

EDITORIAL

Pós-graduação e cirurgia geral .....3  
*Eduardo Passos*

Os resultados começam a aparecer .....5  
*Luiz Rohde*

ARTIGOS ORIGINAIS

Análise de colecistectomias videolaparoscópicas no Hospital  
de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) .....7  
*Diego da F. Mossmann, Jorge G. Meinhardt Jr., Daniel S. Zylbersztejn, Simone Hauck,  
Priscila F. Vieiro, Maurício J. Ramos, Rodrigo Argenta, Daniel Freitas, Luis Carlos C.  
Adamatti, Ariane Nadia Backes, Alessandro B. Osvaldt, Vivian P. Bersch, Luiz Rohde*

Anastomose esofagogástrica cervical em dois tempos: 5 anos de experiência  
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre .....13  
*Leandro T. Cavazzola, Richard R. Gurski, Carlos C. Schirmer, André Ricardo P. da Rosa,  
Guilherme Pesce, João Pedro B. Telles, Cleber Dario P. Kruel*

Pancreatite aguda biliar: um estudo de coorte prospectivo .....28  
*Alessandro B. Osvaldt, Priscila Viero, Mário Sérgio T. B. da Costa,  
Vivian P. Bersch, Luiz Roberto Wendt, Luiz Rohde*

Experiência de 555 tireoidectomias consecutivas no Hospital de Clínicas  
de Porto Alegre (1987 a 2000).....37  
*Alceu Migliavacca, José Ricardo Guimarães, Claudio Nhuch,  
Caio da S. Schmitt, Gabriele C. Miotto*

Influência da morfina na carcinogênese esofágica induzida pela dietilnitrosamina em ratos -  
resultados preliminares.....45  
*Carlos F. Dillenburg, Cleber Dario P. Kruel, Tiago Luís D. e Silva, André Silvio Schier,  
Giancarlo Marafon*

A fâscia transversal e o colágeno na hérnia inguinal direta.....55  
*Igor Wolwacz Júnior, Manoel Roberto M. Trindade,  
Carlos Thadeu S. Cersky, Vinícius D. da Silva*

## ARTIGOS ESPECIAIS

Biologia molecular dos tumores do trato digestivo.....59  
*Carlos F. Dillenbug, Luis Fernando Moreira*

Lesões pré-malignas do esôfago e câncer precoce:  
considerações sobre o tratamento.....73  
*Luis Fernando Moreira, Marcelo F. Tiburi*

Carcinogênese gástrica.....86  
*Eliane de Marco F. Kaminski, Cleber Dario P. Kruel*

## PÓS-GRADUAÇÃO

Pós-Graduação *stricto sensu*. áreas de concentração,  
linhas de pesquisa, projetos, disciplinas .....98  
*Luiz Rohde*

Programa de Pós-graduação em Medicina: Cirurgia  
Dissertações de 02/2000 a 02/2001. ....100

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....111

GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION.....117

## **Pós-graduação e Cirurgia Geral**

Cirurgia Geral é o tema deste primeiro número de 2001, onde temos como Editor Associado o Professor Luiz Rohde, coordenador do Programa de Pós-graduação em Cirurgia. O resultado mostrado aqui confirma que um longo caminho já foi percorrido: a criação de diferentes grupos de trabalho, no Departamento de Cirurgia, resultou mais adiante em um projeto de Mestrado e, devido à produção científica e de pesquisa, chegou-se ao credenciamento de um programa de Doutorado em Cirurgia em 2000, único aprovado pela CAPES no Sul do País.

A existência deste número da *Revista HCPA* se deve, principalmente, ao trabalho qualificado do Professor Rohde, que cumpriu exemplarmente sua tarefa de Editor Associado. Mas se deve também à vontade dos profissionais que integram o citado Departamento de aprimorarem suas técnicas, de pesquisarem novas soluções para velhos problemas ou de revisarem soluções já existentes.

Além dos artigos originais e especiais, publicamos na *Revista HCPA* o resumo das 16 dissertações do Mestrado em Cirurgia apresentadas e defendidas entre Fevereiro de 2000 e Fevereiro de 2001. Mais uma vez, a Revista abre suas páginas para acolher e divulgar os trabalhos realizados por aqueles que acreditam no papel da pesquisa como um fator primordial de aperfeiçoamento e de qualificação!

Finalizando, novamente conclamamos a todos a encaminharem seus trabalhos para publicação, lembrando que a *Revista HCPA* está crescendo, em quantidade e qualidade, e passa a ser veiculada na íntegra também na Internet.

## **Graduate studies and general surgery**

General surgery is the subject of this first issue of 2001, in which Professor Luiz Rohde, coordinator of the graduate studies in Surgery, worked as our Associate Editor. The results presented in this issue indicate that we have come a long way. The creation of different workgroups at the Surgery department yielded the creation of a Masters program and, subsequently, the resulting scientific production and research gave way to a Doctorate program in Surgery in 2000; the only program approved by CAPES in southern Brazil.

The completion of this issue was made possible largely by the qualified work of Professor Rohde, who performed his task as Associate Editor masterfully. This journal also comes as the result of the desire of professionals

from the Surgery department to improve their techniques, to research new solutions for old problems, or to review existing solutions.

In addition to the original and special articles, this issue of the Revista HCPA includes abstracts from the 16 Masters theses in Surgery, presented and approved between February of 2000 and February of 2001. Once again, the Revista HCPA welcomes the work of those who believe in the role of research as a fundamental factor for the betterment and qualification of the practice.

At last, we would like to, once more, call on all professionals to submit their contributions for future publication; we would also like to report that the Revista HCPA is growing in quantity and in quality and is now also available through the Internet.

**Eduardo P. Passos**  
*Editor*

## Os resultados começam a aparecer

O Departamento de Cirurgia e os Serviços de Especialidades Cirúrgicas do Hospital de Clínicas sempre tiveram e têm em seu corpo docente excelentes cirurgiões, com intensa atividade na assistência, ensino e extensão. Fazia-se necessário que estas atividades fossem direcionadas também para a pesquisa clínica e experimental, integrando-as de forma produtiva e eficiente, sem prejuízo de nenhuma delas.

Dentro desta linha de pensamento, como passo inicial, foram criados grupos de trabalho dentro da chamada Cirurgia Geral: Esôfago/Estômago/Intestino Delgado, Vias Biliares/Pâncreas, Cirurgia Endócrina/Tumores Mesenquimais.

A partir do trabalho desenvolvido por estes grupos e da produção das especialidades que compõem o Departamento, foi montado o projeto do Mestrado, recomendado pela CAPES em 1992, com o nome de Pós-graduação em Medicina: Cirurgia.

Na evolução do Mestrado, as linhas de pesquisa e as áreas de concentração foram definidas com mais clareza e a produção bibliográfica e técnica foi orientada nesta direção; as disciplinas abrangentes *senso lato* foram suprimidas, permanecendo somente àquelas voltadas para a formação do professor, do pesquisador e as vinculadas às linhas de pesquisa; a produção bibliográfica e técnica relacionada com as linhas de pesquisa foi crescente em quantidade e qualidade: no ano de 1999, foram publicados 51 trabalhos em revistas indexadas, 16 deles no *Index Medicus* e 31 deles em revistas *qualis A*, e 24 capítulos de livros; atualmente, são 56 os projetos desenvolvidos no programa, rigorosamente dentro de 14 linhas de pesquisa, na proporção de 2,6 projetos por 1 professor orientador.

Este desempenho permitiu que o programa fosse credenciado para o Doutorado em 2000, sendo o único em cirurgia recomendado pela CAPES no sul do país.

Os artigos publicados nesta *Revista HCPA* são alguns dos trabalhos da Cirurgia Geral resultantes deste programa. De comum acordo com o Editor da Revista, Prof. Eduardo Pandolfi Passos, trabalhos produzidos pelas outras especialidades cirúrgicas inseridas neste Programa de Pós-graduação terão espaço reservado em futuras edições da revista.

Neste número ainda estão publicados os resumos das 16 dissertações apresentadas e defendidas no período 02/2000 a 02/2001.

Os resultados começam a aparecer!

**Luiz Rohde**  
***Editor Associado***  
***Departamento de Cirurgia***  
***Programa de Pós-graduação: Cirurgia***  
***Hospital de Clínicas de Porto Alegre***

## Análise de colecistectomias videolaparoscópicas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Diego da F. Mossmann<sup>1</sup>, Jorge G. Meinhardt Jr.<sup>1</sup>,  
Daniel S. Zylbersztein<sup>1</sup>, Simone Hauck<sup>1</sup>, Priscila F. Vieiro<sup>1</sup>,  
Maurício J. Ramos<sup>1</sup>, Rodrigo Argenta<sup>1</sup>, Daniel Freitas<sup>1</sup>,  
Luis Carlos C. Adamatti<sup>1</sup>, Ariane Nadia Backes<sup>1</sup>,  
Alessandro B. Osvaldt<sup>1</sup>, Vivian P. Bersch<sup>1</sup>, Luiz Rohde<sup>1</sup>

*OBJETIVO: A colecistectomia videolaparoscópica (CVL) é o tratamento preferencial da colelitíase. O objetivo deste trabalho é avaliar os resultados da CVL comparando com a experiência inicial relatada em 1994.*

*PACIENTES E MÉTODOS: De 1992 a 1999 foram operados 2.300 pacientes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Deste total foram revisados retrospectivamente 1.540 prontuários. As variáveis analisadas foram a indicação cirúrgica, o tempo de internação hospitalar e cirúrgico, as complicações trans e pós-operatórias, a taxa de conversão para cirurgia aberta e o exame anatomopatológico da vesícula biliar.*

*RESULTADOS: A principal indicação de cirurgia foi a colelitíase sintomática (92%). O tempo de internação hospitalar foi  $3,6 \pm 6$  dias e a mediana de 2 dias e o tempo cirúrgico médio de  $89,5 \pm 38$  minutos. As principais complicações intra-operatórias foram a perfuração da vesícula biliar (7,3%), a queda de cálculos na cavidade (0,8%) e lesão iatrogênica de via biliar (0,2%). No pós-operatório, as complicações mais frequentes foram a infecção de ferida operatória (1,3%), a coledocolitíase residual (0,6%) e o coleperitônio (0,5%). A taxa de conversão foi de 2,5% e de reoperação de 1,8%. Houve apenas um óbito (0,06%).*

*CONCLUSÕES: Em relação à experiência inicial, a CVL evoluiu muito, mas ainda pode ser aprimorada tecnicamente.*

*Unitermos: Colelitíase; laparoscopia; colecistectomia.*

### Assessment of laparoscopic cholecystectomy procedures at the Hospital Clínicas de Porto Alegre

*OBJECTIVE: Laparoscopic cholecystectomy (LC) is the treatment of choice for cholelithiasis. Our objective was to assess the results of LC in comparison with previous data published in 1994.*

*PATIENTS AND METHODS: From 1992 to 1999, 2,300 patients were submitted to surgery at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The medical records of 1,540 of these patients were assessed retrospectively. The variables evaluated were preoperative diagnosis, duration of hospital stay and of surgery, intra- and postoperative complications,*

---

<sup>1</sup> Grupo de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Alessandro Bersch Osvaldt, Rua Gonçalves de Carvalho 434/601, CEP 90035-170, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3311.4891; fax: +55-51-3222.7687; e-mail: osvaldt@zaz.com.br

*conversion rate to open surgery, and anatomicopathological examination of the gallbladder.*

*RESULTS: The most common preoperative diagnosis was of symptomatic gallstones (92%); the average hospital stay was of  $3.6 \pm 6$  days (median of 2 days); the average duration of surgery was of  $89.5 \pm 38$  minutes; the most frequent intraoperative complications were gallbladder rupture (7.3%), calculi in peritoneum (0.8%), and iatrogenic bile duct injury (0.2%); and the postoperative complications reported were wound infection (1.3%), retained stones (0.6%), and biliary peritonitis (0.5%). The conversion rate to open procedure was of 2.5%, and reoperation was necessary in 1.8% of cases. There was only one death (0.06%).*

*CONCLUSION: In comparison to data from a previous experience, there has been an improvement in LC results, but additional technical improvements can still be made.*

*Key-words: Cholelithiasis; laparoscopy; cholecystectomy.*

Revista HCPA 2001;21(1):7-12

## Introdução

Atualmente, a colecistectomia videolaparoscópica (CVL) é o tratamento preferencial para a colelitíase (1). A sua ampla supremacia e aceitação mundial, em detrimento da colecistectomia por laparotomia, provém dos seus benefícios: a diminuição da dor pós-operatória, do tempo de internação e retomada das atividades diárias. Além disso, as incisões e cicatrizes são menores, com risco diminuído de hérnias incisionais (2).

Desde 1992 até o ano 1999 foram operados 2.300 pacientes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Considerando o expressivo número de intervenções e a técnica relativamente nova, este trabalho se propõe a avaliar os resultados obtidos até o momento (uma espécie de auditoria interna) comparando-os com a experiência referida pelo grupo em 1994 (3). Além disso, serve como reflexão sobre as controvérsias da técnica cirúrgica.

## Pacientes e métodos

Dos 2.300 pacientes operados por CVL, no HCPA, no período de agosto de 1992 a dezembro de 1999, foram revisados 1.540 prontuários, aleatoriamente e com a seguinte distribuição anual: 1992 (n = 33), 1993 (n = 180), 1994 (n = 232), 1995 (n = 215), 1996 (n = 251), 1997 (n = 274), 1998 (n = 292), 1999 (n =

63). Esta amostra foi constituída por 1.214 mulheres (78,8%) com média de idade de  $48 \pm 15,6$  anos, sendo 95% brancos.

A técnica cirúrgica adotada foi a seguinte: pneumoperitônio realizado por punção infra-umbilical com paciente em posição de Trendelenburg. Após estabilização da pressão desejada, em torno de 12 mmHg, foi introduzido o primeiro trocarte utilizado para a ótica de 0° ou 30°. Na existência de incisão prévia supra-umbilical, o pneumoperitônio foi procedido por técnica aberta (de Hasson) com visualização direta da cavidade abdominal. Os demais trocarteres foram colocados guiados pela ótica, um de 10 mm no epigástrico, próximo ao apêndice xifóide, e outros dois de 5 mm na linha hemiclavicular no hipocôndrio e no flanco D. O cirurgião se posiciona à E do paciente com o monitor de vídeo a sua frente, em diagonal. A dissecação inicia com a tração do fundo da vesícula pelo auxiliar em direção ao ombro direito. O cirurgião expõe o triângulo de Calot, dissecando o ducto cístico com dupla ligadura proximal com clips metálicos. Segue a dissecação da artéria cística com dupla clipagem. Finalmente, a vesícula biliar é dissecada do leito hepático e retirada pelo orifício do trocarte epigástrico. Hemostasia, lavagem da cavidade e fechamento da aponeurose da incisão infra-umbilical encerram o ato cirúrgico. As cirurgias, na maioria, são executadas por médicos residentes sob supervisão de um cirurgião contratado ou



professor.

As variáveis analisadas foram a indicação cirúrgica, o tempo de internação hospitalar e cirúrgico, as complicações trans e pós-operatórias, a taxa de conversão para cirurgia aberta e o exame anatomopatológico da vesícula biliar.

## Resultados

A apresentação clínica da doença foi de dor em hipocôndrio direito (60,6%) e no epigástrico (31,4%) associada a náuseas/vômitos (43,7%) com irradiação dorsal (21,3%). Quinhentos e dois pacientes (32,6%) haviam sido submetidos previamente a pelo menos uma cirurgia abdominal, sendo que as mais comuns foram a cesariana (8,8%), seguida da apendicectomia (7,9%), outras cirurgias com incisão mediana (6,9%) e combinações de outras cirurgias. O tempo de evolução do quadro de dor até a cirurgia foi superior a 6 meses em 61,2% dos pacientes. Duas gestantes foram incluídas na amostra. Quanto às condições clínicas pré-operatórias, 37% dos pacientes apresentavam alguma comorbidade clínica do tipo hipertensão arterial sistêmica (11,0%), cardiopatia isquêmica (5,1%), diabetes melito (3,0%), insuficiência cardíaca congestiva (1,3%), doença broncopulmonar obstrutiva crônica (0,8%), cirrose (0,6%) ou associações das mesmas (15,2%).

A avaliação pré-operatória por ecografia abdominal demonstrou que 755 pacientes apresentaram cálculos múltiplos, 218, cálculo único e 34, barro biliar. Em 20 casos, foi diagnosticada coledocolitíase, e em 42, dilatação de vias biliares. Entretanto, a coledocolitíase só foi confirmada pela colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) em 9 casos. Quarenta e sete pacientes realizaram colecistograma oral (3,1%).

A CPER foi indicada pela suspeita de coledocolitíase (clínica ou laboratorial) e pancreatite aguda biliar em 87 casos (5,6%). A confirmação de coledocolitíase ocorreu em 36 casos (41,3%).

Os dados referentes à indicação da cirurgia, antibioticoprofilaxia, técnica de pneumoperitônio, achados cirúrgicos

transoperatórios, colangiografia intra-operatória, drenagem da cavidade, complicações cirúrgicas intra e pós-operatórias, reoperação e complicações clínicas pós-operatórias estão sumarizados na tabela 1.

As cirurgias associadas concomitantes mais freqüentes foram: herniorrafia umbilical (17), biópsia hepática (11), herniorrafia inguinal bilateral (3), ooforectomia (3), herniorrafia epigástrica e ligadura tubária.

O tempo cirúrgico médio foi de  $89,5 \pm 38$  minutos. A taxa de conversão para cirurgia aberta foi de 2,6%. Os motivos para conversão foram: múltiplas aderências (6), empiema (2), vesícula biliar muito espessada (2), coledocolitíase (2), necrose do fundo da vesícula, vesícula escleroatrófica, cístico grosso e curto sem área para clipagem, lesão iatrogênica de via biliar, neoplasia de vesícula biliar, intensa reação inflamatória, sangramento intra-operatório, colecistite aguda com perfuração, fístula colecistoentérica e ducto acessório clipado com extravasamento de bile pelo cístico.

Nesta amostra foi verificado apenas 1 óbito (0,06%), de uma paciente, branca, de 24 anos, com cesariana prévia, valvulopatia secundária à febre reumática, submetida a CVL por colelitíase sintomática com antibioticoprofilaxia. A paciente teve alta no 2º dia após cirurgia sem intercorrências, tendo sido reinternada no 5º dia pós-operatório. Reoperada por coleperitônio, teve colocado dreno de Kehr em via biliar. Desenvolveu abscesso retroperitoneal (tratado por punção percutânea) e pancreatite necro-hemorrágica, vindo a falecer por choque séptico.

O exame anátomo-patológico mostrou 92,8% de colecistite crônica; 5,3% de colecistite aguda; 0,5% (7 casos) de neoplasia de vesícula biliar e 1,4% sem informação no prontuário.

O tempo médio de internação foi de  $3,6 \pm 6$  dias e a mediana de 2 dias com variação de 1 a 125 dias.

