleeding associated with diverticulating disease of the colon. Arch Surg 1971; 102:9-13.
5. Behringer GE, Albright NL. Diverticular disease of the colon. A frequent cause of massive rectal bleeding. Am J Surg 1973; 125:419-23.
6. Santiago Mendes G, Dani R. Projetos Diretrizes da AMB e CFM: Hemorragias Digestivas. http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/057.pdf; Federação Brasileira Gastroenterologia, 2002.

7. Gordon PH. Principles and practice for colon, rectum and anus. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007.
8. Santos JCM, Aprilli F, Guimaraes AS, Rocha JJ. Angiodysplasia of the colon: endoscopic diagnosis and treatment. *Br J Surg* 1988; 75:256-8.
9. Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 1988; 95:1569-74.
10. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TO. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342:78-82.
11. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:419-24.
12. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding. Part I: clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:606-17.
13. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding. Part II: etiology, therapy, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:228-38.
14. Nomura S, Kawahara M, Yamasaki K, et al. Massive rectal bleeding from a Dieulafoy lesion in the rectum: successful endoscopic clipping. *Endoscopy* 2002; 34:237.
15. Wahlgren CM, Wahlberg E. Rectal bleeding caused by rupture of an aneurysm of the iliac artery into the rectum. *Eur J Surg* 2002; 168:59-60.
16. Kudo S, Nakaya I, Yahata M, Soma J. [Massive colonic bleeding and crescentic glomerulonephritis in an elderly man with Henoch-Schonlein purpura]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2009; 51:891-6.
17. Syed MI, Shaikh A. Accurate localization of life threatening colonic hemorrhage during nuclear medicine bleeding scan as an aid to selective angiography. *World J Emerg Surg* 2009; 4:20.
18. Fischman M. Massive Lower Digestive Hemorrhages (Various Clinical Aspects). *Rev Bras Gastroenterol* 1963; 15:185-94.
19. Raoul JL. Massive lower digestive hemorrhages. Diagnostic and therapeutic approach. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19(5 Pt 2):B41-6.
20. Ortiz V, Nicolas D, Nos P, Berenguer J. Severe lower digestive hemorrhage in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22:18-21.
21. Perez-Roldan F, Villafanez-Garcia MC, Gonzalez-Carro P, et al. Massive lower digestive bleeding caused by jejunal aneurysm. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:338-9; discussion 339.
22. Bramley PN, Masson JW, McKnight G, et al. The role of an open-access bleeding unit in the management of colonic haemorrhage. A 2-year prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:764-9.
23. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:206-10.
24. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, et al. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ* 1997; 315(7107):510-4.
25. Kollef MH, O'Brien JD, Zuckerman GR, Shannon W. BLEED: a classification tool to predict outcomes in patients with acute upper and lower gastrointestinal hemorrhage. *Crit Care Med* 1997; 25:1125-32.
26. Jensen DM, Machicado GA. Colonoscopy for diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. Routine outcomes and cost analysis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7:477-98.
27. Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1281-98.
28. Richter JM, Christensen MR, Kaplan LM, Nishioka NS. Effectiveness of current technology in the diagnosis and management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995; 41:93-8.
29. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, Foutch PG. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:924-8.
30. Kester RR, Welch JP, Sziklas JP. The 99mTc-labeled RBC scan. A diagnostic method for lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:47-52.
31. Suzman MS, Talmor M, Jennis R, et al. Accurate localization and surgical management of active lower gastrointestinal hemorrhage with technetium-labeled erythrocyte scintigraphy. *Ann Surg* 1996; 224:29-36.
32. Santos JCM, Feres O, Rocha JJ, Aracava MM. Massive lower gastrointestinal hemorrhage caused by pseudocyst of the pancreas ruptured into the colon. Report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:75-7.
33. Kaiserling E, Krober S. Massive intestinal hemorrhage associated with intestinal amyloidosis. An investigation of underlying pathologic processes. *Gen Diagn Pathol* 1995; 141:147-54.
34. Santos JCM. Colite Isquêmica. *Rev Bras Coloproctol* 1998; 18:109-115.
35. Sreenarasimhaiah J. Diagnosis and management of ischemic colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7:421-6.
36. Huguier M, Barrier A, Boelle PY, et al. Ischemic colitis. *Am J Surg* 2006; 192:679-84.
37. Blanco-Diaz J, Rodriguez-Hermosa JJ, Pujadas de Palol M, et al. [Ischemic colitis: two forms of clinical presentation and outcome]. *Cir Esp* 2006; 79:245-9.
38. Schwake L, Schlenker T, Schwake S, et al. Ulcers of the colon in association with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)—a rare cause of gastrointestinal bleeding? Report of 3 cases. *Z Gastroenterol* 2000; 38:957-61.
39. Yong D, Grieve P, Keating J. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect the outcome of patients admitted to hospital with lower gastrointestinal bleeding? *N Z Med J* 2003; 116(1178):U517.

40. Zuckerman GR, Trellis DR, Sherman TM, Clouse RE. An objective measure of stool color for differentiating upper from lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1614-21.
41. Steer ML, Silen W. Diagnostic procedures in gastrointestinal hemorrhage. *N Engl J Med* 1983; 309:646-50.
42. Drapanas T, Pennington DG, Kappelman M, Lindsey ES. Emergency subtotal colectomy: preferred approach to management of massively bleeding diverticular disease. *Ann Surg* 1973; 177:519-26.
43. Bender JS, Wienczek RG, Bouwman DL. Morbidity and mortality following total abdominal colectomy for massive lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 1991; 57:536-40; discussion 540-1.
44. Parkes BM, Obeid FN, Sorensen VJ, et al. The management of massive lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 1993; 59:676-8.
45. Farner R, Lichliter W, Kuhn J, Fisher T. Total colectomy versus limited colonic resection for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1999; 178:587-91.
46. Renzulli P, Maurer CA, Netzer P, et al. Subtotal colectomy with primary ileorectostomy is effective for unlocalized, diverticular hemorrhage. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 387:67-71.
47. Browder W, Cerise EJ, Litwin MS. Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. *Ann Surg* 1986; 204:530-6.
48. O'Neill BB, Gosnell JE, Lull RJ, et al. Cinematic nuclear scintigraphy reliably directs surgical intervention for patients with gastrointestinal bleeding. *Arch Surg* 2000; 135:1076-81; discussion 1081-2.
49. Nath RL, Sequeira JC, Weitzman AF, et al. Lower gastrointestinal bleeding. Diagnostic approach and management conclusions. *Am J Surg* 1981; 141:478-81.
50. Ohyama T, Sakurai Y, Ito M, et al. Analysis of urgent colonoscopy for lower gastrointestinal tract bleeding. *Digestion* 2000; 61:189-92.
51. Green BT, Rockey DC, Portwood G, et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2395-402.

Endereço para correspondência:

JULIO CÉSAR M SANTOS JR.
Av. Min. Urbano Marcondes, 516
Guaratinguetá - SP
12530-210
E-mail: instmed@provale.com.br

PANDINI LC. Resumo de Artigos. **Rev bras Coloproct**, 2010;30(2): 249-250.

Van der Pool, A E; Wilt, J. H; Lalmahomed, Z S, et al. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal câncer and synchronous liver metástases. *British Journal of Surgery: BJS*, volume 97, number 3 (march 2010).

O objetivo deste estudo foi analisar os resultados de pacientes tratados de câncer retal e metástases hepática sincrônica na era da quimio e radioterapia. Cinquenta e sete pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico do câncer retal e das metástases hepática em 3 categorias. Grupo 1, ressecção do tumor retal primário primeiro (29 pac); grupo 2, ressecção simultânea (8 pac) e grupo 3, ressecção hepática primeiro (20 pac). A taxa de morbidade global foi 24.6%, e não houve mortalidade hospitalar. A média de permanência hospitalar foi significativamente menor nos pacientes com ressecção simultânea, 9 dias, versus 18 e 15 dias nos grupos 1 e 3 respectivamente. A taxa de sobrevida global foi de 38% com uma sobrevida estimada média de 47 meses. Os autores concluem que a sobrevida a longo prazo pode ser alcançada utilizando os 3 tipos de acesso cirúrgico no tratamento do câncer retal e metástases hepáticas sincrônicas.