## Discussão

A principal indicação para a realização do procedimento foi a colelitíase sintomática, que é a doença biliar de maior incidência na

**Tabela 1.** Sumário dos resultados do tratamento cirúrgico

Indicação da cirurgia	n	%
Colelitíase sintomática	1417	92,0
Colecistite aguda	75	4,8
Pancreatite aguda biliar	30	2,0
Assintomática	15	1,0
Calcificação da VB	3	0,2
Antibiótico profilaxia	808	52,5
Cirurgia realizada		
CVL	1.493	97,0
CVL e exploração de vias biliares por laparoscopia	06	0,4
Conversão para cirurgia aberta	39	2,5
CVL e exploração de vias biliares por laparotomia	2	0,1
Técnica de pneumoperitônio		
Punção com agulha de verres	1.432	93,0
Técnica de Hasson	108	7,0
Acidentes de punção	3	0,2
Achados cirúrgicos		
Colelitíase	1.278	82,9
Colecistite aguda	107	6,9
Colecistite aguda com empiema	15	0,9
Perfuração da vesícula biliar	6	0,4
Colelitíase com fistula colecistoentérica	1	0,06
Outros isolados	17	1,1
Não citados	116	7,5
Colangiografia intra-operatória	80	5,2
Coledocolitíase	15	18,7
Drenagem da cavidade	140	9,1
Complicações intra-operatórias <sup>a</sup>		
Perfuração da vesícula biliar	113	7,3
Cálculos na cavidade	12	0,8
Sangramento	7	0,4
Lesão iatrogênica da via biliar	3	0,2
Outros	10	0,6
Sem complicações	1.403	90,7
Complicações pós-operatórias <sup>b</sup>		
Infecção de ferida operatória	20	1,3
Coledocolitíase	10	0,6
Coleperitônio	8	0,5
Seroma ferida operatória	7	0,4
Sangramento	6	0,4
PAB	5	0,3
Coleção biliar	4	0,2
Abscesso intra-abdominal	4	0,2
Outros	13	0,8
Sem complicações pós-operatórias	1.469	95
Reoperação	28	1,8
Complicações clínicas pós-operatórias	28	1,8
<b>Total</b>	<b>1.540</b>	<b>100</b>

<sup>a</sup> Oito pacientes tiveram mais de uma complicação; <sup>b</sup> Seis pacientes tiveram mais de uma complicação.

população. Logo a seguir está a colecistite aguda, que no início da experiência foi uma contra-indicação relativa de CVL. Atualmente, a CVL é indicada a todos os pacientes com colecistite aguda. Entretanto, apresenta um percentual de conversão maior do que para a colecistite não-complicada (2).

Comparativamente com a casuística apresentada em 1994 (3), com 219 casos, os resultados apresentaram melhora em alguns parâmetros. As complicações intra-operatórias diminuíram de 14% para 8,8%. Destas, 8,1% são complicações com pequena ou nenhuma repercussão sobre o resultado final da cirurgia, como perfuração da vesícula biliar durante a dissecação e queda de cálculos na cavidade. As complicações pós-operatórias diminuíram de 10,4% para 4,6%. A taxa de conversão foi semelhante (2,7% e 2,5%) e o tempo cirúrgico não diferiu significativamente (94,6 minutos contra 89,5 minutos). Entretanto, houve 3 casos de lesão iatrogênica de via biliar (0,2%) que não haviam ocorrido anteriormente, bem como 1 óbito que, no total, representa 0,06%. A mortalidade na literatura situa-se entre 0,04% e 0,07% (1).

Apesar da literatura citar uma frequência de lesão iatrogênica da via biliar (LIVB) entre 0,2 e 0,7%, com a CVL, esta complicação ocorreu em 2 casos na amostra estudada (0,13%). Entretanto, esta frequência, conforme estudo prévio no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, é de 0,5% de lesões de via biliar principal e 0,6% de complicações por ligadura inadequada do coto cístico (4). Algumas providências podem ser tomadas, no sentido de evitar essas ocorrências: uso de ótica de 30° permite um ângulo de visão maior sobre a área de dissecação, uso cuidadoso e com baixa intensidade do cauterio próximo às estruturas pediculares, identificação cuidadosa das estruturas do triângulo de Callot, uso de clips maiores ou ligadura com fio do coto cístico quando for calibroso (5). Durante a curva de aprendizado, é importante o auxílio de um cirurgião mais experimentado, pois a falta de treinamento é um dos principais fatores de risco para LIVB (6).

A colangiografia intra-operatória (CIO) desde a cirurgia por laparotomia permanece como um dos grandes dilemas da

colecistectomia. Neste estudo, a frequência de realização da CIO foi baixa (5,2%). Entre as utilizações da CIO estão o mapeamento da anatomia biliar e o diagnóstico de coledocolitíase. Com relação a LIVB, o exame não diminui o número de lesões mas diminui a gravidade e aumenta a acurácia e precocidade do diagnóstico (6). Recente estudo da pancreatite aguda biliar (PAB) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre demonstrou que 16,9% dos pacientes haviam sido previamente submetidos à colecistectomia, sendo, provavelmente, a coledocolitíase residual a responsável pela PAB (7,8). Nesta casuística, a PAB ocorreu em 0,3% dos pacientes. Com base nestes achados, e no argumento de que em um hospital escola a formação do cirurgião laparoscópico deve incluir a proficiência no procedimento e na interpretação do exame colangiográfico, o grupo de Vias Biliares e Pâncreas está implementando um protocolo de colecistectomia laparoscópica, no qual a CIO é rotina em todos os pacientes.

Duas gestantes foram operadas por videolaparoscopia sem intercorrência para a mãe ou o feto. A literatura ainda é controversa neste tópico, mas a tendência é considerar a CVL como de baixo risco na gestação, especialmente no segundo trimestre. Nesta situação, algumas recomendações são importantes: monitorização fetal intra-operatória, técnica aberta de pneumoperitônio para evitar lesão uterina, baixa pressão de CO<sub>2</sub> para evitar hipercarbica e hipóxia fetal e lateralização do corpo da paciente para esquerda, para que não haja compressão uterina da cava e conseqüente diminuição do retorno venoso (9).

As reoperações (1,8%) ocorreram em 4 situações: por complicações do coto cístico, exigindo reparo do ducto, lavagem e drenagem da cavidade; sangramento pós-operatório com ligamento adequado da artéria cística, para correção de LIVB ou por litíase residual. À exceção de 3 casos, os demais pacientes foram submetidos à laparotomia. A tendência atual é que na necessidade de reoperação esta ocorra por videolaparoscopia (10).

A presença de incisões prévias já foi uma contra-indicação à CVL. Nesta casuística, 32,6% dos pacientes já haviam sido operados, o que não foi fator impeditivo para a realização do pneumoperitônio, pois os acidentes de punção

ocorreram em apenas 0,2%. A prevalência de aderências junto ao local da cirurgia prévia varia de 75 a 90%, mas freqüentemente distribuem-se, concomitantemente, por outras regiões da cavidade abdominal. Alguns cuidados devem ser tomados, especialmente se a cicatriz for mediana e de origem gastroduodenal: colocação do primeiro trocarte sob visualização direta junto da cicatriz ao nível do umbigo ou, quando houver dificuldade, na fossa ilíaca direita, hipocôndrio direito ou abaixo do xifóide (9).

A CPER pré-operatória confirmou a suspeita de coledocolitíase em 41,3% dos casos. Acreditamos que a CPER no pré-operatório deva ser indicada quando há o diagnóstico definido de coledocolitíase por ecografia abdominal ou colangiografia por ressonância magnética, na icterícia, colangite e na PAB quando há suspeita laboratorial de coledocolitíase. Nos demais casos, deve ser realizada a CIO; caso seja comprovada a coledocolitíase, deixar o cateter transcístico e repetir a colangiografia na radiologia no dia seguinte. Confirmada a presença de cálculo, indicar a CPER. Nesta situação, o índice de sucesso da CPER é bem superior, com menor risco de complicações. Evidentemente, na dependência de instrumental e habilidade do cirurgião, o mesmo poderá realizar a exploração videolaparoscópica das vias biliares ou até mesmo por laparotomia na dependência do número, tamanho e localização dos cálculos.

Concluimos que a CVL evoluiu muito desde a experiência inicial relatada, mas ainda há alguns passos que podem ser aprimorados tecnicamente.

## Referências

1. NIH Consensus Conference. Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy. JAMA 1993;269:1018-24.
2. Rohde L, Freitas DMO, Osvaldt AB, Viero P, Bersch VP. A cirurgia videolaparoscópica nas doenças biliopancreáticas. Rev Col Bras Cir 2000;27:338-42.
3. Costa MSB, Guimarães JR, Migliavacca A, Trindade MR, Brentano L, Rohde L. Colecistectomias videolaparoscópicas: experiência inicial em um hospital universitário. AMRIGS 1994;38(3):215-9.
4. Rohde L, Borges da Costa MS, Osvaldt AB, Viero P, Wendt LR. Biliary Complications of laparoscopic cholecystectomy. Proceedings of the European Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA); 1999.
5. Perim CA, Guedes MAE. Colecistectomia laparoscópica: experiência em 500 casos, enfatizando as vantagens da colecistocolangiografia e da ligadura do ducto e artéria cística utilizando fio de náilon. Rev Col Bras Cir 1999;26:39-43.
6. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. J Am Col Surg 1995;180:101-25.
7. Osvaldt AB. Análise dos critérios prognósticos de gravidade na pancreatite aguda biliar [dissertação]. Porto Alegre (RS):UFRGS; 2000.
8. Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, Wendt LR, Bersch VP, Rohde L. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. Int Surg 2001. No prelo 2001.
9. Curet MJ. Special problems in laparoscopic surgery. Surg Clin North Am 2000;80:1093-110.
10. Dexter SP, Miller GV, Davides D, Martin IG, Sue Ling HM, Sagar PM, et al. Relaparoscopy for the detection and treatment of complications of laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 2000;179(4):316-9.

## Anastomose esofagogástrica cervical em dois tempos: 5 anos de experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Leandro T. Cavazzola<sup>1</sup>, Richard R. Gurski<sup>1</sup>, Carlos C. Schirmer<sup>1</sup>, André Ricardo P. da Rosa<sup>1</sup>, Guilherme Pesce<sup>2</sup>, João Pedro B. Telles<sup>2</sup>, Cleber Dario P. Kruef<sup>3</sup>

**OBJETIVO:** A anastomose esofagogástrica cervical é um procedimento utilizado para restaurar a continuidade do trato digestivo após cirurgias curativas ou paliativas para o câncer esofágico. O Grupo de Cirurgia do Esôfago, Estômago e Intestino Delgado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre realiza o procedimento em 2 tempos cirúrgicos. No primeiro tempo, realiza-se uma esofagostomia cervical lateral e posiciona-se o substituto esofágico no pescoço. O segundo tempo é realizado uma semana após, com a sutura do esôfago remanescente no substituto elevado ao pescoço. Este substituto é escolhido entre os procedimentos de levantamento gástrico (LG) e tubo gástrico de grande curvatura (TGC), conforme a possibilidade ou não de ressecção da lesão esofágica. O objetivo do presente trabalho é de descrever os resultados precoces (até 30 dias) obtidos com a realização de anastomose esôfago-gástrica cervical retardada (postergada) após procedimento cirúrgico de ressecção ou bypass esofágico por neoplasia de esôfago.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Cinquenta e nove pacientes preencheram os critérios de inclusão, sendo 49 homens, 55 brancos, com uma média de idade de 51,5 anos. Vinte e dois pacientes realizaram cirurgia de levantamento gástrico. Os fatores de risco conhecidos para complicações pós-operatórias foram similares entre os dois grupos. A única diferença entre os grupos na avaliação pré-operatória foi o estágio do tumor, o que era esperado, tendo em vista os critérios usados para a escolha do procedimento. **RESULTADOS:** A fístula cervical foi detectada em sete pacientes (31,8%) do grupo LG e em nove pacientes (34,3%) do grupo TGC (RR 1,3; IC 95%: 0,5-3,0, P = 0,54). Dois pacientes (9,1%) do grupo LG e um paciente (2,7%) do grupo TGC foram a óbito (RR 3,4; IC 95%: 0,3-34,9, P = 0,54). As complicações infecciosas ocorreram em um paciente (4,5%) do grupo LG e 7 pacientes (18,9%) do grupo TGC (RR 0,2; IC 95%: 0,1-1,8, P = 0,23). Não houve diferenças entre os grupos, levando em conta a ocorrência de fístula cervical no pós-operatório, mortalidade hospitalar precoce (30 dias após a cirurgia) e infecções.

<sup>1</sup> Grupo de Cirurgia de Esôfago, Estômago e Intestino Delgado, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Leandro Totti Cavazzola, Av. Montenegro 163/802, CEP 90460-160, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: cavazzola@pro.via-rs.com.br

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Serviço de Cirurgia Geral, Grupo de Cirurgia de Esôfago, Estômago e Intestino Delgado, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**CONCLUSÕES:** Os dados apresentados nesta série são semelhantes a outros serviços de referência para o tratamento do câncer de esôfago, e nessa série não houve diferença entre os LG e TGC em relação às complicações no pós-operatório precoce.

**Unitermos:** Carcinoma epidermóide de esôfago; cirurgia; anastomoses; fístulas; complicações pós-operatórias; óbito.

### **Delayed cervical esophagogastric anastomosis: a 5-year experience at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

**OBJECTIVE:** Cervical esophagogastric anastomosis (CEA) is a common procedure used to restore the continuity of the digestive tract following curative or palliative surgery for esophageal cancer. At the HCPA, we carry out CEA procedures in two steps: first, we carry out a lateral cervical esophagostomy and position the esophageal substitute in the neck; second, after one week, the esophageal remnant is sutured to the esophageal substitute. The choice of esophageal substitute is made according to gastric pull-up (GP) or greater curvature gastric tube (GCGT), depending on the possibility of resection of the lesion. The objective of this paper is to describe the early results (up to 30 days) of delayed cervical esophagogastric anastomosis after resection or esophageal bypass procedures due to esophageal neoplasia.

**MATERIAL AND METHODS:** Fifty-nine patients fulfilled the criteria for inclusion in our study, out of which there were 49 male and 55 white patients; the age average was of 51.5 years. Twenty-two patients were submitted to gastric pull-up. The risk factors for postoperative complications were similar for both groups. Tumor staging was the only difference between the two groups in preoperative examination; this difference was expected according to the criteria used for choosing the procedure.

**RESULTS:** Seven patients (31.8%) of the GP group and in 9 patients (34.3%) from the GCGT group (RR 1.3; CI 95%: 0.5-3.0, P = 0.54) presented leakage. Two patients (9.1%) from the GP group and 1 (2.7%) from the GCGT group died (RR 3.4; CI 95%: 0.3-34.9, P = 0.54). One patient (4.5%) from the GP group and 7 (18.9%) patients from the GCGT group (RR 0.2; CI 95%: 0.1-1.8, P = 0.23) presented infections. There were no differences between the groups regarding occurrence of leakage, short-term postoperative death (until 30 days after surgery), and infections.

**CONCLUSIONS:** Our results are similar to those of other services of reference for the treatment of esophageal cancer. In this study, we did not find any differences between the GP and GCGT groups regarding short-term postoperative complications.

**Key-words:** Esophageal epidermoid carcinoma; surgery; anastomoses; postoperative complications; leakage; death.

---

Revista HCPA 2001;21(1):13-27

## **Introdução**

O câncer de esôfago é uma das neoplasias malignas mais devastadoras do trato gastrointestinal. O diagnóstico tardio, associado ao comportamento biológico agressivo, implica em prognóstico sombrio para

os portadores desta doença (1).

Esta neoplasia se caracteriza por apresentar grande variabilidade em sua incidência, inclusive dentro de uma mesma microrregião, o que demonstra a ocorrência de fatores ambientais de forma decisiva em sua gênese (2-6). No Brasil, ocupa a quarta causa

de morte entre todos os tumores. O Rio Grande do Sul apresenta o quinto lugar no mundo em mortalidade por esta doença, sendo considerado área endêmica para este tumor (7,8). Esta característica regional foi uma das motivações para a formação, em 1987, do Grupo de Cirurgia de Esôfago, Estômago e Intestino Delgado (GCEEID) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que se tornou centro de referência para o tratamento deste tumor.

Os tumores mais comuns do esôfago são os de origem epitelial. Destes, a maior parte é representada pelo tipo epidermóide (9-12). No entanto, existe atualmente uma tendência mundial no avanço do tipo adenocarcinoma, especialmente nas populações com melhor condição sócio-econômica (13-15).

A escolha da abordagem terapêutica é determinada fundamentalmente com base no estadiamento clínico da doença, ponto a partir do qual são baseadas todas as decisões (3, 16-18).

### **Técnicas cirúrgicas**

A primeira esofagectomia descrita em humanos data de 1877 e corresponde a uma ressecção de esôfago cervical com exclusão do trânsito gastrointestinal pela via oral, realizada por Czerny (14). O primeiro relato sobre o tratamento cirúrgico do câncer de esôfago torácico bem-sucedido foi realizado em 1913 por Torek, através de uma toracotomia, reconstruindo o trato gastrointestinal através de uma esofagostomia cervical esquerda conectada a uma gastrostomia por um tubo de borracha externo (14). Desde esta experiência inicial, inúmeras modalidades terapêuticas e diferentes alternativas na abordagem cirúrgica têm sido utilizadas para o tratamento da neoplasia, todas elas sem o impacto desejável nos níveis de morbimortalidade (2,19).

A esofagectomia é a abordagem cirúrgica de escolha no tratamento das neoplasias de esôfago (2,14,20-29), mesmo levando-se em conta os casos com lesões em estágios avançados onde não haja metástases à distância. Promove o melhor controle locorregional da doença e oferece aos pacientes uma melhora na qualidade de vida quando

comparada com os demais métodos paliativos (30,31).

As cirurgias paliativas para o tratamento do carcinoma epidermóide de esôfago correspondem a 50-75% dos casos. Inúmeros procedimentos foram descritos na tentativa de apagar o estigma que esta neoplasia causa a seus portadores (2,14,16,20). Não apenas devolver ao paciente a sua habilidade de nutrição pela via oral, mas oferecer melhora na qualidade de vida com mínima morbimortalidade deve ser o objetivo principal de qualquer técnica paliativa (32-40).

### **Reconstrução do trato gastrointestinal após cirurgia**

A reconstrução do trato gastrointestinal é realizada com a utilização dos mais diferentes substitutos. O órgão preferido para a reconstrução é o estômago (2,14,16,20,29).

Alternativas técnicas são a utilização do cólon direito ou cólon transversal, especialmente nos tumores de terço distal do esôfago (2,19,25).

O órgão menos comumente utilizado nas substituições esofágicas é o intestino delgado, que pode ser interposto como retalho ou transposto à região cervical como um enxerto livre através de técnicas de microcirurgia (2,19).

Após a cirurgia de ressecção ou nas técnicas paliativas onde se utiliza o tubo digestivo para reconstrução do trato gastrointestinal, a continuidade do trânsito pode ser feita através de anastomoses realizadas ao nível do tórax ou na região cervical (14,19, 20,25).

A abordagem com anastomose no nível da região cervical é apregoada como apresentando menor índice de complicações potencialmente fatais que poderiam ser atribuídas à reconstrução intratorácica, como deiscência e mediastinite grave (20,25,28,41). Por outro lado, esta técnica tem a desvantagem teórica de propiciar uma menor possibilidade de ressecção dos tecidos linfáticos circunjacentes ao esôfago torácico, caracterizando uma ressecção inadequada do ponto de vista oncológico (19,25). Não existe no momento literatura consistente para indicar qual o tipo de ressecção e reconstrução mais

adequada, ficando a escolha a critério do cirurgião (2,14,25).

Inúmeros estudos foram conduzidos na tentativa de elucidar o melhor tipo de técnica a ser empregada nas anastomoses quando da reconstrução do trânsito gastrointestinal (20,41). Técnicas empregando suturas contínuas, suturas simples, seja em um ou dois planos de sutura, apresentam resultados semelhantes, com os mesmos níveis de incidência de fístula e de complicações pós-operatórias (20,41-45). As anastomoses mecânicas começaram a ser melhor estudadas nos últimos 5 anos, e os trabalhos mais recentes favorecem sua utilização, atribuindo menores índices de complicações locais e sistêmicas (20,42).

Na tentativa de diminuir as complicações decorrentes da realização das anastomoses esofagoviscerais, alguns autores propõem a realização de 2 tempos cirúrgicos (17,46). Em um primeiro momento realiza-se a ressecção da lesão esofágica e elevação do substituto esofágico até a região cervical, onde o mesmo é fixado e realizada uma esofagostomia cervical lateral da porção proximal do esôfago (47). Em torno de 10 dias depois do procedimento inicial é realizada a cirurgia de restabelecimento do trânsito gastrointestinal. Esta conduta se sustenta na hipótese de que haveria uma melhor distribuição da microcirculação do estômago ou de sua porção interposta até a região cervical (17,46). Após alguns relatos iniciais animadores (46), muito pouco foi estudado sobre o comportamento das anastomoses esofagoviscerais retardadas (postergadas) para o tratamento da reconstrução do trato gastrointestinal após cirurgia de ressecção ou *bypass* do câncer esofágico.

Mesmo levando-se em conta todo o incremento tecnológico desde a primeira descrição cirúrgica, muito pouco se ofereceu aos pacientes em termos de melhora na qualidade de vida e sobrevida (2,34), o que instiga a procura de alternativas técnicas mais acertadas para o tratamento destes pacientes.

## Objetivos

Descrever os resultados precoces (até

30 dias) obtidos com a realização de anastomose esôfago-gástrica cervical retardada (postergada) após procedimento cirúrgico de ressecção ou *bypass* esofágico por neoplasia de esôfago.

## Específicos

Comparar o subgrupo de pacientes submetido a tubo gástrico de grande curvatura com os que realizaram procedimento cirúrgico de levantamento gástrico, levando em conta complicações infecciosas pós-operatórias, ocorrência de fístula cervical e mortalidade até 30 dias do procedimento inicial.

## Materiais e métodos

O presente estudo constitui-se de uma coorte histórica, com unidade de estudo individual. O momento de inclusão no presente estudo foi considerado o do tratamento cirúrgico (tempo zero).

## População e amostra

Todos os pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide de esôfago (CEE) atendidos no Ambulatório do Grupo de Cirurgia de Esôfago, Estômago e Intestino Delgado (GCEEID) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de janeiro de 1994 a julho de 1999, foram avaliados prospectivamente através de um protocolo que avalia história e exame clínico detalhados, além de exames complementares para determinar a extensão locoregional e sistêmica da doença e o risco cirúrgico que apresentam estes pacientes. São realizados, como rotina deste protocolo, radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno (REED), endoscopia digestiva alta com biópsia e ecoendoscopia quando possível, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax com ênfase no mediastino e fibrobroncoscopia na avaliação da extensão da doença. A avaliação hematológica e sorológica de rotina, bem como a gasometria arterial, espirometria, eletrocardiograma em repouso e avaliação nutricional fazem parte da determinação do risco cirúrgico destes pacientes.



De posse destes dados, os pacientes são classificados em pacientes de alto ou baixo risco cirúrgico, estes últimos definidos como pacientes com condições clínico-anestésicas de serem submetidos a cirurgias de grande porte (esofagectomia ou tubo gástrico de grande curvatura), conforme critérios previamente publicados (47-50).

Os pacientes são ainda divididos em potencialmente curáveis ou incuráveis, definindo-se curabilidade como a possibilidade de retirada completa do tumor sem evidência de doença metastática.

Após esta avaliação, o tratamento dos pacientes é individualizado conforme o algoritmo que está na figura 1.

Os paciente considerados potencialmente curáveis e de baixo risco cirúrgico são submetidos à exploração cirúrgica e ressecção quando tecnicamente possível. Caso não seja possível a ressecção (por invasão local, por exemplo) realiza-se o *bypass* do tumor preferencialmente através da realização de um tubo gástrico de grande curvatura, elevado ao pescoço por via retroesternal, conforme procedimento descrito mais adiante. No caso de ser possível a ressecção da lesão, opta-se pela esofagectomia com toracotomia se não há evidência de metástases em linfonodos locorregionais. Caso as mesmas estejam presentes, define-se a realização de esofagectomia pela via transiatal (51). Nas duas situações, realiza-se a reconstrução do trânsito

através do levantamento gástrico até a região cervical (descrito abaixo), conforme preconizado inicialmente por McKeown (28). Quando não é possível a utilização do estômago (cirurgia prévia, invasão do tumor, por exemplo), utiliza-se o cólon na reconstrução do trânsito alimentar e, na impossibilidade de utilização deste, o intestino delgado.

Em todas as situações, os procedimentos são realizados em dois tempos cirúrgicos. No primeiro tempo, procede-se à ressecção do esôfago ou à construção do *bypass* com a grande curvatura e elevação do mesmo à região cervical. A porção cervical do esôfago é exteriorizada através de uma esofagectomia cervical lateral esquerda. Inicialmente submetidos à cirurgia de ressecção ou *bypass* com anastomose primária, a partir de julho de 1994 todos os pacientes do grupo passaram a ser submetidos à cirurgia de reconstrução do trânsito retardada (postergada), onde sete a 10 dias após o procedimento supracitado, realiza-se a anastomose do coto esofágico com o estômago posicionado na região cervical.

Neste estudo foram incluídos os pacientes atendidos no GCEEID do HCPA com diagnóstico de CEE e que foram submetidos à cirurgia de ressecção esofágica (esofagectomia por toracotomia ou transiatal) com levantamento gástrico ou a *bypass* esofágico através de tubo gástrico de grande curvatura.

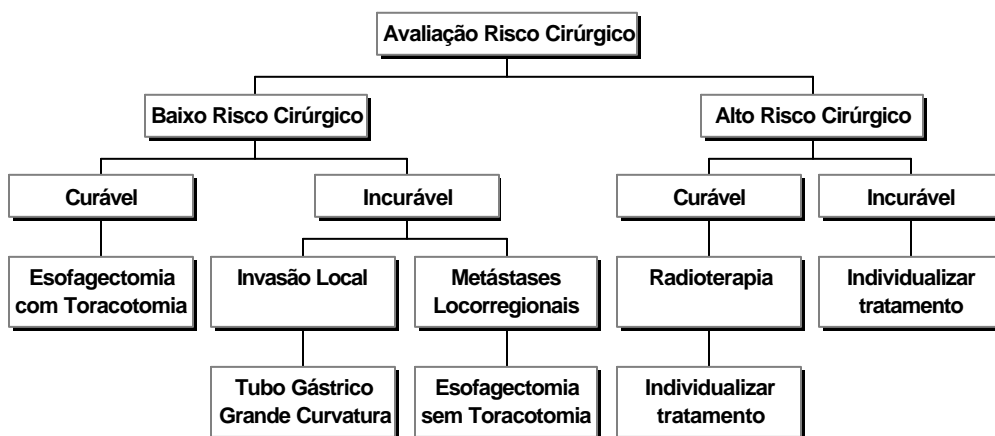


Figura 1. Algoritmo de tratamento dos pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago no Grupo de Cirurgia de Esôfago, Estômago e Intestino Delgado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### **Critérios de Exclusão**

Pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide de esôfago atendidos pelo referido grupo que tenham sido submetidos a outro tipo de procedimento que não os citados anteriormente, por contra-indicação clínica ou por características inerentes à doença de base (ex: metástases sistêmicas que contra-indiquem cirurgia ou presença de cirurgia gástrica prévia que impossibilite ou inviabilize a utilização do estômago como substituto esofágico) (47).

### **Análise**

A primeira parte do trabalho consiste de uma descrição dos resultados obtidos pelo GCEEID após a adoção das referidas cirurgias para o tratamento do câncer esofágico, não cabendo portanto análise estatística.

Para comparação entre os grupos tubo gástrico e levantamento, foi utilizado teste do  $\chi^2$  com análise de resíduos para avaliar a presença de diferenças entre os grupos, sendo empregado o teste exato de Fisher quando indicado. A análise ocorrência de complicações na coorte foi feita pelo método produto-limite ou Kaplan-Meier, cuja vantagem é usar de modo eficiente todos os dados disponíveis sobre cada paciente na coorte (52,53). Utilizou-se um nível de significância de 0,05.

### **Ética**

Tendo em vista que o presente estudo é parte integrante do protocolo de atendimento aos pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago atendidos no GCEEID do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que já possui aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA e que nenhuma intervenção experimental foi realizada nos pacientes, pode-se eximir do pesquisador a necessidade do termo de consentimento pós-informação. Inscrição no GPPG: Fatores prognósticos no câncer de esôfago: um estudo no HCPA N-97001; Análise de sobrevida e estudo de fatores prognósticos em pacientes com carcinoma escamoso de esôfago N-97095.

### **Resultados**

Dos pacientes atendidos no ambulatório do GCEEID no período de janeiro de 1994 a julho de 1999, 59 preencheram os critérios de inclusão no presente estudo. Destes, 22 foram submetidos à esofagectomia com cirurgia de levantamento gástrico (LG) (37,3%), sendo 9 por toracotomia ântero-lateral esquerda e 13 pela via transiatal, conforme técnica previamente descrita. Os demais 37 pacientes foram submetidos à cirurgia de *bypass* esofágico por via retroesternal com a realização de tubo gástrico de grande curvatura. O sexo masculino predominou, com 49 pacientes (83,1% do total). A média de idade foi de 51,5 anos, variando de 35 a 88 anos. A maioria dos pacientes era branca (55 pacientes, 93,22%).

A incidência geral de fístula cervical foi de 27,1% (16 pacientes). Ocorreram 3 óbitos no período de avaliação para o presente estudo (5,1%). Oito pacientes (13,6%) apresentaram complicações infecciosas no pós-operatório, sendo três pacientes com infecção respiratória, três pacientes com infecção da incisão cervical, um paciente com empiema (sem foco respiratório detectável) e uma paciente com fístula abdominal. O tempo médio de internação foi de 33 dias, variando de 10 a 50 dias.

No período pós-operatório precoce, apenas um paciente necessitou de reintervenção cirúrgica, por ter apresentado fístula abdominal no pós-operatório imediato.

A divisão dos pacientes em relação ao tipo de cirurgia realizada demonstrou não haver diferença entre os grupos quando levados em conta os critérios sócio-demográficos e fatores de risco para complicações pós-operatórias, conforme demonstra a tabela 1.

Ao se comparar os grupos tubo gástrico de grande curvatura e levantamento gástrico, não se encontra diferença na ocorrência de fístula cervical, conforme demonstra a tabela 2.

Não houve diferença entre os grupos no tempo até a ocorrência de fístula cervical, conforme demonstra a figura 2.

O tempo médio de internação após a cirurgia inicial (considerado o tempo zero do estudo) foi de 20 dias para ambos os grupos, sem diferença estatística entre os mesmos,

**Tabela 1.** Comparação entre os grupos Levantamento Gástrico e Tubo Gástrico de Grande Curvatura - variáveis sócio-demográficas e determinantes de risco

Variável	LG		TGC		P
	n = 22		n = 37		
Sexo, Nº (%) M	19	(86,4)	30	(81,1)	0,73
Cor, Nº (%) B	19	(86,4)	36	(97,3)	0,14
Idade, anos	59,2	± 9,0	60,1	± 11,1	0,73
Tabagismo	19	(86,4)	29	(78,4)	0,51
Risco nutricional <sup>a</sup>	5	(23,8)	11	(33,3)	0,54
Risco cardiológico <sup>a</sup>	0	(0,0)	1	(4,5)	0,42
Risco respiratório <sup>a</sup>	0	(0,0)	2	(9,5)	0,13
Estadiamento clínico					
I	1	(4,5)	0	(0,0)	
II	11	(50,0)	5	(13,5)	0,00
III	10	(44,5)	30	(81,1)	6
IV	0	(0,0)	2	(5,4)	
T clínico					
T1	2	(9,1)	0	(0,0)	
T2	3	(13,6)	1	(2,7)	0,00
T3	14	(63,6)	13	(35,1)	1
T4	3	(13,6)	23	(62,2)	

Os dados são apresentados como número de pacientes (porcentagem), média ± desvio-padrão. n = número de pacientes; M = sexo masculino; B = Cor branca;

<sup>a</sup> Pacientes com dados perdidos = risco nutricional: 5 pacientes; risco cardiológico = 7; pacientes, risco respiratório = 3 pacientes.

conforme mostra a figura 3.

O tempo médio entre o primeiro procedimento (resseção ou *bypass*) e o segundo tempo cirúrgico (reestabelecimento do trato gastrointestinal) foi semelhante entre os 2 grupos, com mediana de 14 dias em ambos ( $P = 0,71$ ).

O estadiamento cirúrgico pós-operatório comportou-se conforme a tabela 3.

## Discussão

Desde as primeiras descrições do tratamento cirúrgico para esta doença, inúmeros progressos da ciência médica foram incorporados ao armamento terapêutico na luta contra as neoplasias de esôfago. Melhores técnicas operatórias, melhora das técnicas anestésicas e cuidados pós-operatórios somaram-se a um melhor entendimento dos seus mecanismos de progressão. Não

obstante, os resultados ainda não são satisfatórios, como demonstra a série aqui relatada (14,54).

A insatisfação com estes resultados leva à procura incessante de melhores alternativas técnicas para o tratamento deste problema, técnicas que, se não propiciam a cura do paciente, podem ajudar a melhorar sua qualidade de vida, oferecendo os melhores resultados em termos de alívio de sintomas com o mínimo de morbimortalidade (30,32,38).

Para tentar prever a ocorrência de complicações precoces, seu padrão de comportamento e possíveis fatores causais em pacientes com uma doença tão grave submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte, torna-se imperioso avaliar os procedimentos terapêuticos adotados em um serviço criado para ser referência no tratamento das moléstias do esôfago.

No período de janeiro de 1988 a julho de

**Tabela 2.** Comparação entre os Grupos Levantamento Gástrico e Tubo Gástrico de Grande Curvatura - variáveis em estudo

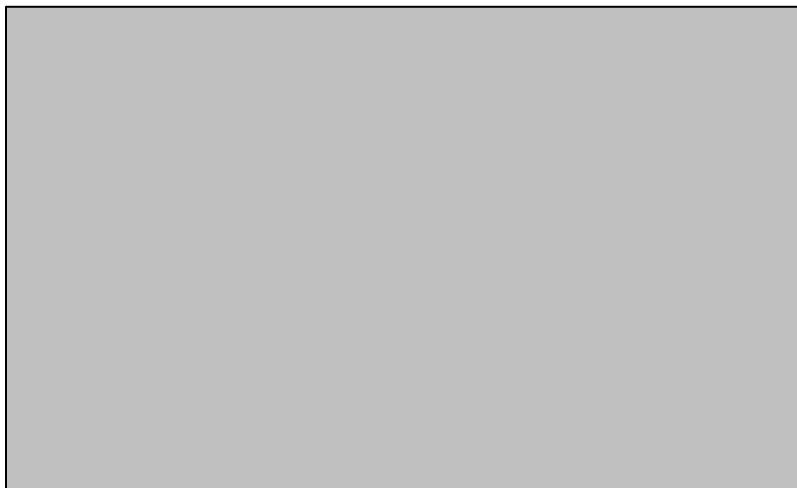
Variável	LG		TGC		RR	IC 95%	P
	n = 22		n = 37				
Fístula <sup>a</sup>	7	(31,8%)	9	(34,3%)	1,3	0,6 - 3,0	0,39
Óbito <sup>b</sup>	2	(9,1%)	1	(2,7%)	3,4	0,3 - 34,9	0,54
Infecção <sup>c</sup>	1	(4,5%)	7	(18,9%)	0,2	0,1 - 1,8	0,23

<sup>a</sup> Ocorrência de fístula na zona de anastomose clinicamente detectável até 30 dias após a cirurgia; <sup>b</sup> Óbito hospitalar até 30 dias após a realização da cirurgia; <sup>c</sup> Infecção respiratória, urinária ou na ferida operatória ocorrida até 30 dias da data da cirurgia.

1999, foram atendidos 480 casos de carcinoma epidermóide de esôfago pelo GCEEID - HCPA. A partir de julho de 1994, ponto de início do presente estudo, este número se concentra em torno de 250 casos, levando em conta apenas os pacientes com carcinoma epidermóide do esôfago. Pode-se observar que apenas 22 destes casos foram operados com intenção curativa em um período de 5 anos, o que leva a preocupante média de menos de 5 casos por ano, ou 1 a cada quase 3 meses. Esta constatação reflete a realidade do carcinoma epidermóide no Brasil e na grande parte das regiões com literatura disponível: uma lesão indolente, com comportamento biológico insidioso até sua descoberta e com poucas possibilidades de êxito terapêutico após o diagnóstico em estágios tão avançados (2,34,55,56).

Desde a criação do GCEEID, optou-se pela adoção das técnicas de tratamento cirúrgico com a realização de anastomoses ao nível da região cervical. Não obstante, sempre foi preconizada a utilização do estômago como órgão substituto de escolha, reservando-se as demais alternativas para quando o mesmo não estivesse disponível.

A partir de julho de 1994, optou-se, com base em dados da literatura disponível até o momento, em realizar os procedimentos consagrados até aquela data, (17,35,39,46,54) com a variante da realização dos mesmos em 2 tempos cirúrgicos: em um tempo, propiciava-se à ressecção da lesão (cirurgia de ressecção esofágica com levantamento gástrico) ou procedia-se à criação de um tubo com a grande curvatura gástrica (cirurgia de *bypass* com tubo gástrico de grande curvatura gástrica) e o



**Figura 2.** Ocorrência de fístula cervical clinicamente detectável - comparação entre os grupos levantamento gástrico e tubo gástrico de grande curvatura.

**Tabela 3.** Comparação entre os grupos Levantamento Gástrico e Tubo Gástrico de Grande Curvatura - Estadiamento Cirúrgico Pós-Operatório

Estadiamento cirúrgico	Tipo de cirurgia		Totais
	LG n = 22	TGC n = 37	
I	1 (4,5%)	1 (2,7%)	2 (3,4%)
II	11 (50%)	4 (10,8%)	15 (25,1%)
III	9 (40,9%)	29 (78,4%)	38 (64,4%)
IV	1 (4,5%)	3 (8,1%)	37 (62,7%)
Totais	22 (37,3%)	37 (62,7%)	59 (100%)

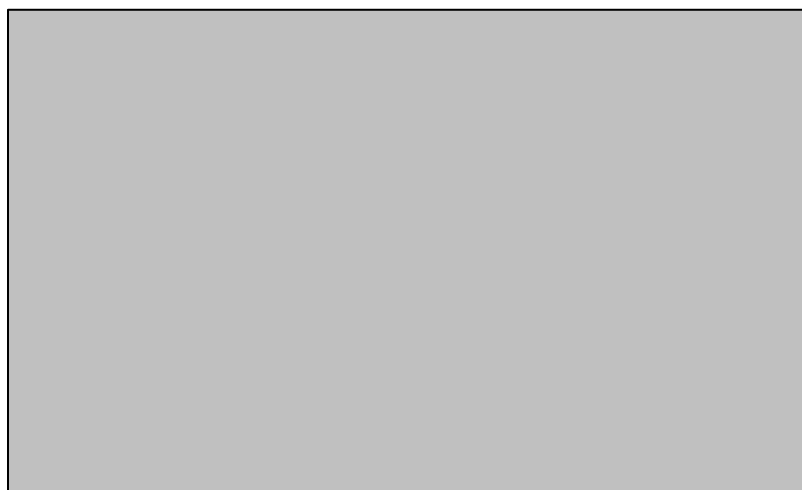
$\chi^2 - P = 0,01$ .

substituto esofágico elevado até a região cervical, onde após ser fixado às estruturas desta região permanecia por 7-10 dias. Neste mesmo ato operatório, procedia-se à realização de uma esofagostomia cervical esquerda. Em um segundo momento cirúrgico, realizava-se a reconstituição da continuidade do trato gastrointestinal, através da anastomose do substituto esofágico com a porção proximal do esôfago previamente exteriorizada.