Eglinton, T.; Nguyen, T.; Rninga, S. et al. Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. *British Journal of Surgery: BJS*, volume 97, number 6 (june 2010).

Este estudo retrospectivo investigou taxas de recidiva, padrão e complicações da diverticulite aguda após tratamento conservador da doença. Foram identificados 502 pacientes tratados no período de 1997 a 2002, sendo 337 pacientes com diverticulite complicada, com período médio de seguimento de 101 meses (60-124

meses). Dos 320 pacientes tratados de diverticulite não complicada, 60 (18,8%) tiveram um único episódio de recorrência e 15 (4,7%) tiveram dois ou mais episódios. Depois do ataque inicial de diverticulite não complicada, somente 5% desenvolveram doença complicada. Doença complicada recorrente foi observada em 24% dos pacientes comparada com a taxa de recidiva de 23.4% dos pacientes com diverticulite não complicada. Quando a recidiva ocorreu, ela geralmente aconteceu dentro dos 12 meses do episódio inicial. Os autores concluem que a diverticulite aguda tem uma baixa taxa de recidiva e raramente progride para complicações. Qualquer recidiva é geralmente precoce e a cirurgia eletiva para prevenir recorrência e o desenvolvimento de complicações deve ser utilizada criteriosamente.



Branco, B.C; Barmparas, G.; Schnuriger, B., et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic and therapeutic role of water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction. *British Journal of Surgery, BJS*, volume 97 number 4 (april 2010).

Esta meta-análise avaliou o papel o diagnóstico e terapêutica do agente de contraste hidrossolúvel (ACHS) na obstrução intestinal e por aderências de intestino delgado. O papel de diagnóstico do ACHS foi a habilidade de predizer a necessidade da cirurgia. No papel terapêutico, os seguintes parâmetros foram avaliados; resolução da obstrução intestinal sem cirurgia, tempo de permanência hospitalar, complicações e mortalidade. Quatorze estudos prospectivos foram incluídos nesta meta-análise. O aparecimento do contraste no colon dentro de 4 a 24 horas após administração teve uma sensibilidade de 96% e especificidade de 98% em predizer a resolução da obstrução intestinal. A administração da ACHS foi efetiva em reduzir a necessidade de

cirurgia e diminuição da internação hospitalar comparada com o tratamento convencional ($p < 0.001$). O contraste hidrossolúvel foi efetivo na indicação da necessidade de cirurgia em pacientes com obstrução por aderências intestinais, o que proporcionou a redução da necessidade de cirurgia e diminuição do tempo de internação dos pacientes.



Silva, R G; Castro Junior, G R; Ferreira, C L M; Luz, M M P; et al. Reconstrução de trânsito intestinal após confecção de colostomia à Hartmann. *Rev. Col. Cir* 2010, 37(1): 017-022.

O objetivo desse estudo foi avaliar as taxas de morbidade e de mortalidade da tentativa de reversão do procedimento de Hartmann. Foram estudados retrospectivamente 29 pacientes submetidos à operação para reconstrução de trânsito intestinal após procedimento de Hartmann no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2006. Foram avaliados dados pré-operatório e pós-operatório. Resultados: A média de idade dos pacientes submetidos à operação para reconstrução de trânsito intestinal após realização de colostomia a Hartmann foi de 52,6 anos, sendo 16 pacientes do sexo masculino (55,2%). O tempo médio da permanência da colostomia foi de 17,6 meses (variando de 1 a 84 meses). O tempo operatório médio foi de 300 minutos (variando de 180 a 720 minutos). O sucesso na reconstrução do trânsito foi alcançada em 27 pacientes (93%). Dois pacientes apresentaram fistula anastomótica (7%) e seis tiveram infecção de parede (22%). Ocorreu um óbito (3,4%) em pacientes com fistula anastomótica e sepse abdominal. Dentre os fatores relacionados ao insucesso na reconstrução da colostomia a Hartmann observou-se a associação estatisticamente significativa com tentativa prévia de reconstrução ($p = 0,007$), a utilização

prévia de quimioterapia ($p = 0,037$) e o longo tempo de permanência da colostomia ($p = 0,025$). Os autores concluem que o intervalo entre a confecção e a tentativa de reversão não deve ser muito longo e os pacientes devem ser alertados que numa pequena porcentagem dos casos, a reconstrução do trânsito intestinal pode ser impossível devido às condições locais do reto excluído.