A base teórica para tal conduta tinha como alicerce uma melhor distribuição da microcirculação (46). Até aquele momento, estudos realizados na tentativa de definir o melhor método de avaliação da viabilidade do substituto esofágico não demonstravam superioridade em relação à impressão do cirurgião sobre o órgão utilizado. Mais grave que

isso, não se podia prever quais os pacientes iriam apresentar complicações decorrentes destas anastomoses realizadas em órgãos com vascularização prejudicada ou inviáveis (36, 39, 57). Para tentar contornar tal problema, a melhora na microcirculação parecia uma alternativa interessante e desprovida de maiores riscos (39). Poucos estudos foram conduzidos na literatura empregando a metodologia de anastomose em 2 tempos desde então (36, 47, 58).

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão para o presente estudo apresentavam-se com características semelhantes do ponto de vista sócio-demográfico e dos fatores de risco atualmente conhecidos para o desenvolvimento de complicações anastomóticas no pós-operatório



**Figura 3.** Proporção de pacientes internados nos grupos levantamento gástrico e tubo gástrico de grande curvatura.

(41,59), conforme demonstra a tabela 1 dos resultados. O único ponto de heterogeneidade entre os grupos era o estadiamento clínico pré-operatório. Levando-se em conta que os procedimentos cirúrgicos são escolhidos na dependência deste estadiamento (figura 1), tal resultado era esperado na presente amostra.

O perfil do paciente com carcinoma epidermóide de esôfago nesta série é concordante com as séries da literatura, levando-se em conta suas características sócio-demográficas e os fatores de risco para desenvolvimento de complicações pós-operatórias aqui analisados (41,44,56,59,60). Observa-se que menos de 1/4 dos pacientes se apresentam em estágios precoces da doença no pré-operatório, o que reforça o conceito de que normalmente quando detectável clinicamente, o carcinoma epidermóide de esôfago está em estágio avançado, comprometendo as possibilidades terapêuticas.

Os pacientes submetidos à cirurgia de ressecção da neoplasia foram na maioria das vezes ressecados pela via transiatal. A opção por esta técnica reside no fato de que, em não havendo comprometimento de órgãos adjacentes por invasão local do tumor e o paciente apresentando evidência de metástases locorregionais, a ressecção transiatal apresenta resultados semelhantes à ressecção com toracotomia e dissecação linfonodal em termos de sobrevida e intervalo livre de doença, com menor morbidade (61,62), ainda que os resultados atualmente disponíveis não beneficiem nenhum dos procedimentos (25-27). Tendo em vista esta ausência de diferença demonstrada até o momento, optou-se por analisar de forma conjunta os procedimentos de ressecção, não importando se era adicionado um tempo torácico ou não.

Os níveis de mortalidade aqui apresentados estão em conformidade com serviços de referência para o tratamento desta neoplasia distribuídos no mundo. As séries existentes na literatura atualmente apresentam uma mortalidade que varia de 2 a 30% (54,56,60,63). A taxa de mortalidade no presente estudo, mais próxima do limite inferior das séries mundiais, pode estar relacionada com o fato de que em nosso meio os

procedimentos de grande porte são reservados apenas para pacientes com condições clínicas adequadas a um procedimento tão extenso. Sempre que é detectada a presença de algum fator de risco nutricional, cardiológico ou respiratório passível de correção, a cirurgia para este paciente é postergada até que este risco seja revertido. Caso isto não seja possível, opta-se por procedimentos menos complexos e com menor índice de complicações, ainda que com piores resultados na sobrevida a médio e longo prazo, na tentativa de oferecer ao paciente a melhor cirurgia que ele possa suportar e que apresente os melhores resultados para o seu tipo de lesão (32,33). Uma possível maior mortalidade associada aos procedimentos de *bypass* que é relatada por alguns autores não foi demonstrada na presente série (19,39). Levando-se em conta que os resultados são bastante semelhantes, é pouco provável que, mesmo com um grande incremento no número de casos, possa ocorrer uma diferença estatística entre os grupos.

As complicações precoces da anastomose esofagogástrica cervical se comportaram de forma semelhante as da literatura disponível, com uma tendência a níveis mais elevados nesta amostra. A ocorrência de fístula cervical tem sido relatada em cerca de 10 a 15% dos casos (20,47,63,64). Algumas séries mais antigas colocam esta incidência em até 25% dos casos (36,41,65). Não há diferença em seu aparecimento, mesmo se levando em conta os diferentes tipos de suturas e fios aplicados (20,42,45). A tendência atual tem sido a de utilização de sutura mecânica para a realização destas anastomoses, com alguns resultados animadores sendo relatados (em torno de 3%) (20,56,66).

Os fatores de risco conhecidos para predição de complicações das anastomoses esofagogástricas na região cervical foram estabelecidos por Dewar em 1992. Em uma revisão de 170 pacientes com câncer de esôfago, demonstrou-se que baixos níveis de albumina no pré-operatório (indicando desnutrição crônica), sangramento intraoperatório acima de 1000 ml, a ocorrência de retardo no esvaziamento gástrico e a utilização de uma técnica de sutura com pontos

contínuos levaram a uma maior chance de complicações anastomóticas em um modelo de regressão múltipla. Na presente amostra, alguns destes fatores puderam ser comprovados como estando homoganeamente distribuídos entre os grupos LG e TGC. Mesmo com métodos mais modernos disponíveis atualmente, ainda é a impressão clínica do cirurgião o melhor meio de avaliar a viabilidade do segmento interposto para substituição (67), embora estejam disponíveis atualmente novos métodos com resultados iniciais promissores, como a medida do dióxido de carbono intra-arterial ao nível do coto elevado à região cervical (68).

Convém ressaltar ainda que, embora inicialmente tidas como benignas e desprovidas de maior gravidade, as fístulas da anastomose esofagogástrica na região cervical podem levar à estenose em cerca de 50% dos casos (20,59), comprometendo a qualidade de vida dos pacientes pela necessidade de realização de repetidas sessões de dilatação endoscópica (20).

As complicações infecciosas precoces após cirurgias de grande porte em pacientes debilitados como o da série apresentada (8 casos - 13,5%) são freqüentes e previsíveis, tendo sido relatadas em 10-35% dos casos (56,63). Apesar de haver uma diferença entre os percentuais de ocorrência de complicações infecciosas nesta série, quando se demonstrou uma ocorrência de 1 caso de infecção respiratória (4,5%) entre os pacientes submetidos a LG e 7 casos (2 infecções respiratórias, 3 infecções de ferida operatória, 1 empiema e 1 fístula abdominal - 18,7%) nos pacientes que realizaram TGC, não foi detectada significância estatística neste resultado. O aumento nas observações poderia fornecer dados mais consistentes e confirmar se não existe associação ou se apenas o número de indivíduos observados foi insuficiente para demonstrar uma diferença que possa vir a existir.

Outro ponto a ser avaliado era a possibilidade de ocorrência de fístula em tempos diferentes conforme o tipo de cirurgia realizado. Em tese, o Levantamento Gástrico preserva melhor a microcirculação intragástrica do que o Tubo Gástrico de Grande Curvatura,

e melhores resultados poderiam advir daí (47). No entanto, com relação a esta variável, não houve diferença nos grupos.

O tempo de internação após o procedimento cirúrgico inicial (tempo zero do presente estudo) foi semelhante entre os 2 grupos, com uma média e mediana de 20 dias em ambos. Tal resultado é consistente com os achados da literatura (17,56), e o incremento de alguns dias na permanência hospitalar se deve notadamente à opção pela realização dos procedimentos em 2 tempos cirúrgicos, e não aos procedimentos cirúrgicos propriamente ditos. Isto é confirmado pela ausência de diferença entre o tempo médio nos grupos TGC e LG entre o primeiro e o segundo procedimentos, demonstrado neste trabalho.

Notadamente, o estadiamento cirúrgico no pós-operatório se comportou de forma diferente entre os grupos LG e TGC, fato já esperado, tendo em vista o algoritmo de tratamento proposto pelo GCEEID em 1988. Para diferentes estágios da doença, são propostos diferentes tipos de tratamento (figura 1).

O estadiamento clínico/cirúrgico contribui sobremaneira para a escolha da terapêutica e tem influência decisiva no prognóstico a médio e longo prazo (2,14,22,29,60). No entanto, os efeitos do estadiamento clínico nas complicações precoces e nos resultados a curto prazo não foram adequadamente estudados. Tal efeito tem fundamental importância em uma doença que afeta de forma tão importante a qualidade de vida e piora de forma tão agressiva o prognóstico do paciente. Oferecer um retorno da alimentação por via oral e permitir o maior intervalo livre de sintomas e, se possível, de doença com um mínimo de morbidade, torna-se imperioso.

No GCEEID, todos os pacientes encaminhados ao Serviço são avaliados através de um protocolo prospectivo, rígido, que permite a correta classificação e estadiamento pré-operatório, colaborando para a tomada de decisão quando da opção por determinado tipo de tratamento. A utilização da ecoendoscopia tem permitido um diagnóstico mais acurado das reais possibilidades de ressecção, permitindo cirurgias mais extensas em pacientes com real chance de cura e evitando sua realização em

pacientes com invasão de tecidos periesofágicos ou com comprometimento linfonodal extenso, onde a cirurgia de ressecção não altera a sua sobrevida (19,40,60). A ecoendoscopia não foi realizada rotineiramente nos pacientes da presente amostra porque só está disponível neste serviço desde 1997. Mesmo nos pacientes onde foi possível a utilização do aparelho de ecoendoscopia, observou-se que, em mais da metade dos casos, já não era possível realizar o procedimento em toda a sua extensão. A causa disso era o comprometimento circunferencial da lesão (estágios III e IV), que impede a progressão do aparelho e não permite a avaliação adequada de todo o órgão, dos linfonodos regionais e do comprometimento das estruturas adjacentes ao esôfago.

## Conclusões

Os resultados apresentados são concordantes com serviços de referência para o carcinoma epidermóide de esôfago, cujos resultados estão disponíveis na literatura mundial indexada.

Neste estudo, não houve diferença entre o grupo de pacientes que realizou o procedimento de Levantamento Gástrico quando comparado com o grupo que realizou o procedimento de Tubo Gástrico de Grande Curvatura, levando em conta complicações infecciosas no pós-operatório, mortalidade operatória precoce e ocorrência de fístula ao nível da anastomose cervical clinicamente detectável até 30 dias do procedimento inicial.

## Referências

1. Blot WJ. Cancer of the esophagus: its causes and changing patterns of occurrence. In: Perry MC, Whipple D, editors. Proceedings of the 33th American Society of Clinical Oncology - Educational Book; 1997 May 17-20. Denver, (USA.): American Society of Clinical Oncology; 1997. p. 159-63.
2. Lightdale CJ. Practice guidelines for esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:20-9.
3. Rosa ARP. Sobrevida e fatores prognósticos em pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago submetidos à esofagectomia. [dissertação]. Porto Alegre (RS): Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998: 96 p.
4. Mirra AP, Souza JMP, Gotlieb SLD, Pastorello EF, Busaccos MA, Correa MCMMA, et al. Epidemiologia do câncer de esôfago em São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Publ São Paulo* 1982;16:54-65.
5. Munõz N. Epidemiological aspects of oesophageal cancer. *Endoscopy* 1993;25(Suppl1):609-12.
6. Ribeiro Jr U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, Reynolds JC. Risk factors for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1996;83:1174-85.
7. Prolla JC. Mortalidade por neoplasia associada ao tabagismo no Rio Grande do Sul, 1970-1989. [tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1992.
8. Barros SGS. Detecção de lesões precursoras em indivíduos sob risco para o carcinoma epidermóide de esôfago. Experiência com a citopatologia da mucosa esofágica através de biópsias endoscópicas e do esfregaço pelo balão citológico chinês. Porto Alegre (RS): Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1992.
9. Ramos ACR. Avaliação do efeito inibidor da vitamina C na carcinogênese esofágica experimental induzida pela dietilnitrosamina. Campinas (SP): Curso de Pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 1998.
10. Haddad NG, Fleischer DE. Neoplasms of the esophagus. In: Castell DO, editor. *The esophagus*. 2nd ed. New York: Little, Brown and Company; 1995. p. 269-91.
11. Pellegrini CA, Way LW. Esophagus and diaphragm. In: Way LW, editor. *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. 10th ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1994. p. 411-41.
12. Petters JH, DeMeester TR. Esôfago e hérnia diafragmática. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, editores. *Princípios de cirurgia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Interamericana McGraw-Hill; 1996. p. 947-1016.
13. Kirby TJ, Rice TW. The epidemiology of esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin North Am* 1994;4;217-25.



14. Lee RB, Miller MD. Esophagectomy for cancer. *Surg Clin North Am* 1997;77;5:1169-96.
15. Boyce HW. Esophageal cancer. *J Moffitt Cancer Cent* 1998; 5: 37-41. Disponível de URL:<http://www.medscape.com/moffitt/CancerControl/1998/v05.n03s/cc0503s.14.boyc/cc0503s.14.boyc-01.html>
16. Fumagalli U and Panel of Experts. Resectable surgery for cancer of the thoracic esophagus. Results of a consensus conference held at the VIth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. *Dis Esoph* 1996;6(Suppl 1):30-8.
17. Patterson GA. Esophageal replacement, bypass and intubation. In: Hill L, Zozarek R, McCallum R, Mercer DC, editors. *The esophagus: medical & surgical management*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1988. p. 257-64.
18. Bumm R and Panel of Experts. Staging and risk-analysis in esophageal carcinoma. Results of a consensus conference held at the VIth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. *Dis Esoph* 1996;6(Suppl 1):30-8.
19. Peters JH, DeMeester TR, Stein HJ. Surgical therapy of the esophagus and cardia. In: Castell DO, editor. *The esophagus*. 2nd ed. New York: Little, Brown and Company; 1995. p. 293-335.
20. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Eliminating the cervical esophagogastric anastomotic leak with a side-to-side stapled anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:277-88.
21. Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:643-54.
22. Orringer MB, Marshall B, Stirling MC. Transhiatal esophagectomy for benign and malignant disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:265-77.
23. Pinotti HW, Ceconello I, De Oliveira MA. Transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Semin Surg Oncol* 1997;13:253-8.
24. Pinotti HW. A new approach to the thoracic esophagus by the abdominal transdiaphragmatic route. *Langenbecks Arch Chir* 1983;359:229-35.
25. Teng S, Karl R. Surgical approaches to esophageal cancer. *J Moffitt Cancer Cent* 1999;6:36-42. Disponível de URL:<http://www.medscape.com/moffitt/CancerControl/1999/v06.n01/cc0601.03.teng/cc0601.03.teng-01.html>
26. Chu KM, Law SY, Fok M, Wong J. A prospective randomized comparison of transhiatal and transthoracic resection for lower-third esophageal carcinoma. *Am J Surg* 1997;174:320-4.
27. Goldminc M, Maddern G, Le Prise E, Meunier B, Champion JP, Launois B. Oesophagectomy by transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1999;80:367-70.
28. McKeown KC. The surgical treatment of carcinoma of the esophagus: a review of the results of 478 cases. *J R Coll Surg Edinb* 1985;30:1-14.
29. Lehnert T. Multimodal therapy for squamous carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1999;86:727-39.
30. Zieren HU, Jacobi CA, Zieren J, Müller JM. Quality of life following resection of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1996;83:1772-5.
31. Bremner RM, DeMeester TR. Surgical treatment of esophageal carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:743-63.
32. Malafaia O. Experiência de 15 anos com o tratamento paliativo do câncer de esôfago através da tunelização esofágica. *Rev Col Bras Cir* 1986;13:211-5.
33. Domene CE, Ceconello I, Volpe P, Zilberstein B, Sakai P, Ishioka S, Pinotti HW. Tunelização esofágica no tratamento paliativo do câncer avançado do esôfago e cárdia. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1998;53:75-9.
34. Rosa AR, Gurski RR, Schirmer CC, Brentano L, Kruehl CDP. Survival and prognostic factors in patients with epidermoid oesophageal carcinoma. *Int Surg* 1999;84:193-8.
35. Sugimachi K, Yaiaata A, Veo H, Natsuda Y, Inokuchi K. A safer and more reliable operative technique for esophageal reconstruction using a gastric tube. *Am J Surg* 1980;140:471-4.
36. Postlethwait RW. Complications and deaths after operations for esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:827-31.
37. Gupta NM, Saxena R, Nagi B. Esophageal exclusion and gastric bypass for unresectable carcinoma of the thoracic esophagus. *Indian J Gastroenterol* 1989;8:77-9.
38. Kuwano H, Ikebe M, Baba K, Kitamura K, Toy Y, Matsuda H, et al. Operative procedures of

- reconstruction after resection of esophageal cancer and the postoperative quality of live. *World J Surg* 1993;17:773-6.
39. Orringer MB. Substernal gastric bypass of the excluded esophagus - results of an ill - advised operation. *Surgery* 1984;96:467-70.
  40. Ruol A and Panel of Experts. Multimodality treatment for non-metastatic cancer of the esophagus - Results of a consensus conference held at the VIth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. *Dis Esoph* 1996;6(Suppl1): 39-55.
  41. Dewar L, Gelfand G, Finley RJ, Evans K, Incelet R, Nelems B. Factors affecting cervical anastomotic leak and stricture formation following esophagogastrectomy and gastric tube interposition. *Am J Surg* 1992;163:484-9.
  42. Fernandes Neto FA, Aquino JLB, Muraro CLPM, Serrano RRP, Rapoport A, Mantovani M. Estudo comparativo experimental da estenose esofagogástrica nas suturas manual e mecânica. *Rev Col Bras Cir* 2000;27:73-82.
  43. Fox M, Ah-Chong AK, Cheng SWK, Wong J. Comparison of a single layer continuous hand-sewn method and circular stapling in 580 esophageal anastomoses. *Br J Surg* 1991;78:342-5.
  44. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy (THE) - clinical experience and refinements. *Ann Surg* 1999;230:392-400.
  45. Bardini R, Bonavina L, Asolati M, Ruol A, Castoro C, Tiso E. Single-layered cervical esophageal anastomoses: a prospective study of two suturing techniques. *Ann Thorac Surg* 1994;4:1087-90.
  46. Sugimachi K, Inokuchi K, Natsuda Y, Kai H, Matsuura H. Delayed anastomosis of the cervical portion of the esophagus in bypass operations for unresectable carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1983;157:233-6.
  47. Gurski RR, Schirmer CC, Tonetto Jr E, Rosa AR, Toniazzo G, Fasolo GR, et al. Delayed Cervical Anastomosis of the Esophagus for Esophageal Carcinoma. *Int Surg* 1997;82:56-9.
  48. Gurski RR. Avaliação nutricional em pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1994.
  49. Schirmer CC. Eficácia da tomografia axial computadorizada na avaliação do comprometimento da traquéia e brônquios principais em pacientes com carcinoma epidermóide do esôfago [disseração]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1995.
  50. Toneto Jr JE. Carcinoma epidermóide de esôfago associado às neoplasias de cabeça e pescoço: estudo da frequência e valor da cromoendoscopia no diagnóstico de lesões precursoras e neoplásicas assintomáticas [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.
  51. Akyiama H. Esophagectomy without thoracotomy (transhiatal esophagectomy) and gastric or colonic replacement of the esophagus. In: Nyhus L, Baker RJ, Fischer JE, Greene A, Wiesner S [monograph on CD-ROM]. *Surgery: principle, practice and methods. Bibliomed Textbook Software Version 2.14.* New York: Lippincot-Raven; 1998.
  52. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
  53. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais.* 3a ed. Porto Alegre (RS): Editora Artes Médicas; 1996.
  54. Earlam F, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous carcinoma: a critical review. *Br J Surg* 1980;67:381-90.
  55. Kelsen DP. Mutlimodality therapy of esophageal cancer: an update. *Cancer J Sci* 2000;6(Suppl 2):S177-81.
  56. Karl RC, Schreiber R, Boulware D, Baker S, Coppola D. Factors affecting morbidity, mortality and survival in patients undergoing Ivor-Lewis esophagogastrectomy. *Ann Surg* 2000;231:635-43.
  57. Postlethwait RW. Complications of the anastomosis: leak and strictures. In: Delarue NC, Wilkins Jr EW, Wong J, editors. *International Trends in general thoracic surgery.* Saint-Louis (MI): CV Mosby; 1988. p. 288-95.
  58. Urschell JD, Whooley BP, Petrelli NJ. Delayed cervical esophagogastric anastomosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:56-7.
  59. Honkoop P. Benign anastomotic strictures after transhiatal esophagectomy and cervical esophagogastostomy: risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1141-8.