Kam, M.H; Wong, D.C.; Siu, S.; Stevenson, A.R.L.; Lai, J.; Phillips, G.E. Comparison of magnetic resonance imaging-fluorodeoxy glucose positron emission tomography fusion with pathological staging in rectal cancer. *British Journal of Surgery; BJS*, volume 97, number 2 (february 2010).

Este estudo retrospectivo avaliou a experiência combinada com ressonância magnética, e tomografia com 18 fluorodeoxiglicose (PET – CT) e fusão do PET e ressonância magnética (PET - RM) no estadiamento primário do câncer retal. Pacientes submetidos a radioterapia por tempo prolongado foram excluídos. Radiografia de tórax, tomografia computadorizada de abdômen e ultrassonografia endoanal foram realizadas, associadas a ressonância magnética da pelve, PET - 18 - FDG e PET - RM. Todos os pacientes (23 pacientes) foram submetidos a ressecção anterior do reto. Na avaliação da penetração tumoral da parede (T-Tumor), a RM estadiou corretamente 14 de 22 tumores T2T3. Na avaliação dos linfonodos, a fusão PET – RM apresentou uma sensibilidade de 44% com especificidade e valor preditivo positivo de 100%. Nenhuma informação adicional foi conseguida com fusão PET – RM, em relação a ressonância magnética, tomografia de abdômen e radiografia de tórax. Os autores concluem que PET- ressonância magnética adiciona pouco a investigação convencional no estadiamento pré-operatório do câncer retal.

1. Em portadores de ureterossigmoidostomia, o rastreamento de câncer colo-retal:

- a. Deve ser iniciado cinco anos após a ureterossigmoidostomia e a cada dois anos a partir desta.
- b. Deve ser iniciado dez anos após a ureterossigmoidostomia e anualmente a partir desta época.
- c. Deve ser iniciado dois anos após a ureterossigmoidostomia com seguimento semestral.
- d. Não precisa ser feito.

2. Qual das síndromes polipóides abaixo está associada a pólipos hamartomatosos com alopecia, atrofia ungueal e pigmentação cutânea:

- a. Cronkhite-Canadá
- b. Peutz-Jeghers
- c. Ruvalcaba-Myhre-Smith
- d. Polipose adenomatosa familiar

3. Na doença de Crohn, o infliximab age:

- a. Diminuindo o número de bactérias no sítio de inflamação favorecendo o fechamento das fístulas entero-entéricas.
- b. Neutralizando o fator de necrose tumoral alfa (TNF α).
- c. Aumentando a síntese de prostaglandinas.
- d. Aumentando a reação inflamatória, estimulando a defesa do organismo.

4. Paciente de 30 anos na 20ª semana de gestação é atendida com queixas de sangramento às evacuações. A investigação diagnóstica evidencia a presença de um tumor de sigmóide não obstrutivo. Nesta situação, qual a melhor conduta terapêutica:

- a. Indução da maturidade fetal com corticosteróide com retirada do feto por cesariana e posteriormente ressecção do sigmóide.
- b. Indução da maturidade pulmonar fetal com corticosteróide realizando a ressecção colônica e a cesariana num mesmo tempo.
- c. Colectomia de sigmóide com manutenção da gestação.
- d. Colostomia descompressiva profilática, aguardar até a 28ª semana para indução da maturidade pulmonar fetal, posterior cesariana e colectomia de sigmóide três semanas após a mesma.