60. Lerut T, Coosemans W, De Leyn P, Van Raemendonck DV, Deneffe G, Decker G. Treatment of esophageal carcinoma. *Chest* 1999;116(Suppl):463S-5S.
61. Boyle MJ. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy: complications and survival rates. *Am Surg* 1999;65:1137-42.
62. Chen J. A comparative study of cervical and thoracic anastomoses after esophagectomy for esophageal carcinoma. *Chin J Oncol* 1996;18:131-3.
63. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Masaki K. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 2000;232:225-32.
64. Iannettoni MD, Whyte RI, Orringer MB. Catastrophic complications for the cervical esophagogastric anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1493-501.
65. Vigneswaran WT, Trastek VF, Pairolero PC, Deschamps C, Daly RC, Allen MS. Transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1993;56:838-46.
66. Skultelty J. Transoral application of EEA stapler after subtotal esophagectomy. *Eur J Surg* 2000;166:50-3.
67. Jacobi CA, Zieren HU, Zieren J, Muller JM. Is tissue oxygen tension during esophagectomy a predictor of esophagogastric anastomotic healing? *J Surg Res* 1998;74:161-4.
68. Roberts PC, McLuckie A, Owen WJ, Beale RJ, Mason R. Prediction of anastomotic complications following oesophageal resection using automated measurement of gastroplasty carbon dioxide gap. *Digestive Disease Week - DDW 2000. [Abstracts & Itinerary Planner on CD-ROM]*. Medical Supports Systems, producers. San Diego: DDW [abstract 2263]; 2000.

## Pancreatite aguda biliar: um estudo de coorte prospectivo<sup>1</sup>

Alessandro B. Osvaldt<sup>2</sup>, Priscila Viero<sup>3</sup>, Mário Sérgio T. B. da Costa<sup>2</sup>, Vivian P. Bersch<sup>2</sup>, Luiz Roberto Wendt<sup>2</sup>, Luiz Rohde<sup>4</sup>

**OBJETIVO:** A pancreatite aguda biliar (PAB) é uma doença com morbidade e mortalidade elevadas mas pouco estudada no Brasil. O objetivo deste trabalho é detalhar o diagnóstico diferencial etiológico, a gravidade e o tratamento da PAB no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 1999.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram avaliados em estudo de coorte, prospectivo, todos os pacientes com amilase superior a 440 mg/dl e incluídos 65 (78,4%) que apresentavam PAB. Esta amostra foi submetida à determinação de gravidade pelos critérios de Ranson biliar, Glasgow modificado, APACHE-II e APACHE-O e acompanhada durante a evolução da doença.

**RESULTADOS:** Doze pacientes (18,5%) apresentaram evolução clínica com 19 complicações. As sistêmicas foram: falência renal (n = 4), insuficiência respiratória (n = 3), choque (n = 3) e sepse por colangite (n = 1). As complicações locais foram: coleções líquidas peripancreáticas (n = 3), necroses pancreáticas (n = 3), pseudocisto pancreático (n = 1), fístula pancreática (n = 1). Houve apenas uma morte relacionada a infarto agudo do miocárdio e hipocalcemia refratária. Os critérios prognósticos, conforme o número de parâmetros positivos, apresentaram um risco relativo que variou de 4,7 a 11,2, sensibilidade de 33,3% a 83,3%, especificidade de 79,2% a 98,1%, valor preditivo positivo de 45,0% a 83,3%, valor preditivo negativo de 86,4% a 95,5% e acurácia de 78,5% a 89,6%. Isoladamente, os parâmetros que apresentaram correlação com a gravidade foram leucograma >18000/mm<sup>3</sup>, LDH >400 UI/L, queda ≥10% hematócrito, cálcio sérico <8 mg/dL, aumento do nitrogênio uréico >2 mg/dL, AST >200 mg/dL, LDH >600 UI/L, leucograma >15000 mm<sup>3</sup>, uréia >45 mg/dL, pH arterial ≤7,33 ou ≥7,49, creatinina ≤0,6 ou ≥1,4, Ht ≤30 ou ≥45,9, leucócitos ≤ 3 ou ≥14,9 (mil).

**CONCLUSÕES:** Os critérios de Ranson, Glasgow, APACHE-II e APACHE-O apresentam boa sensibilidade e especificidade. O manejo da PAB deve ser revisto a partir de protocolos institucionais multidisciplinares.

**Unitermos:** Pancreatite aguda; biliar; gravidade; prognóstico.

### Acute biliary pancreatitis: a prospective cohort study

**OBJECTIVE:** Acute biliary pancreatitis (ABP) is a disease with high morbidity and mortality rates but poorly studied in Brazil. Our objective was to describe the differential diagnosis for the etiology of ABP and assess the severity and treatment of the disease

<sup>1</sup> Apresentado no Congresso Mundial da Associação Hepato-Bilio-Pancreática, Maio, 2000, Brisbane, Austrália.

<sup>2</sup> Cirurgiã(o), Grupo de Vias Biliares e Pâncreas, Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Alessandro Bersch Osvaldt, Rua Gonçalo de Carvalho 434/601, CEP 90035-170, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone +55-51-3311.4891; fax: +55-51-3222.7687; e-mail: osvaldt@zaz.com.br

<sup>3</sup> Médica.

<sup>4</sup> Grupo de Vias Biliares e Pâncreas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Pós-graduação em Cirurgia: mestrado e doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in 1999.

**MATERIALS AND METHODS:** We carried out a cohort, prospective study in 65 (78.4%) patients who presented amylase greater than 440 mg/dl and acute biliary pancreatitis (ABP). We assessed biliary Ranson scores, modified Glasgow scores, APACHE-II and APACHE-O of our population in order to determine the severity of the disease. These scores and values were followed-up during the evolution of the disease.

**RESULTS:** Twelve patients presented clinical evolution of the disease. The systemic complications were kidney failure (n=4), respiratory failure (n=3), shock (n=3), and sepsis associated with cholangitis (n=1). The local complications, in turn, were peripancreatic fluid collection (n=3), pancreatic necroses (n=3), pancreatic pseudocyst (n=1), and pancreatic fistula (n=1). There was only one case of death, which occurred due to acute myocardial infarction and refractory hypocalcemia. The prognostic criteria, according to the number of positive parameters, indicated relative risk (RR) from 4.7 to 11.2, sensitivity from 33.3% to 83.3%, specificity from 79.2% to 98.1%, positive predictive value from 45.0% to 83.3%, negative predictive value from 86.4% to 95.5%, and accuracy from 78.5% to 89.6%. The parameters that presented a separate correlation with severity were white blood cell count >18,000/mm<sup>3</sup>, LDH >400 UI/l, 10% decrease in hematocrit levels, serum calcium levels <8 mg/dl, increase in urea nitrogen levels >2 mg/dl, AST >200 mg/dl, LDH >600 UI/l, white cell count >15,000/mm<sup>3</sup>, urea >45 mg/dl, arterial pH ≤7.33 or ≥7.49, creatinine levels ≤0.6 or ≥1.4, hematocrit levels ≤30 or ≥45,9, white cell count ≤3,000 or ≥14,900.

**CONCLUSION:** biliary Ranson scores, modified Glasgow scores, APACHE-II and APACHE-O presented good sensitivity and specificity. Multidisciplinary protocols should be implemented in order to achieve optimal treatment results.

*Key-words:* Severity; acute pancreatitis; biliary pancreatitis.

Revista HCPA 2001;21(1):28-36

## Introdução

A pancreatite aguda biliar (PAB) é um processo inflamatório agudo do pâncreas relacionado com a presença ou a passagem de cálculo no colédoco distal (1), causando obstrução temporária ou persistente ao fluxo de bile. Na maioria das vezes, a fonte litiasica é a vesícula, ou a própria via biliar em pacientes previamente colecistectomizados. O barro biliar também pode causar pancreatite aguda (2,3). A morbidade da pancreatite aguda é alta, ao redor de 25%, e a mortalidade geral situa-se entre 6 a 10% (4,5).

O prognóstico de gravidade na pancreatite aguda foi inicialmente descrita por Ranson et al (6), em seguida reformulado para melhor prever a gravidade na PAB (7). A partir deste estudo, outros critérios foram avaliados, como os de Glasgow (8) e APACHE-II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) (9).

Alguns autores propuseram o acréscimo, às variáveis de APACHE-II, de 1 ponto para índice de massa corporal (IMC) entre 25-30, e de 2 pontos, quando IMC >30, formando o APACHE-O. Este critério aumenta a acurácia quando comparado ao APACHE-II (10,11). Entretanto, não há um método preditivo de aplicabilidade fácil e rápida.

O tratamento inicial é de suporte clínico. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) com papilotomia tem sido indicada nas primeiras 72 horas do início dos sintomas nos casos graves, quando há evidência clínica ou laboratorial de obstrução biliar, e nos pacientes colecistectomizados. Passado o quadro agudo, a colecistectomia videolaparoscópica deve ser realizada durante a mesma internação (12).

No nosso meio, os estudos relativos à pancreatite aguda biliar são poucos. São raras as publicações sobre a prevalência etiológica dos casos de pancreatite, da apresentação inicial

(laboratorial e de imagem), do tratamento implementado e da evolução clínica dos pacientes. Nos últimos 5 anos, somente 2 artigos completos foram publicados na literatura brasileira (13,14) e, mesmo assim, abordando aspectos isolados.

O objetivo deste estudo é apresentar uma coorte prospectiva, enfocando desde a epidemiologia até os fatores prognósticos, as causas de morbimortalidade e as intervenções terapêuticas dos pacientes tratados por PAB no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no ano de 1999.

## Materiais e métodos

A população estudada foi composta por todos os pacientes com amilase superior a 440 mg/dL, internados ou avaliados na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (tabela 1) no ano de 1999. Deste total, compuseram a amostra 88 pacientes consecutivos com diagnóstico de pancreatite aguda, dos quais 69 (78,4%) apresentavam etiologia biliar conforme

os critérios de inclusão descritos a seguir.

O diagnóstico de PAB foi estabelecido na presença de: quadro clínico compatível, caracterizado por dor em abdômen superior associada a náuseas e vômitos; amilase superior a 660 UI/L (3 vezes acima do valor superior normal) e ecografia abdominal com colelitíase, coledocolitíase ou barro biliar. Nos casos em que a ultra-sonografia foi negativa, os pacientes foram incluídos no estudo quando apresentavam alanina aminotransferase (ALT) acima de 100 mg/dL (15,16).

Foram excluídos do estudo os pacientes com pancreatite aguda que apresentavam pancreatite crônica, alcoolistas, portadores de doença metabólica (hipertrigliceridemia, hipercalcemia) e aqueles que não concluíram a avaliação dos parâmetros prognósticos. Dos 69 pacientes com PAB, quatro foram excluídos porque não completaram a avaliação de gravidade por transferência a outro hospital ou por fuga do serviço de Emergência.

Os 65 pacientes restantes foram submetidos à coleta de sangue para hemograma

**Tabela 1.** Diagnóstico diferencial das hiperamilasemias

Etiologia	n	%
Pancreatite biliar	69	43,5
Neoplasia <sup>a</sup>	15	9,4
SIDA <sup>b</sup>	12	7,5
Sepse	8	5,0
Pancreatite alcoólica	7	4,4
Pancreatite por drogas <sup>c</sup>	4	2,5
Pancreatite idiopática	4	2,5
Insuficiência renal	4	2,5
Pancreatite pós-CPER	4	2,5
Outras causas <sup>d</sup>	32	20,2
Total	159	100

<sup>a</sup> Sítios primários: colangiocarcinoma, pâncreas, estômago, ovário; <sup>b</sup> engloba também doenças relacionadas à infecção pelo HIV como toxoplasmose, tuberculose, pneumocistose; <sup>c</sup> corticóide, hidroclorotiazida, pentamidina; <sup>d</sup> colangite, complicações da colecistectomia videolaparoscópica, caxumba, cetoacidose diabética, áscaris lumbricóides, choque, fibrose cística, diabetes melito tipo I, deficiência de alfa 1 antitripsina, colangite esclerosante primária, hipertrigliceridemia, isquemia intestinal aguda, parotidite, estromboloidíase, transplante hepático.

e dosagens séricas de uréia, lipase, ALT, AST, glicose e LDH em 24 horas, hemograma e dosagens de amilase, lipase, LDH, glicose, albumina, creatinina, uréia, sódio, potássio, cálcio, gasometria arterial nas primeiras 48 horas. Foram igualmente aferidas as medidas de temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória, além do peso e altura. O valor do nitrogênio uréico foi obtido pelo produto da uréia sérica multiplicada pelo fator de correção 0,467.

A tomografia abdominal computadorizada com contraste foi realizada quando na evolução do quadro agudo não houve melhora após as medidas terapêuticas iniciais ou quando a ecografia demonstrou alguma complicação local da pancreatite aguda.

A partir destes dados, 48 horas após a admissão, cada paciente foi classificado quanto aos critérios prognósticos. Foram considerados como tendo PAB grave (PABG), quando apresentaram 3 ou mais parâmetros positivos de Ranson para etiologia biliar ou Glasgow modificado e com escore igual ou superior a 8 para o APACHE-II e APACHE-O.

Conforme a evolução clínica, os pacientes foram classificados como portadores de pancreatite aguda biliar complicada (PABC) ou não-complicada (PABnC). A pancreatite aguda foi considerada complicada quando ocorreu comprometimento pancreático na forma de coleção líquida peripancreática, necrose, pseudocisto ou abscesso, ou quando houve falência de órgãos ou sistemas: respiratória ( $\text{PaO}_2 \leq 60$  mmHg), choque (pressão arterial sistólica  $<90$  mmHg), renal (creatinina  $>2,0$  mg/dl após rehidratação) e gastrointestinal (sangramento digestivo  $>500$  ml/24 h), conforme os critérios de Atlanta, 1992 (16).

O tratamento foi individualizado. A CPER foi realizada, quando possível, em todos os pacientes no primeiro horário disponível após a internação. Foi o tratamento único nos casos com colecistectomia prévia e com risco anestésico proibitivo. A colecistectomia videolaparoscópica foi indicada na mesma admissão hospitalar, exceto nos casos com complicações locais, quando o tratamento laparoscópico não estaria indicado.

Este protocolo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de

Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e os pacientes incluídos manifestaram concordância por escrito na forma de um termo de consentimento informado.

## Resultados

Dos 65 pacientes com PAB, 51 (78,5%) eram do sexo feminino e 14, do sexo masculino (3,6F/1M). Os pacientes eram predominantemente brancos ( $n = 54$ ; 83,1%); além de negros ( $n = 7$ ; 10,8%) e mulatos ( $n = 4$ ; 6,2%). A idade média foi de  $52,3 \pm 19,2$  anos. Não houve diferença entre os grupos com PABC e PABnC para estas características.

A apresentação clínica foi de dor abdominal, localizada no abdômen superior (em faixa) em 35 pacientes (53,8%), no epigástrio em 19 (29,2%) e no hipocôndrio direito em 11 (16,5%). Destes, em 38 (58,5%), a irradiação dorsal esteve presente. Náuseas e vômitos ocorreram em 51 (78,5%) dos pacientes. Nove pacientes (13,8%) evoluíram com quadro clínico de colangite, que não foi determinante de doença complicada ( $P = 0,30$ ), exceto em três pacientes, dos quais um apresentou choque por sepse biliar. O tempo médio de internação foi de  $14,1 \pm 10,5$  dias, sendo maior nos pacientes com PABC ( $27,1 \pm 16,3$  dias) do que nos com PABnC ( $11,2 \pm 5,6$  dias) ( $P < 0,001$ ).

Dezenove pacientes sabiam ser portadores de colelitíase há pelo menos um mês. Em cinco pacientes, o quadro de PAB foi recorrente. Onze pacientes (16,9%) haviam sido submetidos à colecistectomia (2 por laparoscopia e 9 por cirurgia aberta). Duas pacientes eram gestantes (de 18 e 21 semanas) e três puérperas, sendo que uma teve sua gestação interrompida por descolamento prematuro de placenta e óbito fetal na 24ª semana.

A média da amilase no diagnóstico foi de  $2849,3 \pm 2360$  UI/L e a da lipase foi de  $1838,1 \pm 2847,4$ . Quanto à amilase, lipase, ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina total e direta, não houve diferença na comparação entre os grupos de PABC e PABnC.

Na ecografia abdominal realizada em seguida à admissão dos pacientes, considerou-se o tipo de cálculo, a dilatação de vias biliares e a presença de coledocolitíase. Na tabela 2,

**Tabela 2.** Sumário dos achados ecográficos e tomográficos na PAB

Ecografia abdominal	f (%) n = 65
Cálculos múltiplos	40 (61,5)
Colecistectomia prévia	11 (16,9)
Microcálculos	5 (7,7)
Cálculo único	3 (4,6)
Sem cálculos <sup>a</sup>	2 (3,1)
Barro biliar	2 (3,1)
Microcálculos com barro biliar	2 (3,1)
Dilatação de vias biliares	
Intra e extrahepática	13 (20,0)
Intrahepática	7 (10,8)
Extrahepática	3 (4,6)
Não dilatada	42 (64,6)
Coledocolitíase	
Sim	11 (16,9)
Não	54 (83,1)
Tomografia abdominal	f (%) n = 14
Necrose com coleções líquidas peripancreáticas	3 (21,6)
Edema com coleção líquida peripancreática	2 (14,2)
Edema com coleções líquidas peripancreáticas	1 (7,1)
Pseudocisto pancreático	1 (7,1)
Edema pancreático	7 (50,0)

<sup>a</sup>Os dois pacientes tiveram o diagnóstico de colelitíase confirmado por CPER. Foram incluídos no estudo pelo critério ALT >100 mg/dL.

encontram-se os achados da ultra-sonografia e da tomografia computadorizada abdominal.