NOTAS DA SECRETARIA

BOLSA DE ESTUDO A/B DA SBCP

Através do empenho pessoal dos Drs. Angelita Habr-Gama e Boris Barone, foram criadas mais bolsas de estudo para sócios da Sociedade Brasileira de Coloproctologia, denominadas A/B. Estas bolsas terão duração de três meses e o valor será de cinco mil reais distribuídos em parcelas mensais. Os estágios serão feitos na Universidade de São Paulo, Escola Paulista de Medicina e PUC - Campinas.

As normas para a concessão das Bolsas A/B da Sociedade Brasileira de Coloproctologia são:

-Requisito mínimo que os candidatos tenham residência em Cirurgia, que sejam membros da Sociedade Brasileira de Coloproctologia e tenham menos de 40 anos.

-As inscrições deverão ser feitas na sede da Sociedade Brasileira de Coloproctologia, para onde deverão ser encaminhados os currículos, até dois meses antes dos congressos da SBCP.

-A comissão julgadora será constituída pelos Drs.: Angelita Habr-Gama, Boris Barone, Paulo Roberto Arruda Alves, Flavio Quilici, Pedro Nahas, Sylvio Bocchini, bem como pelo presidente em gestão da SBCP.

NOTAS DO EDITOR

A sessão de “Cartas ao Editor” está aberta aos sócios para crítica dos trabalhos publicados nesta revista. Os autores por sua vez terão direito à réplica. O objetivo desta seção, a exemplo do que existe em inúmeros periódicos internacionais, é o de estimular a discussão científica, o que sem dúvida enriquecerá a nossa revista.

A revista encontra-se atualmente disponível “on line” no site da Sociedade Brasileira de Coloproctologia e no *site* do Scielo.

Home Page da Sociedade Brasileira de Coloproctologia www.sbc.org.br. E-mail: sbcp@sbpc.org.br

Participe da List Serv da SBCP enviando seu E-mail para Dr. Ronaldo Salles. rcsalles@openlink.com.br

Indexada no Scielo.

INFORME IMPORTANTE

Chamamos a atenção dos nossos colaboradores para as alterações efetuadas nas normas redatoriais (Instruções para os Autores), que devem ser seguidas daqui por diante, visando a facilitar a indexação da revista.

Eduardo de Paula Vieira
Editor

Diretoria ALACP 2009-2011

Presidente: Dr. Jorge Alberto Hequera (Argentina),
1º Vice-Presidente: Dr. José Victor Rodriguez Mendoza (El Salvador)
2º Vice-Presidente: Dr. Ricardo Alfonso Nuñez (Venezuela),
Secretário Geral: Dr. Marcelo Alves Raposo da Camara (Brasil)
Vice-Secretário: Dr. Eduardo de Paula Vieira (Brasil)
Tesoureiro: Dr. Fernando Zaroni Sewaybricker (Brasil),
Vice-Tesoureiro: Dr. Pedro Oscar Resende Cunha (Brasil)

- O XXII Congresso Latino Americano de Coloproctologia será de 4 a 7 de julho de 2011 na cidade de Mendoza-Argentina.
- Será disponibilizado, breve, um link na Homepage da ALACP para fornecer informações sobre o congresso, transporte e estadia.”
- Visite a home-page da ALACP em: www.alacp.org, que está sendo revista e atualizada.

Secretaria da ALACP

Av. Marechal Câmara, 160/916 – Ed. Orly
20020-080 – Rio de Janeiro – RJ – Brasil
Tel: 55 (21) 2240-8927 / Fax: 55 (21) 2220-5803

Marcelo Alves Raposo da Camara
Secretário Geral da ALACP

RESPOSTAS DO TESTE DE AUTO-AVALIAÇÃO

1. A resposta correta é letra B

A patogênese ainda não é clara, porém estudos em animais e achados em seres humanos sugerem que as nitrosaminas produzidas por bactérias Gram negativas são provavelmente parte do mecanismo de carcinogênese. Os pacientes com ureterossigmoidoscopia devem ser submetidos a sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia inicialmente no décimo aniversário da cirurgia original e repetida anualmente. Se possível, o paciente deve ser submetido a uma derivação urinária alternativa.

Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus Philip H. Gordon and Santhat Nivativong Third Edition - 2007

2. A resposta correta é letra A

Das síndromes polipóides a que está associada a alopecia, atrofia ungueal e pigmentação cutânea é a Cronkhite-Canadá. Na Síndrome de Peutz-Jeghers a pigmentação é muco-cutânea com aspecto de máculas de coloração marrom escura ou marrom azulada e localizada no vermelhão dos lábios em mais de 90% dos casos. Na Síndrome de Ruvalcaba-Myhre-Smith, é associada com pseudopapiledema, macrocefalia e múltiplos hemangiomas. Em alguns casos pode-se observar a presença de lipomatose subcutânea e visceral. Já na FAP, os pólipos não são hamartomatosos e sim adenomatosos.

Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus Philip H. Gordon and Santhat Nivativong Third Edition - 2007

3. A resposta certa é letra B

O infliximab(Remicade®) é um anticorpo monoclonal quimérico(humano 75% e murino 25%) que atua se ligando a receptores de membrana celular bloqueando a ligação do TNF α e levando a diminuição da reação inflamatória induzida pela reação antígeno-anticorpo na Doença de Crohn.

Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus Philip H. Gordon and Santhat Nivativong Third Edition - 2007

4. A resposta certa é letra C

A concomitância de câncer colo-retal e gravidez é uma condição rara estimada em 0,001% à 0,1% das gestações. Geralmente estes casos se apresentam em estágios avançados, pois as pacientes geralmente são jovens e os sintomas são geralmente atribuídos a gestação. As queixas mais comuns são de dor abdominal seguidos de náuseas e vômitos, constipação, distensão abdominal, sangramento retal e febre. A cirurgia é o tratamento de escolha mas na gravidez fatores como ressecabilidade da lesão, período da gestação, crenças religiosas e o desejo de um filho devem ser levados em conta. Nos dois primeiros trimestres a ressecção deve ser indicada deixando-se a gravidez intacta. A colostomia só está indicada em casos de lesão irresssecável ou obstrução intestinal. A indução da maturidade pulmonar fetal e posterior cesariana pode ser indicada a partir do 3º trimestre de gestação. A ressecção em um único tempo não está indicada devido ao aumento da vascularização pélvica.

Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus Philip H. Gordon and Santhat Nivativong Third Edition - 2007

SERVIÇOS CREDENCIADOS PELA SBCP PARA APERFEIÇOAMENTO EM COLOPROCTOLOGIA

Hospital Universitário C. Fraga Filho - UFRJ
Reg. Mec. 124
Av. Brigadeiro Trompowsky - Ilha do Fundão
21941-590 - Rio de Janeiro - RJ
Tel: (21) 2562-2010 - ramal 2719

Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ
Reg. Mec 153
Av. 28 de Setembro, 77
20551-030 - Rio de Janeiro - RJ
Tel: (21) 2587-6100

Hospital de Ipanema
Reg. Mec 156
Rua Antonio Parreiras, 69 - Ipanema
22411-020 - Rio de Janeiro - RJ
Tel: (21) 3111-2379

Hospital dos Servidores do Estado
Reg. Mec 160
Rua Sacadura Cabral, 178 - Saúde
22221-161 - Rio de Janeiro - RJ
Tel: (21) 2291-3131

Hospital da Lagoa
Reg. Mec 162
Rua Jardim Botânico, 501
22470-050 - Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (21) 3111-5100

Hospital Naval Marcílio Dias
Reg. Mec 171
Rua César Zama, 185 - Lins de Vasconcelos
20725-090 - Rio de Janeiro - RJ
Tel: (21) 2599-5599 - ramal 5648 / 5428

Hospital Heliópolis
Reg. Mec 210
Rua Cônego Xavier, 276
Vila Heliópolis
04231-030 - São Paulo - SP
Tel. (11) 2274-7600 (ramal 244)

Hospital Universitário da Faculdade de Medicina
PUC RS - Serviço de Coloproctologia
Av. Ipiranga, 6690
90610-000 - Porto Alegre - RS
Informações: COREME tel. 3339-1322 Ramal 2378
Tel: (51) 3320-3000