Doze pacientes (18,5%) apresentaram evolução clínica com 19 complicações. As sistêmicas foram: falência renal (n = 4), insuficiência respiratória (n = 3), choque (n = 3) e sepse por colangite (n = 1). As complicações locais foram: coleção líquidas peripancreáticas (n = 3), necroses pancreáticas (n = 3), pseudocisto pancreático (n = 1), fístula pancreática (n = 1). Houve apenas uma morte relacionada a infarto agudo do miocárdio e hipocalcemia refratária.

A tabela 3 apresenta os pontos de corte para cada número de parâmetros positivos com as respectivas medidas de desempenho diagnóstico que foram demonstradas em termos de sensibilidade (S), especificidade (E),

valor de predição positivo (VPP), valor de predição negativo (VPN), acurácia (Ac) e risco relativo (RR) com seu respectivo intervalo de confiança de 95%. A avaliação de cada parâmetro dos critérios mostrou que apenas alguns deles (tabela 4) foram discriminativos na evolução de PABC e PABnC.

O tratamento intervencionista está sumarizado na tabela 5. Seis pacientes não foram submetidos a nenhum tipo de tratamento por recusa ou perda no seguimento ambulatorial. Trinta e nove (60%) pacientes foram operados por videolaparoscopia, ocorrendo conversão para cirurgia aberta em um caso. Os pacientes com CPER exclusiva foram aqueles que apresentaram PAB pós-colecistectomia, que apresentavam alguma contra-indicação à colecistectomia ou não



**Tabela 3.** Desempenho prognóstico para PABC dos critérios de Ranson, Glasgow, APACHE-II e APACHE-O conforme o número de parâmetros positivos

Critério (n=65)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Ac (%)	RR (CI 95%)
Ranson $\geq 3$ (n = 20)	83,3	81,1	50,0	95,5	81,5	11,2 (2,7 – 46,7)
Ranson $\geq 4$ (n = 9)	58,3	96,2	77,8	91,1	89,2	8,7 (3,5 – 21,6)
Glasgow $\geq 3$ (n = 15)	58,3	84,9	46,6	90,0	80,0	4,7 (1,7 – 12,6)
Glasgow $\geq 4$ (n = 6)	33,3	96,2	66,7	86,4	84,6	4,9 (2,1 – 11,6)
APACHEII $\geq 8$ (n = 16)	75,0	79,2	45,0	93,3	78,5	6,1 (2,7 – 17,7)
APACHEII $\geq 10$ (n = 11)	66,7	94,3	72,7	92,6	89,4	9,8 (3,6 – 27,0)
APACHEII $\geq 12$ (n = 6)	41,7	98,1	83,3	88,1	87,6	7,0 (3,2 – 15,3)
APACHE-O $\geq 8$ <sup>a</sup> (n = 16)	80,0	83,3	50,0	95,2	82,7	10,5 (2,5 – 44,3)
APACHE-O $\geq 10$ <sup>a</sup> (n = 11)	70,0	91,6	63,6	93,6	87,9	7,0 (3,1 – 32,5)
APACHE-O $\geq 12$ <sup>a</sup> (n = 6)	50,0	97,9	83,3	90,3	89,6	8,7 (3,5 – 21,5)

<sup>a</sup> n = 58.

adesão ao tratamento indicado.

Nos três pacientes com necrose e coleções líquidas peri-pancreáticas (tabela 3), um deles foi submetido à laparotomia com necrosectomia, colecistectomia e drenagem da loja pancreática, cuja indicação foi por piora do quadro clínico. Evoluiu com fístula pancreática de baixo débito com fechamento espontâneo. O segundo, apresentou punção negativa da necrose e o tratamento foi conservador. A

terceira foi submetida à punção das áreas de necrose e coleção por 2 vezes com lavagem diária dos drenos com soro fisiológico. Igualmente evoluiu com fístula pancreática de baixo débito. Três meses após o quadro agudo foi realizada colecistectomia videolaparoscópica. Em todos casos, houve necessidade de antibioticoterapia com ciprofloxacina e metronidazol ou imipenem.

**Tabela 4.** Parâmetros prognósticos significativos individualmente

Parâmetros	PABC (n = 12)		PABnC (n = 53)		Significância estatística
	f	(%)	f	(%)	
Leucograma > 18.000/mm <sup>3</sup>	7	(58,3%)	5	(9,4%)	<i>P</i> < 0,001
LDH > 400 UI/L <sup>a</sup>	9	(81,8%)	20	(37,7%)	<i>P</i> < 0,010
Queda 10% hematócrito	10	(83,3%)	13	(24,5%)	<i>P</i> < 0,001
Cálcio sérico < 8 mg/dL	6	(50,0%)	7	(13,2%)	<i>P</i> < 0,010
Aumento Nitrogênio Uréico > 2 mg/dL	7	(58,3%)	13	(24,5%)	<i>P</i> < 0,050
AST > 200 mg/dL	2	(17,0%)	27	(51,0%)	<i>P</i> < 0,050
LDH > 600 UI/L <sup>a</sup>	9	(81,8%)	3	(5,7%)	<i>P</i> < 0,001
Leucograma > 15.000mm <sup>3</sup>	7	(58,3%)	12	(22,6%)	<i>P</i> < 0,030
Uréia > 45 mg/dL	8	(66,7%)	13	(24,5%)	<i>P</i> < 0,010
pH Arterial $\leq 7,33$ ou $\geq 7,49$ <sup>b</sup>	5	(58,3%)	6	(18,9%)	<i>P</i> < 0,010
Creatinina $\leq 0,6$ ou $\geq 1,4$	7	(58,3%)	8	(15,1%)	<i>P</i> < 0,004
Ht $\leq 30$ ou $\geq 45,9$	2	(16,7%)	1	(1,9%)	<i>P</i> < 0,080
Leucócitos $\leq 3$ ou $\geq 14,9$ (mil)	7	(58,3%)	12	(22,6%)	<i>P</i> < 0,030

<sup>a</sup> n = 64; <sup>b</sup> n = 61.

**Tabela 5.** Tratamento da PAB

Tipo de Tratamento	f	%
CVL com CPER pré-operatória	16	24,6
CPER com papilotomia	15	23,1
CVL com CPER com papilotomia pré-operatória	14	21,5
CVL com colangiografia IO	9	14,0
Sem Tratamento Intervencionista	6	9,2
CL com CPER pré-operatória	2	3,1
CL com colangiografia IO	1	1,5
CL com coledocoduodenoanastomose	1	1,5
CL com debridamento pancreático	1	1,5
Total	65	100,0

IO = intra-operatória;

CL = colecistectomia por laparotomia.

## Discussão

Apesar dos avanços no tratamento da pancreatite aguda, a mortalidade tem se mantido constante nas últimas décadas (18). No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a incidência da etiologia biliar da pancreatite é alta comparada a outras séries da literatura (15,19). Portanto, o correto diagnóstico etiológico, a caracterização do quadro clínico e das complicações, dos fatores determinantes e preditivos da morbimortalidade e o tipo de tratamento implementado são informações importantes para o tratamento da doença e para criação de protocolos institucionais.

Classicamente, a literatura aponta como etiologias predominantes de pancreatite o alcoolismo e a coledocolitíase em 80% dos casos (3). Nesta casuística, 78,4% dos pacientes apresentaram etiologia biliar. É preciso alto índice de suspeição, sempre excluindo a presença de cálculos ou barro biliar como causa. Da mesma forma, nos quadros abdominais superiores, é necessário afastar o diagnóstico diferencial de pancreatite aguda, sobretudo nas cólicas biliares e colecistites agudas.

A ecografia é um dado importante no diagnóstico diferencial clínico e etiológico. A presença de múltiplos cálculos, de tamanhos variados, foi a mais relacionada ao diagnóstico de PAB. Os microcálculos (menores de 3 mm) são passíveis de migração e obstrução da via biliar. Deve-se estar atento para o fato de que o

barro biliar também pode desencadear PAB (2) e em muitos destes casos a etiologia é erroneamente classificada como idiopática. Apesar da sua utilidade, existe a limitação da ecografia abdominal no momento da chegada ao serviço de emergência, quando a dor e a distensão abdominal, com interposição de alças intestinais, impede a visualização de cálculos. Nesta situação, a ecografia deve ser repetida posteriormente ou outro método diagnóstico deve ser utilizado. A ALT, no momento do diagnóstico, quando maior que 100 mg/dL, tem mais de 95% de sensibilidade. Dois pacientes foram incluídos por este critério nesta casuística. A outra opção é a pesquisa de microcristais na bile, que foi confirmada em estudo brasileiro como diagnóstico de PAB em 75% dos casos inicialmente diagnosticados como PA idiopática (2).

A tomografia computadorizada abdominal (TCA) é essencial no diagnóstico de complicações locais na evolução complicada de pancreatite aguda. A presença de necrose, coleções líquidas peripancreáticas, abscesso ou pseudocisto tem valor prognóstico, segundo Balthazar-Ranson (20). A conduta no Grupo de Cirurgia Bilio-Pancreática é de solicitá-la somente na evolução clínica complicada ou quando a ecografia abdominal sugere presença de complicação local. Os resultados apresentados corroboram esta conduta, pois em 50% dos casos o edema foi o principal achado da TCA.

A presença de colangite acrescenta

morbidade ao paciente e por isso tem sido indicada a desobstrução biliar entre 48 e 72 horas por CPER com papilotomia e antibioticoterapia (21). Contrariando as evidências até o momento, no grupo de pacientes estudados, a colangite não determinou evolução desfavorável no curso da doença, mesmo sem tratamento endoscópico precoce.

Na amostra estudada, ocorreram algumas características peculiares. Uma delas foi a presença de duas gestantes e três puérperas. As doenças biliares são a segunda causa de abdômen agudo na gestação, responsáveis por reinternações clínicas repetidas e aumento de 16% no número de abortos espontâneos e trabalho de parto prematuro (12). Portanto, a freqüência da colelitíase e suas complicações não são desprezíveis e a sua ocorrência resulta em riscos aumentados para a mãe e o feto. Baseados nestas evidências, o Grupo de Pâncreas e Vias Biliares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre inclui nas indicações de colecistectomia as mulheres portadoras de colelitíase assintomática que desejam engravidar. A outra refere-se ao número alto de pacientes com PAB colecistectomizados previamente (16,9%), que parece reforçar a indicação de colangiografia intra-operatória (CIO) de rotina. No entanto, são necessários novos estudos para avaliar se a realização da CIO ajudaria a diminuir esta prevalência.

Em outros países, os critérios prognósticos de Ranson, Glasgow, APACHE-II, e mais recentemente APACHE-O, mostraram-se úteis. Necessitavam de uma comprovação da eficácia na predição de pancreatite aguda biliar grave no nosso meio. Conforme a tabela 3, os resultados obtidos nesta análise, comparados em termos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, são similares aos das séries da literatura (8-10,18). Os riscos relativos dos pacientes com 3 ou mais parâmetros de Ranson e Glasgow e 6 ou mais de APACHE-II e APACHE-O foram pelo menos 4 vezes superiores ao dos pacientes sem os mesmos critérios.

Dos 33 parâmetros estudados, somente 13 tiveram valor prognóstico de evolução grave da doença (tabela 4). Isto representa um custo humano e financeiro desnecessário para

instituição e pacientes decorrente de solicitação e submissão a exames desnecessários. O caso mais saliente é o da PaO<sub>2</sub>, um exame doloroso e invasivo, pois necessita de uma punção arterial que, nesta casuística, não foi diferente nos pacientes com PABC e PABnC. Este exame, no entender dos autores, quando alterado, já faz o diagnóstico de PABC e portanto não tem valor para predizer critério prognóstico.

O tratamento intervencionista baseou-se na utilização de 2 métodos: a colecistectomia videolaparoscópica (CVL) e a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada conforme tabela 5. Na maioria das vezes, a CPER com ou sem papilotomia precedeu a CVL. Sempre que o paciente tiver condições clínicas, deve ser levado a CVL após a remissão dos sintomas. No entender dos autores e da literatura, há indicação de CPER até 72 horas do início dos sintomas nos casos graves e naqueles em cuja evolução ocorre colangite ou nos quais há indicativos de coledocolitíase: icterícia clínica, alterações laboratoriais (aumento de bilirrubinas, TGO e TGP) ou de imagem (via biliar dilatada). Nos demais, após a melhora do quadro agudo, deve ser indicada a CVL com colangiografia no intra-operatório (21). Também o cirurgião frente ao diagnóstico de coledocolitíase deve estar habilitado ao seu manejo por videocirurgia ou deixar cateter transcístico para facilitar a retirada pós-operatória de cálculos por CPER ou eventualmente converter a cirurgia na dependência do número, tamanho e localização dos cálculos e da dilatação da via biliar.

Outro avanço ocorrido no tratamento da PAB durante este estudo foi o manejo da necrose infectada e coleções líquidas por radiologia intervencionista e antibioticoterapia. A paciente, apesar da extensa necrose, em nenhum momento necessitou internação em unidade de terapia intensiva. Optou por punção das coleções líquidas junto à necrose e lavagens diárias com soro fisiológico. Esta conduta evitou uma laparotomia com seus riscos, sendo realizada a CVL, que foi difícil tecnicamente, mas o pós-operatório transcorreu sem complicações e com alta precoce.

Os autores concluem, enfatizando que o manejo adequado da pancreatite aguda biliar está relacionado com o diagnóstico clínico e

etiológico correto, com a avaliação precoce da gravidade da doença e detecção das complicações. Esta casuística pretende demonstrar a realidade epidemiológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e estimular o estabelecimento de rotinas multidisciplinares no tratamento desta doença.

**Agradecimentos.** À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro. Ao Serviço de Gastroenterologia, especialmente ao Dr. Ismael Maguilnik e à Dra. Helenice Pankowski Breyer.

## Referências

- Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974;290:484-7.
- Chebli JMF, Ferrari Jr AP, Silva MRR, Borges DR, Atallah NA, Neves MM. Microcristais biliares na pancreatite aguda idiopática: indício para etiologia biliar oculta subjacente. *Arq Gastroenterol* 2000;37:93-101.
- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994;330:1198-210.
- Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* 1998;42:886-91.
- Imrie CW. Acute pancreatitis stratifying severity: how, and does it make a difference. Controversies and clinical challenges in pancreatic diseases. AGA postgraduate course. New Orleans: AGA; 1998. p. 55-59.
- Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81.
- Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979;189:654-63.
- Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25:1340-6.
- Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2:201-5.
- Toh SKC, Walters J, Johnson CD. APACHE-O, a new predictor of severity of acute pancreatitis. *Gut* 1996;38(Suppl 1):A35.
- Imrie CW. Staging and early nasoenteral feeding in acute pancreatitis. In: Lankisch PG, DiMagno EP, editors. *Pancreatic disease: state of the art and future aspects of research*. Berlin: Springer-Verlag; 1999. p. 55-65.
- Rohde L, Freitas DMO, Osvaldt AB, Viero P, Bersch VP. A cirurgia videolaparoscópica nas doenças biliopancreáticas. *Rev Col Bras Cir* 2000;27:338-42.
- Campos ACL, Alves MR, Urdiales AIA, Mota ARTC, Coelho JCU. Morbidade e mortalidade da pancreatite aguda biliar. *Rev Bras Cir* 1996;86:297-301.
- Andrade JI, Ziliotto Jr A, Campos Filho WO, Fernandes SJM, Ceneviva R. Colectomia na vigência de pancreatite aguda. *Rev Col Bras Cir* 1995;22:63-9.
- Liu CL, Lo CM, Fan ST. Acute biliary pancreatitis: diagnosis and management. *World J Surg* 1997;21:149-54.
- Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1863-6.
- Bradley EL 3d. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
- De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999;27:2272-83.
- Andrade JI, Ziliotto Jr A, Campos Filho WO, Fernandes SJM, Ceneviva R. Colectomia na vigência de pancreatite aguda. *Rev Col Bras Cir* 1995;22:63-9.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-6.
- Löser CH, Fölsch UR. Acute pancreatitis: medical and endoscopic treatment. In: Lankisch PG, DiMagno EP, editors. *Pancreatic disease: state of the art and future aspects of research*. Berlin: Springer-Verlag; 1999. p. 55-65.
- Swisher SG, Schmit PJ, Hunt KK, Hiyama DT, Bennion RS, Swisher EM, et al. Biliary disease during pregnancy. *Am J Surg* 1994;168:576-9.

## Experiência de 555 tireoidectomias consecutivas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (1987 a 2000)

Alceu Migliavacca<sup>1</sup>, José Ricardo Guimarães<sup>2</sup>, Claudio Nhuch<sup>2</sup>,  
Caio da S. Schmitt<sup>3</sup>, Gabriele C. Miotto<sup>3</sup>

*OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi de descrever o perfil de pacientes submetidos à cirurgia de tireóide.*

*MATERIAIS E MÉTODOS: Descrevemos o perfil de 555 pacientes submetidos a 593 cirurgias de tireóide no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre 1987 e 2000, no que diz respeito à indicação cirúrgica, tipo de patologia, cirurgia realizada e incidência de complicações. Definimos também a sensibilidade, especificidade e valores preditivos da punção biópsia aspirativa e anatomopatológico de congelação. Dos pacientes operados, 504 (85%) eram do sexo feminino. A idade média foi de 48,1 anos. A indicação cirúrgica mais freqüente foi suspeita de malignidade (58,3%), sendo o procedimento mais comumente realizado a lobectomia (53,3%).*

*RESULTADOS: O achado anatomopatológico mais comum foi o bócio colóide em 70%. Neoplasias foram encontradas em 99 procedimentos (16,1%). As complicações mais incidentes foram hipoparatiroidismo transitório (8,6%), hipoparatiroidismo permanente (4,7%) e lesão transitória unilateral do nervo laríngeo inferior (4,9%).*

*CONCLUSÃO: A cirurgia de tireóide é um procedimento seguro e que apresenta taxas aceitáveis de complicações.*

*Unitermos: Tireóide; bócio; neoplasia de tireóide; punção biópsia aspirativa; tireoidectomia.*

### **The experience of 555 consecutive thyreoidectomies carried out at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (1987 to 2000)**

*OBJECTIVE: To describe the profile of patients who were submitted to thyroidectomy*

*MATERIAL AND METHODS: We retrospectively reviewed 593 surgeries at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (555 patients), carried out between 1987 and 2000, in terms of preoperative diagnosis, pathology, surgical technique, and complications. We calculated the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of fine needle aspiration biopsy and frozen section. Our population included 504 female patients (85%) and the age average was of 48.1 years. The most frequent preoperative diagnosis was suspected malignancy (58.3%), and the most frequent surgical procedure used was lobectomy (n = 218; 53.3%).*

*RESULTS: Colloid goiter represented 70% of all anatomicopathological findings and malignancy was confirmed in 99 surgical procedures (16.1%). The most frequent*

---

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Serviço de Cirurgia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. José Ricardo Guimarães, Rua Prof. Juvenal Muller 152, CEP 90420-230, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: jguimaraes@hcpa.ufrgs.br

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

*complications were transient hypoparathyroidism (8.6%), permanent hypoparathyroidism (4.7%), and unilateral recurrent laryngeal nerve palsy (4.9%).*

*CONCLUSION: Thyroidectomy presented zero mortality and an acceptable morbidity rate.*

*Key-words: Thyroid; goiter; thyroid neoplasm; fine needle aspiration biopsy thyroidectomy.*

Revista HCPA 2001;21(1):37-44

## Introdução

A cirurgia da tireóide, a partir de Theodore Kocher, que foi o primeiro a realizar com êxito sua excisão, tem sido amplamente praticada. A sua indicação diminuiu nos dias atuais, após a diminuição da prevalência de bócio endêmico conseqüente à instituição do uso de iodo no sal de cozinha. Apesar disso, existe um grande número de pacientes que necessitam desse procedimento, principalmente quando há suspeita ou diagnóstico prévio de neoplasia. Os sintomas compressivos cervicais, os riscos do tratamento supressivo a longo prazo, somados a sua baixa eficácia na prevenção do crescimento de bócios multinodulares, constituem também um percentual significativo dos pacientes com indicação de tireoidectomia (1). Em função das peculiaridades anatômicas da glândula, particularmente no que diz respeito a sua sintopia com os nervos laríngeos e as glândulas paratireóides, a sua excisão envolve treinamento e minúcia, fatores que relacionam-se diretamente com a morbidade cirúrgica.