Hospital Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Rua Gal. Carneiro, s/n
80060-150 - Curitiba - PR
Tel: (41) 3360-1800

Fundação Ensino Superior Vale do Sapucaí
Hospital das Clínicas Samuel Libânio
Rua Comendador José Garcia, 777
36540-000 - Pouso Alegre - MG
Tel: (35) 3422-2345

Hospital Ernesto Dornelles
Av. Ipiranga, 1801
96160-093 - Porto Alegre - RS
Tel: (51) 3217-2002

Hospital Nossa Senhora da Conceição
Av. Francisco Trein, 596
91350-200 - Porto Alegre - RS
Tel: (51) 3341-1300

Hospital Barão de Lucena
Av. Caxangá, 3860 - Iputinga
50731-000 - Recife - PE
Tel: (81) 3453-3566

Hospital das Clínicas - UFCE
Rua Capitão Francisco Pedro, 1290
60430-370 - Fortaleza - CE
Tel: (85) 3243-9117

Irmandade da Santa Casa da Misericórdia de São Paulo
Departamento de Cirurgia
Rua Cesário Mota Junior, 112
01221-020 - São Paulo - SP
Tel.: (11)224-0122

Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Rodovia D. Pedro I, Km 136
13020-904 - Campinas - SP
Tel. (19)3252-0899 / 3729-8600

Hospital Municipal Miguel Couto - Rio
Rua Mário Ribeiro, 157 - Leblon
22430-160 - Rio de Janeiro - RJ
Tel. (21) 2274-6050

Santa Casa de Belo Horizonte
Grupo de Colo-Proctologia de Belo Horizonte
Av. Francisco Sales, Praça Hugo Werneck, s/nº
30150-300 - Belo Horizonte - MG
Tel. (31) 3238-8131

Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo - SP
Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255
Cerqueira Cesar
05403-000 - São Paulo - SP
Tel. (11)3069-6000

Hospital de Base do Distrito Federal
S M H S , 101 BL. A
Setor Hospitalar Sul
70335-900 - Brasília - DF
Tel. (61) 3325-5050

Real e Benemerita Sociedade Portuguesa de
Beneficência - Hospital São Joaquim
Rua Maestro Cardim, 769
01323-001 - São Paulo - SP
Tel: (11) 3253-5022

Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
Al. Augusto Stelfeld, 1908
80730-150 - Curitiba - PR
Tel. (41) 3222-0727 / 3322-4141

Hospital do Servidor Público do Est.SP - "FMO"
Rua Pedro de Toledo, 1800 - 11º andar - Ala Central
04029-000 - São Paulo - SP
Tel. (11) 5088-8000

Hospital Geral Roberto Santos
MEC/CNRM - PARECER Nº 98/99
Est. do Saboeiro, S/N - Cabula
41180-780 - Salvador - BA
Tel. (71) 3372-2849

Centro de Colo-Proctologia do Ceará
Av. Pontes Vieira, 2551 (2º andar)
60130-241 - Fortaleza - CE
Tel. (85) 3257-6588 - 257-7728

Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São
José do Rio Preto
Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416
15090-000 - São José do Rio Preto - SP
Tel. (17) 3201-5000

Hospital Felício Rocho
Av. Contorno, 9.530
30110-130 - Belo Horizonte - MG
Tel. (31) 3339-7142

Hospital de Jacarepaguá
Av. Menezes Cortes, 3245
20715-190 - Rio de Janeiro - RJ
Tel. (21) 2425-2255 - R. 200

Hospital Sírio Libanês
CNRN / MEC Nº 23/2002
Rua Dona Adma Jafet, 91
01308-050 - São Paulo - SP
Tel. (11) 3155-0200

Hospital do Andaraí
Rua Leopoldo, 280 - 2º andar -Andaraí
20541-170 - Rio de Janeiro - RJ
(21) 2562-2719

Hospital Municipal São José
Av. Getúlio Vargas, 233
89202-001 - Joinville - SC
(47) 3441-6666