Desde 1987, o Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre dividiu as suas equipes de acordo com a sua principal área de atuação. Coube ao Prof. Alceu Migliavacca a coordenação de uma das equipes responsáveis pelas cirurgias endócrinas e oncológicas. Desde então, esta equipe tem realizado 80% das tireoidectomias do hospital.

O presente estudo tem como objetivo descrever a experiência dos autores no tratamento cirúrgico das patologias tireoidianas no período de janeiro 1987 a maio de 2000 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e compará-los com os dados da literatura e dados históricos do HCPA. Foram levantados dados referentes às causas de indicação cirúrgica,

resultados de punção aspirativa com agulha fina (PAAF), tipos de cirurgia realizada, morbidade e mortalidade cirúrgicas, tempo de permanência hospitalar e resultados de estudo anatomopatológico.

## Materiais e métodos

Foram estudados retrospectivamente os prontuários de 555 pacientes submetidos a 593 cirurgias sobre a glândula tireóide no HCPA no período entre janeiro de 1987 e maio de 2000. Os pacientes avaliados tiveram seu procedimento cirúrgico realizado pela equipe dos autores deste trabalho. Os prontuários dos pacientes foram selecionados a partir do sistema informatizado do HCPA e de agendas da equipe cirúrgica. O registro dos dados foi realizado em questionário padronizado desenvolvido especialmente para o estudo.

Quinhentos e quatro (85%) procedimentos foram realizados em pacientes do sexo feminino e 89 (15%) em pacientes do sexo masculino. A média de idade encontrada foi de 48,1 + 14,9 anos, com uma variação entre 6 e 92 anos.

As indicações cirúrgicas foram classificadas em 6 grandes grupos: suspeita de malignidade, hipertireoidismo, sintomas compressivos, neoplasia maligna previamente diagnosticada, estética e outras. Enquadram-se na categoria de suspeita de malignidade os pacientes portadores de nódulos hipofuncionantes, nódulos únicos ao exame físico ou exames de imagem, resultados de punção biópsia aspirativa suspeita (presença de células atípicas; lesões e neoplasias foliculares) ou quadro clínico sugestivo (história de irradiação prévia em região cervical, história familiar positiva, linfonodos satélites presentes).

Cada um desses critérios e a associação deles entre si foram pesquisados separadamente. Foram classificados como portadores de hipertireoidismo os pacientes que apresentaram resultados de exames laboratoriais positivos (TSH diminuídos, T3 ou T4 elevados). Os tipos de hipertireoidismo foram pesquisados separadamente e classificados em nódulo hiperfuncionante à cintilografia, Doença de Graves (bócio difuso, sinais clínicos e laboratoriais de hipertireoidismo, exoftalmia), bócio multinodular tóxico (bócio multinodular, sinais clínicos e laboratoriais de hipertireoidismo), entre outros. Os sintomas compressivos foram divididos em dispnéia, disfagia e outros, e igualmente pesquisados separadamente. Foram classificados como portadores de neoplasia diagnosticada aqueles pacientes previamente operados ou biopsiados e cujo estudo anatomopatológico demonstrou carcinoma ou aqueles cujo estudo citopatológico da PAAF revelou neoplasia maligna.

Foi pesquisado o número de vezes que o paciente foi submetido à PAAF previamente à cirurgia. Os resultados dos exames citopatológicos foram classificados em material insuficiente, ausência de células malignas, neoplasia folicular, lesão folicular, células atípicas, células de Hürthle, carcinoma folicular, carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma anaplásico e outros. A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) foram calculados, tendo como padrão-ouro o estudo anatomopatológico definitivo, sendo também determinado o intervalo de confiança desses valores. Nesse cálculo, foram excluídos os pacientes que não realizaram PAAF no pré-operatório (121 pacientes – 20,4%) e aqueles que obtiveram o resultado da PAAF como material insuficiente para análise (55 pacientes – 10%). Considerou-se como PAAF positiva aquelas que demonstraram a presença de carcinoma, neoplasia folicular, lesão folicular, células atípicas e células de Hürthle, e como negativas aquelas com resultados descrevendo ausência de células malignas. Foi adotada sempre a PAAF com pior resultado em cada paciente. Ou seja, um paciente que tenha realizado duas PAAF e tenha como resultados ausência de

células malignas e lesão folicular, é incluído como PAAF positiva devido ao pior resultado ser lesão folicular.

As cirurgias foram classificadas em: biópsia (retirada de pequeno fragmento de tireóide); nodulectomia (retirada isolada de nódulo tireoidiano); istmectomia (retirada do istmo permanecendo tecido tireóideo bilateralmente); tireoidectomia subtotal (retirada de mais de 80% do tecido tireóideo, permanecendo tecido remanescente uni ou bilateralmente); tireoidectomia quase-total (retirada de um lobo completamente, permanecendo pequeno volume de tecido remanescente junto ao pedículo inferior do lobo contralateral); tireoidectomia total (retirada completa de todo o tecido tireóideo); tireoidectomia total e esvaziamento cervical (retirada completa do tecido tireóideo e dissecação dos linfonodos cervicais).

Os resultados do estudo anatomopatológico de congelação foram classificados em: não realizado, bócio colóide, adenoma, tireoidite, lesão folicular, neoplasia folicular, carcinoma folicular, carcinoma de células Hürthle, carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma anaplásico e outros. No estudo anatomopatológico de congelação foram calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, tendo como padrão-ouro o estudo anatomopatológico definitivo. No cálculo, foram excluídos os pacientes que não realizaram anatomopatológico de congelação no intra-operatório (71 pacientes – 12%). Foram considerados como anatomopatológico de congelação positivo aqueles que demonstraram a presença de carcinoma, e como negativos aqueles com resultados de bócio colóide, neoplasia folicular, lesão folicular adenoma e tireoidite. A opção por classificar os resultados indeterminados (neoplasia folicular e lesão folicular circunscritas) como benignos deveu-se em função de que, nestes casos, temos optado rotineiramente por tratá-los como benignos.

As complicações cirúrgicas foram classificadas em: ausentes, lesão do nervo laríngeo inferior – podendo essa ser uni ou bilateral e transitória ou permanente –, hipoparatiroidismo (transitório ou

permanente), hematoma, hemorragia aguda, infecção de ferida operatória, abscesso profundo e outras. As lesões dos nervos laríngeos foram diagnosticadas pelo resultado da laringoscopia, indicada em todos os pacientes que apresentarem disфонia ou alteração no timbre ou potência da voz. Foram consideradas transitórias quando do desaparecimento dos sintomas seguidas de laringoscopia normal. O achado laringoscópico considerado como conseqüente à lesão do nervo laríngeo inferior foi a paralisia das cordas vocais. Na presença de lesão, essa foi classificada em uni ou bilateral. O hipoparatiroidismo foi diagnosticado com a presença de sinais clínicos de hipocalcemia (sinais de Chvostek e Trousseau) associados à calcemia. Foi considerado transitório quando do retorno da calcemia aos níveis normais após a suspensão da reposição exógena. Abscesso profundo será aquele localizado abaixo do plano do músculo platísmo.

Foi considerada mortalidade operatória aquela ocorrida dentro dos 30 dias após a cirurgia ou na mesma internação hospitalar.

O tempo de internação hospitalar foi avaliado em dias.

Os resultados dos exames anatomopatológicos definitivos foram classificados em bócio colóide, adenoma tóxico, adenoma folicular, adenoma de células de Hürthle, Doença de Graves, tireoidite, carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma medular, carcinoma anaplásico, carcinoma de células de Hürthle e outros.

O protocolo do presente trabalho foi aprovado pela Comissão Científica e pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## Resultados

A tabela 1 apresenta as indicações que levaram a realização do procedimento cirúrgico. A principal indicação cirúrgica foi a de suspeita de malignidade encontrada em 346 (58,3%) casos. Dentre os pacientes que foram à cirurgia por suspeita de malignidade, a principal indicação cirúrgica foi a presença de nódulo hipofuncionante em 232 (66,9%), PAAF suspeita em 88 (25,4,1%), presença de nódulo

único em 85 (24,5%) e outras em 13 (3,7%). Duzentos e dez procedimentos foram realizados devido à presença de sintomas compressivos, sendo a dispnéia responsável por 129 (61,4%), disfagia por 69 (32,9%), ambos por 40 (19%) e outros por 34 (16,2%). Em relação aos casos de neoplasia maligna previamente diagnosticada, 38 (50%) foram diagnosticados por cirurgia prévia, 30 (39,5%) por PAAF positiva e 8 (10,5%) por biópsia. O hipertireoidismo foi a indicação cirúrgica em 47 (7,9%) procedimentos. O bócio multinodular tóxico correspondeu a 24 (51,1%); desses, nódulo hiperfuncionante a 14 (29,8%), Doença de Graves a 4 (8,5%) e outros a 5 (10,6%).

A PAAF foi realizada pelo menos uma vez em 434 pacientes (78,2%), perfazendo um total de 831 punções. O número de PAAF realizadas variou de zero punções (121 pacientes – 20,4%) até 10 punções (um paciente). A tabela 2 apresenta os resultados encontrados nas PAAF. A tabela 3 apresenta a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da PAAF.

A cirurgia mais freqüente foi a lobectomia, em 304 (51,2%) casos, seguida pela tireoidectomia subtotal em 102 (17,2%), tireoidectomia total em 83 (14%), tireoidectomia total mais esvaziamento cervical em 46 (7,8%). A tabela 4 apresenta os tipos de cirurgia realizadas.

O estudo anatomopatológico de congelação foi realizado em 522 (88%) procedimentos. A tabela 5 apresenta os resultados obtidos nos exames de congelação, dividindo-os em 3 grupos: patologias benignas (bócio colóide, adenoma e tireoidite), indefinidas quanto à malignidade (lesão folicular e neoplasia folicular), malignas (carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma medular, carcinoma anaplásico e carcinoma de Hürthle). A esses grupos foram associados os resultados do anatomopatológico definitivo.

A tabela 6 apresenta a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do anatomopatológico de congelação.

Quatrocentos e trinta e nove pacientes (74%) não apresentaram complicações cirúrgicas. Dentre aqueles que apresentaram complicações, as mais encontradas foram: hipoparatiroidismo transitório em 51 pacientes (8,6%), lesão transitória unilateral do nervo



**Tabela 1.** Indicação que levou o paciente ao procedimento cirúrgico<sup>a</sup>

	n	%
Suspeita de malignidade	346	58,3
Sintomas compressivos	210	35,4
Neoplasia maligna previamente diagnosticada	75	12,6
Hipertireoidismo	47	7,9
Estética	22	3,7
Outras	61	10,3

<sup>a</sup> O número total de indicações ultrapassa os 593 procedimentos realizados, pois um mesmo procedimento pode ter mais de uma indicação cirúrgica.

laríngeo inferior em 29 (4,9%), hipoparatiroidismo permanente em 28 (4,7%), hematoma em 20 (3,4%), lesão permanente unilateral do nervo laríngeo inferior, em 13 (2,2%), infecção da ferida operatória em 11 (1,9%), hemorragia aguda 9 (1,5%), lesão permanente bilateral do nervo laríngeo inferior em 3 (0,5%), abscesso profundo em 2 (0,3%) e outras, em 12 (2%). Não ocorreram casos de mortalidade cirúrgica.

O tempo médio de permanência hospitalar foi de 4,5 + 5 dias.

A tabela 7 apresenta os resultados do

anatomopatológico. Os carcinomas foram encontrados em 17,8% dos pacientes.

## Discussão

A população estudada tem na sua maioria (85%) pacientes do sexo feminino, refletindo a população mais comumente afetada pela patologia da tireóide. A média de idade encontrada foi de 48,1 + 14,9 anos, semelhante à idade encontrada em outros estudos (1-3).

A PAAF tem sido amplamente utilizada

**Tabela 2.** Resultados obtidos nas punções aspirativas com agulha fina (PAAF)

	n	%
Material insuficiente	266	32,0
Ausência de células malignas	264	31,8
Neoplasia folicular	86	10,3
Carcinoma papilar	70	8,4
Células atípicas	50	6,0
Células de Hürthle	44	5,3
Lesão folicular	21	2,5
Carcinoma medular	6	0,7
Carcinoma folicular	5	0,6
Carcinoma anaplásico	3	0,4
Outro	16	1,9
Total	831	100

**Tabela 3.** Sensibilidade, especificidade, valores preditivos da punção aspirativa com agulha fina

		Anatomopatológico		
		+	-	total
PAAF	+	77	218	295
	-	18	251	269
	total	95	469	564

Sensibilidade = 0,811 (0,794 - 0,827)

Especificidade = 0,535 (0,514 - 0,556)

Valor preditivo positivo = 0,261 (0,243 - 0,280)

Valor preditivo negativo = 0,933 (0,923 - 0,944)

no diagnóstico pré-operatório de neoplasia. A obtenção de resultados confiáveis nesse exame depende de fatores como a técnica de punção, técnica de preparo da lâmina e experiência do citologista. Os valores da sensibilidade (0,811), especificidade (0,535), VPP (0,261) e VPN (0,933) encontrados em nosso estudo, embora semelhantes aos descritos em alguns estudos (4,5), são inferiores a outros que demonstraram uma variação da sensibilidade entre 88,3 e 90%, especificidade entre 99,8 e 100%, VPP entre 92,1 e 98% e VPN entre 95,2 e 99% (3,6,7). Zelmanovitz et al. (8) publicaram uma casuística de pacientes submetidos à tireoidectomia por várias equipes cirúrgicas do HCPA no período de 1987 a 1993. Encontraram uma sensibilidade de 0,687, especificidade de 0,716, VPP de 0,633 e negativo de 0,762. Uma das razões para esses valores tão diferentes encontra-se nas variações que os estudos apresentam na definição do que é uma PAAF positiva e uma PAAF negativa. Em nosso estudo, todos os resultados obtidos como suspeitos foram considerados positivos, o que não ocorre em outros. Em estudo publicado por Bugis et al. (5), a presença de células foliculares atípicas e neoplasia folicular não foram consideradas como positivas. Em outros, não há uma definição clara do que foi considerado como PAAF positiva ou negativa (4). Em nosso caso, a razão para considerar os casos citologicamente suspeitos (lesão folicular, neoplasia folicular, células atípicas, células de Hürthle) como positivos é porque, nestas situações, tem-se sistematicamente indicado

**Tabela 4.** Tipo de cirurgia realizada

	n	%
Lobectomia	304	51,2
Tireoidectomia sub-total	102	17,2
Tireoidectomia total	83	14,0
Tireoidectomia total com esvaziamento cervical	46	7,8
Istmectomia	17	2,9
Tireoidectomia quase-total	15	2,5
Nodulectomia	7	1,2
Biópsia	2	0,3
Outra	17	2,9

a cirurgia.

Encontramos material insuficiente para análise após PAAF em 266 exames (32%), número esse semelhante aos descritos em outros estudos que demonstram valores entre 3 e 32% (1,4-7). Embora a ultra-sonografia tenha sido usada no auxílio da PAAF, este recurso não foi utilizado em nosso grupo. O estudo de Bugis et al. (5), que encontrou apenas 3% de exames com material insatisfatório, considerou a PAAF com melhor resultado em cada paciente, ou seja, se um paciente apresentou duas PAAF com material insuficiente e uma PAAF com carcinoma folicular, somente a última foi considerada.

As duas principais indicações cirúrgicas encontradas em nosso estudo foram suspeita de malignidade (58,5%) e sintomas compressivos (35,4%), índices semelhantes aos encontrados em outros estudos (1,8).

Publicamos, em 1988 (1), a casuística do período de março de 1975 a abril de 1986. Algumas comparações podem ser realizadas entre os dois estudos. Encontramos carcinoma de tireóide em 17,8% dos pacientes, em

**Tabela 5.** Resultados obtidos nos exames anatomopatológicos de congelação e definitivo

	AP de congelação		AP definitivo maligno	
	n	%	n	%
Benigno	354	67,8	9	2,5
Indefinido	103	19,7	6	5,8
Maligno	65	12,5	59	90,7

**Tabela 6.** Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do anatomopatológico de congelação

	Anatomopatológico			total
	+	-		
AP Congelação	+	59	6	65
	-	15	442	457
	total	74	448	522

Sensibilidade = 0,797 (0,780 - 0,815)

Especificidade = 0,987 (0,982 - 0,992)

Valor preditivo positivo = 0,908 (0,895 - 0,920)

Valor preditivo negativo = 0,967 (0,959 - 0,975)

comparação aos 11,1% encontrados no estudo anterior (1) – apesar do último apresentar uma frequência maior de indicação cirúrgica por suspeita de malignidade (63,1%). Outros estudos apresentam uma incidência de até 53,5% (3). Este fato sugere que tenha havido uma melhora do diagnóstico pré-operatório das neoplasias malignas em relação ao período anterior com a adoção da PAAF.

O estudo anatomopatológico de congelação mostrou-se importante no manejo dos nódulos de tireóide. Em 97,5% dos casos onde o anatomopatológico por congelação diagnosticou patologias benignas, o anatomopatológico definitivo confirmou a

benignidade. Em 94,2% dos casos de anatomopatológico por congelação com resultado indefinido para malignidade (lesão folicular ou neoplasia folicular), o anatomopatológico definitivo revelou patologias benignas. Estes achados reforçam a conduta tomada pela equipe nestes casos de, quando o diagnóstico por congelação é indefinido em pacientes operados por suspeita de malignidade, não realizar ressecções extensas e radicais. Habitualmente, nestes casos, a cirurgia restringe-se a uma lobectomia.

Em termos de complicações pós-operatórias, vê-se uma redução das mesmas quando compara-se os dados com os obtidos no estudo anterior. Esse fato pode relacionar-se à concentração de experiência na equipe e à consequente sistematização do procedimento cirúrgico. Também encontramos uma diminuição no tempo de permanência hospitalar, de 7,3 dias para 4,5 dias, que é consequência de menor incidência de complicações.