Hospital Geral de Goiânia Dr. Alberto Rassi
Av. Anhanguera , 6379
Setor Oeste
74043-011 - Goiânia - GO
Tel: (62) 3221-6031

Santa Casa de Misericórdia - Fortaleza - CE
Serviço de Coloproctologia
Rua Barão do Rio Branco, 1816
60025-061 - Fortaleza - CE
Tel: (85) 3211-1911

Hospital do Serviço Público Municipal - SP
Serviço de Coloproctologia
Rua Castro Alves nº 60 - Liberdade
01532 - São Paulo - SP
Tel: (11) 3208-2211

Hospital Nossa Senhora das Graças
Serviço de Coloproctologia
Rua Alcides Munhoz, 433 - Mêrces
80810-040 Curitiba - PR
Tel: (41) 3240-6706 Fax. (41) 3240-6500

Serviço de Coloproctologia
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Goiás
1ª Avenida, s/nº
74650-050 - Goiânia - GO
Tel.: (62) 3202-1800 ramal 1094 - COREME
Tel.: (62) 3202-4443

Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes
Av. Lourival Melo Mota, s/n
Tabuleiro do Martins
57072-900 - Maceió - AL
Tel.: (82) 3322-2494

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto - USP
Av. Bandeirantes, 3900
14048-900 - Ribeirão Preto - SP
Tel. (16) 3602-1000 / 3602-2509

Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe
Rua Cláudio Batista s/nº
Sanatório
49060-100 - Aracaju - SE
Tel. (79) 3218-1738

Hospital das Clínicas -UFMG
Instituto Alfa de Gastroenterologia
Av. Prof. Alfredo Balena, 110, 2º andar
Sta. Efigênia
30130-100, Belo Horizonte, MG
Tel. (31) 3248-9403 / (31) 3248-9251

Clínica Reis Neto
Rua General Osório, 2273
12025-155 - Cambuí - Campinas - SP
Tel.: (19) 3252-5611

Hospital Universitário Cajuru
Serviço de Coloproctologia
Reg. Mec. Parecer 43/06
Av. São José, 300
80050-350 - Cristo Rei - Curitiba - PR
Tel.: (41) 3271-3009

Hospital São Rafael
Serviço de Coloproctologia
Av. São Rafael, 2152 - São Marcos
41256-900 - Salvador - BA
Tel.: (71) 3281-6400

Vitória Apart Hospital
Serviço de Coloproctologia
Rod. BR 101 Norte Km 2 - Carapina
29101-900 - Serra - ES
Tel.: (27) 3201-5555

Hospital Municipal Dr. Mário Gatti
Serviço de Coloproctologia
Av. Prefeito Faria Lima, 340
Parque Itália
13036-902 - Campinas - SP
Tel.: (19) 3772-5700

Solicitamos aos serviços de Coloproctologia que possuem residência médica ou estágios da especialidade que enviem para a Sociedade os seus programas de ensino, a fim de que os mesmos possam ser divulgados.

Esta seção estará à disposição para divulgação de normas e datas dos concursos de seleção.

PROGRAMA MÍNIMO PARA CREDENCIAMENTO ATRAVÉS DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA

Staff - Participação de no mínimo dois membros Titulares da SBPC.

Cirurgias - Média mensal de pelo menos três cirurgias colorretais e seis cirurgias anoperineais.

Ambulatório - Média mensal de pelo menos 50 consultas.

Endoscopias - Média mensal de pelo menos 20 retossigmoidoscopias e cinco colonoscopias.

Unidades de apoio disponíveis: Radiologia, Anatomia Patológica, Endoscopia, Laboratório de Análises Clínicas, UTI, Oncologia, Radioterapia, Arquivos Médico e Estatístico.

Ensino - a) Reunião semanal do serviço, com discussão dos casos atendidos e eventualmente discussão de artigos publicados;
b) Estímulo para a produção de trabalhos científicos para apresentação no Congresso Anual da Sociedade Brasileira de Coloproctologia e eventual publicação na revista da SBPC.

c) Envio de no mínimo um artigo original por ano para possível publicação na revista da SBPC.