Nossa incidência de complicações assemelha-se à descrita na literatura, embora alguns estudos cite incidências menores de lesão do nervo laríngeo inferior, com valores entre 0,4 a 2,9% em comparação aos 4,9% de lesão transitória unilateral do nervo laríngeo inferior encontrado em nosso estudo (2,9,10). Bergamaschi et al. (9) avaliaram a morbidade

**Tabela 7.** Anatomopatológico definitivo

	n	% <sup>a</sup>	% <sup>b</sup>
Bócio colóide	415	70,0	74
Carcinoma papilar	59	9,9	10,6
Adenoma folicular	44	7,4	7,9
Tireoidite	27	4,5	4,8
Carcinoma folicular	16	2,7	2,8
Carcinoma de células de Hürthle	10	1,7	1,8
Carcinoma medular	10	1,7	1,8
Adenoma de células de Hürthle	10	1,7	1,8
Carcinoma anaplásico	4	0,7	0,7
Doença de Graves	3	0,5	0,5
Adenoma tóxico	2	0,3	0,3
Outros	16	2,7	2,8

<sup>a</sup> Percentual sobre o total de estudos anatomopatológicos;<sup>b</sup> percentual sobre o total de pacientes - 555.

em 1.192 tireoidectomias, encontrando hipoparatiroidismo transitório em 20%, hipoparatiroidismo permanente em 4%, hematoma em 1,6%, lesão transitória do nervo laríngeo inferior em 2,9% e lesão permanente do mesmo em 0,5%, enquanto os resultados de nosso estudo foram 8,6%, 4,7%, 3,4%, 4,9% e 2,2% respectivamente.

O percentual de carcinomas foliculares encontrado neste estudo pode ser considerado elevado se comparado às casuísticas de outros centros (11). Por outro lado, se compararmos à incidência no HCPA no período de 1973 a 1986 (1), vê-se que a proporção de carcinomas foliculares era maior naquela época. Como este tipo de neoplasia associada ao bócio endêmico pode-se inferir que houve uma melhora no que se refere à deficiência de iodo na população por nós atendida.

## Conclusão

Houve uma melhora dos resultados da cirurgia de tireóide no Hospital de Clínicas de Porto Alegre se compararmos a períodos anteriores, no que diz respeito a acurácia diagnóstica, incidência de complicações e tempo de permanência hospitalar. Apesar disto, devem ser adotados todos os esforços no sentido de melhorar o diagnóstico pré-operatório das neoplasias, especialmente em relação à PAAF. Possivelmente a associação de outras técnicas, como punção guiada por ecografia, possam contribuir neste sentido.

## Referências

1. Migliavacca A, Guimarães JR, Benfca FS, et al. Cirurgia de tireóide no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista HCPA* 1988;8(3):140-5.
2. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 1998;123(1):2-7.
3. Lopez LH, Canto JA, Herrera MF, et al. Efficacy of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience of a mexican institution. *World J Surg* 1997;21:408-11.
4. Hatada T, Okada K, Ishii H, et al. Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules. *Am J Surg* 1998;175:133-6.
5. Bugis SP, Young JEM, Archibald SD, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. *Am J Surg* 1986;152:411-6.
6. Chang H, Lin J, Chen J Et Al. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol* 1997;50:1005-9.
7. Kato A, Yamada A, Yamada T, et al. Fine needle aspiration cytology under ultrasonographic imaging for diagnosis of thyroid tumor. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1997;100(1):45-50.
8. Zelmanovitz F, Goldberg L, Gus P, Gross JL. Papel da congelação e da citopatologia no diagnóstico das neoplasias de tireóide. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 1996;40(4):244-9.
9. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, et al. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998;176:71-5.
10. Perzik SL. The place of total thyroidectomy in the managment of 909 patients with thyroid disease. *Am J Surg* 1976;132:480-3.
11. Cooper DS, Schneyder CR. Follicular and Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Endocrinol* 1990;19:577-91.

## Influência da morfina na carcinogênese esofágica induzida pela dietilnitrosamina em ratos – resultados preliminares

Carlos F. Dillenburg<sup>1</sup>, Cleber Dario P. Kruehl<sup>1</sup>, Tiago Luís D. e Silva<sup>2</sup>,  
André Silvio Schier<sup>2</sup>, Giancarlo Marafon<sup>2</sup>

**OBJETIVOS:** A alta incidência de câncer esofágico no norte do Irã foi associada ao ópio. A dietilnitrosamina (DEN) é uma das nitrosaminas com maior potencial de produzir câncer experimental no esôfago. Morfina, o maior alcalóide do ópio, quando administrada em altas doses a ratos, aumentou a etilação do DNA esofágico pela DEN e reduziu seu metabolismo hepático de primeira passagem. O presente trabalho objetivou estudar o efeito da administração conjunta de morfina e DEN na carcinogênese esofágica.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Durante 23 semanas, estudamos o efeito da administração conjunta de morfina e DEN na carcinogênese esofágica em ratos.

**RESULTADOS:** Encontrou-se maior incidência tumoral nos animais que receberam somente DEN em relação aos que receberam DEN e morfina.

**CONCLUSÃO:** Concluiu-se que a morfina não apresentou influência sobre a carcinogênese esofágica induzida pela DEN em ratos.

*Unitermos:* carcinoma epidermóide do esôfago; carcinogênese esofágica; nitrosaminas; morfina.

### **Morphine influence on esophageal carcinogenesis induced by diethylnitrosamine in rats - preliminary results**

**OBJECTIVE:** In northern Iran, the high incidence of esophageal cancer was associated to opium. Diethylnitrosamine (DEN) is one of the nitrosamines that presents high risk for experimental cancer of the esophagus. Morphine, the largest alkaloid of opium, has been reported to increase the ethylation of esophageal DNA through DEN and to reduce first-passage hepatic metabolism, when administered in high doses to rats. Our objective was to study the effect of joint administration of morphine and DEN on esophageal carcinogenesis in rats.

**MATERIAL AND METHODS:** For 23 weeks, we studied the effect of joint administration of morphine and DEN on the esophageal carcinogenesis in rats.

**RESULTS:** The animal models that received only DEN presented a higher incidence of tumors than those that received DEN and morphine.

**CONCLUSION:** We concluded that morphine did not influence esophageal carcinogenesis induced by DEN in rats.

*Key-words:* Epidermoid esophageal carcinoma, esophageal carcinogenesis, nitrosamines, morphine.

---

Revista HCPA 2001;21(1):45-54

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina: Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Carlos F. Dillenburg, Rua Joaquim Nabuco 1732, CEP 93310-002, Novo Hamburgo, RS, Brasil. Fone: +55-51-986.0979 / +55-51-594.6922; fax: +55-51-582.6922; e-mail: carlos.dillenburg@terra.com.br

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## Introdução

O ópio foi associado a regiões de alta incidência de câncer de esôfago no norte do Irã (1-5). As razões para esta associação não são conhecidas (6).

O único carcinógeno conhecido capaz de promover câncer de esôfago em animais são as N-nitrosaminas. Neste grupo, a dietilnitrosamina (DEN) é uma das substâncias com maior potencial de produzir câncer no esôfago de ratos e camundongos (6,7). O uso da DEN, induzindo carcinoma de células escamosas no esôfago de camundongos, foi realizado primeiramente por Clapp & Craig (8). Previamente, Schmähl et al. (9) mostraram que a ingestão de 5mg/kg de peso corporal por dia de DEN, diluída em água de beber, produzia carcinoma hepatocelular em ratos em um período de  $138 \pm 10$  dias. Mais tarde, Rubio (10) desenvolveu modelos experimentais em camundongos, em que utilizava a DEN em doses menores, oferecida também em água de beber, a fim de diminuir a mortalidade pela sua ação hepatotóxica.

Seres humanos são expostos às N-nitrosaminas predominantemente através da síntese natural no trato gastrointestinal. Embora não seja ainda conhecido se estes carcinógenos estão envolvidos no câncer de esôfago, evidências provenientes de duas fontes sugerem um papel para tal envolvimento: primeiro, de estudos realizados na China (11-13) e, segundo, de experimentos em animais com nitrosaminas e álcool (1,14,15). Na China, compostos nitrosos foram detectados em alimentos e na urina de moradores em áreas com alta incidência de câncer de esôfago. Além disso, a síntese natural dos compostos nitrosos parece ser maior que o normal na população destas áreas de alto risco (16). A O<sub>6</sub>-metilguanina, um produto da reação das nitrosaminas com DNA, foi detectado no DNA esofágico de pessoas nessas áreas de alta incidência (6). Estudos com álcool em animais têm também mostrado evidências consistentes do envolvimento das nitrosaminas no câncer esofágico. Álcool, o maior fator associado com câncer de esôfago nos países ocidentais (1), mostrou um aumento substancial no número de tumores extra-hepáticos produzidos pelas

nitrosaminas em animais de laboratório, incluindo tumores do esôfago em ratos. Este aumento no número de tumores é primariamente devido às mudanças que o álcool produz na farmacocinética das nitrosaminas (17-19), e levou à hipótese que o efeito do álcool na incidência do câncer humano é o resultado do seu efeito na farmacocinética das nitrosaminas às quais o homem está exposto (16,20). Estudos com morfina também mostraram mudanças na farmacocinética e distribuição da DEN, similares aquelas produzidas pelo etanol (6). Desta forma, constitui a base metabólica para um possível aumento histopatogênico na formação de tumores esofágicos.

No presente estudo, ofereceu-se DEN na água de beber para ratos durante 3 dias por semana, por 161 dias, comparando-os a grupos que ingeriam morfina simultaneamente ou não à DEN. O objetivo foi o de estudar o efeito da administração conjunta de morfina e DEN na carcinogênese esofágica, através da avaliação da incidência de tumores esofágicos.

## Materiais e métodos

Foram utilizados ratos fêmeas da espécie *Rattus norvegicus*, da cepa Wistar (Biotério da Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde do Rio Grande do Sul - FEPPS), com 2 meses de idade e peso médio de 205g, submetidos a temperaturas que variaram de 13°C a 27,5°C.

### *Alimentação e substâncias em estudo*

Foi oferecida ração para roedores *ad libitum* e a água de beber provinha da rede de abastecimento de Porto Alegre (utilizada para as diluições de todas as soluções). Características do carcinógeno dietilnitrosamina (Sigma Chemicals CO, St. Louis, USA): DEN - N-0756, frasco de 25 ml, densidade - 0,95 g/ml, peso molecular - 102,1 e fórmula química - C<sub>4</sub>H<sub>18</sub>-N<sub>2</sub>O; sulfato de morfina (Cristália, Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira-SP, Brasil): frascos-ampolas de 1 ml, contendo 10 mg de sulfato de morfina DCB 0856.03-7 por 1 ml de solução.

As soluções finais eram renovadas

semanalmente, acondicionadas em recipientes plásticos e guardadas na geladeira a 4°C, protegidas da luz, até que fossem oferecidas aos animais em frascos que igualmente protegiam da luz. Nos dias das trocas das soluções, era medido o volume ingerido pelos animais de cada gaiola e o restante era desprezado.

### **Divisão dos grupos**

O delineamento consistiu de um Experimento Comparativo de Múltiplos Grupos, no qual 184 ratos foram distribuídas aleatoriamente em 5 grupos, assim constituídos:

Grupo 1 (G1 - 8 ratas): recebeu somente água (controle);

Grupo 2 (G2 - 44 ratas): recebeu solução aquosa de sulfato de morfina (controle);

Grupo 3 (G3 - 44 ratas): recebeu solução aquosa de DEN (controle);

Grupo 4 (G4 - 44 ratas): recebeu solução aquosa de DEN e sulfato de morfina diluídas simultaneamente (intervenção em estudo);

Grupo 5 (G5 - 44 ratas): recebeu solução aquosa de sulfato de morfina, sendo substituída por solução aquosa de DEN nos dias subsequentes (controle).

A solução de morfina foi oferecida durante 4 dias no G5 e durante 3 dias por semana nos demais respectivos grupos. A DEN foi ingerida durante 3 dias por semana nos respectivos grupos. A dose de 5mg/kg/dia foi a utilizada tanto para o sulfato de morfina quanto para a DEN.

Os animais foram pesados no início do estudo, aos 3 meses e imediatamente antes do sacrifício.

### **Eutanásia dos animais**

Ocorreu após 23 semanas ou 161 dias após o início do experimento, pela inalação de éter etílico em campânula plástica fechada.

### **Análise macroscópica**

O esôfago (incluindo a junção esofagogástrica) era preso a uma lâmina de isopor pelas extremidades, aberto na sua face

anterior, medido, e fixado em formalina tamponada a 10%. Alguns dias mais tarde, foi realizada a análise macroscópica pelo pesquisador, a quem as peças eram entregues sem qualquer identificação. Procedia-se à coloração com azul de toluidina e, com auxílio de microscópio estereoscópico com aumento de 10 vezes, realizava-se a contagem do número de lesões presentes no esôfago. Desta forma, obtinha-se o índice tumoral de Rubio ( $10 \times \frac{3}{4}$  número de lesões / comprimento do esôfago (cm)).

### **Análise estatística**

Para as variáveis quantitativas, foram calculadas medidas descritivas incluindo a média e o desvio padrão. A comparação dos grupos foi feita através da ANOVA, com um critério de classificação e localização das diferenças através do teste de Tukey. Nas situações onde encontramos forte assimetria na distribuição dos dados e/ou heterocedasticidade, optamos pela técnica não-paramétrica de Kruskal-Wallis, com localização de diferenças através do teste de Dunn. O nível de significância adotado no estudo foi de  $\alpha = 0,05$ . Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas Excel 97 e SPSS versão 8.0.

### **Resultados**

Estudo piloto foi realizado, no qual definiu-se que a dose tolerada de sulfato de morfina para ingestão pelos animais, sem causar efeitos adversos, era de 5 mg/kg/dia.

Do total de 184 ratos, houve 2 mortes não programadas durante o experimento, ambas precocemente (aos 31 e 74 dias de experimento) e pertencentes ao Grupo 3.

A dosagem de cada substância ingerida variou de acordo com o tipo de solução oferecida (tabela 1). A dose realmente ingerida, por animal, foi calculada, com base na quantidade de solução semanal ingerida, do peso no início, as 12 e 23 semanas de experimento, e da concentração das substâncias na solução oferecida aos animais. A dose média recebida foi inferior à esperada para todos os grupos, variando entre 45,4% e

**Tabela 1.** Dose das substâncias ingeridas (mg/kg/dia) durante as 23 semanas

	Grupos que ingeriram Dietilnitrosamina			Grupos que ingeriram Sulfato de morfina		
	G3	G4	G5	G2	G4	G5
Semana 1	3,41	3,16	3,16	2,35	3,16	1,88
Semana 2	3,18	2,99	3,10	2,36	2,99	2,25
Semana 3	3,26	2,81	2,97	2,52	2,81	1,80
Semana 4	3,20	2,33	3,03	2,58	2,33	2,35
Semana 5	3,16	3,04	3,04	3,13	3,04	2,34
Semana 6	3,11	3,12	3,12	2,42	3,12	2,12
Semana 7	2,97	3,02	3,02	2,14	3,02	2,19
Semana 8	3,28	2,67	2,67	2,13	2,67	2,34
Semana 9	2,82	2,42	2,42	2,14	2,42	2,21
Semana 10	2,48	2,54	2,54	1,93	2,54	2,27
Semana 11	2,63	2,57	2,57	1,97	2,57	2,25
Semana 12	2,00	1,90	1,90	1,53	1,90	2,25
Semana 13	2,21	2,02	1,93	3,21	2,02	2,34
Semana 14	3,00	1,66	2,90	2,75	1,66	3,16
Semana 15	2,64	1,96	3,09	3,44	1,96	2,94
Semana 16	2,98	2,27	3,55	2,52	2,27	3,11
Semana 17	3,24	2,85	3,04	2,36	2,85	2,95
Semana 18	3,31	2,85	2,71	2,30	2,85	2,70
Semana 19	3,22	2,17	2,75	2,78	2,17	2,70
Semana 20	3,00	2,11	2,94	2,02	2,11	2,70
Semana 21	2,54	2,19	2,75	3,04	2,19	2,49
Semana 22	2,50	2,45	2,44	2,84	2,45	2,84
Semana 23	2,30	2,53	2,75	2,70	2,53	2,07
MÉDIA <sup>a</sup>	2,94 ±0,31 <sup>b</sup>	2,30 ±0,13 <sup>b</sup>	2,80 ±0,11 <sup>b</sup>	2,48 ±0,20 <sup>b</sup>	2,30 ±0,13 <sup>b</sup>	2,44 ±0,12 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Média ± desvio padrão; <sup>b</sup> diferenças estatisticamente significativas dentro dos grupos que ingeriram as respectivas soluções. G2-morfina; G3-DEN; G4-DEN+morfina simultâneos; G5-DEN+morfina intercalados.

58,6% das doses esperadas de 5 mg/kg/dia. Entre os grupos que ingeriram DEN, todos mostraram diferença significativa entre si ( $P < 0,05$ ). Entre os grupos que ingeriram morfina, o G4 ingeriu significativamente menos opióide do que os outros grupos ( $P < 0,05$ ) (tabela 1).

Na análise macroscópica dos esôfagos, observou-se lesões papilares e vegetantes, indistintamente entre os grupos testados, apresentando entre 1 e 4 mm de diâmetro. As lesões apresentaram-se uniformemente distribuídas em toda a extensão do esôfago.

Do total de 182 animais expostos aos carcinógenos, já excluídas as perdas, observou-se lesões tumorais em 34 (18,68%).

No G3, 42,9% dos animais apresentaram tumores, enquanto que no G4 e G5, 13,6% e 22,7% foram acometidos, respectivamente.

O grupo que ingeriu DEN (G3) apresentou significativamente maior número de tumores do que os outros grupos ( $P < 0,05$ ). O grupo que ingeriu DEN e morfina intercalados (G5) apresentou maior número de tumores do que o grupo que ingeriu estas substâncias simultaneamente (G4) e do que os grupos que não ingeriram carcinógeno (G1 e G2), constituindo-se num grupo intermediário, cuja significância estatística a análise não conseguiu definir (tabela 2).

O índice de tumores proposto por Rubio



(10) (IT) foi calculado. O grupo que ingeriu DEN (G3) apresentou significativamente maior IT do que os outros grupos ( $P < 0,05$ ). Não houve diferença estatística entre os demais grupos, embora o que ingeriu DEN e morfina intercalados (G5) tenha apresentado um IT mais elevado em relação aos grupos que ingeriram estas substâncias simultaneamente (G4) e aos que não ingeriram carcinógeno (G1 e G2) (tabela 2).

## Discussão

Os compostos nitrosos começaram a ser estudados neste século a partir da década de 30. Vários estudos demonstraram a sua hepatotoxicidade, manifestada por insuficiência e necrose hepáticas, tanto em seres humanos como em animais (9,21). Lijinsky (7) descreveu que as nitrosaminas produzem a alquilação do DNA em tecidos humanos *in vitro*. Os compostos N-nitrosos apresentam-se na dieta ou no ambiente em doses bem inferiores àquelas necessárias para desenvolver câncer, por isso a grande preocupação é com a sua exposição crônica. Vários autores (7,12,22,23) relataram a presença de nitratos carcinogênicos em peixes, carnes com conservantes, vegetais em conserva, cogumelos, queijos e leite, além de estar presente em baixas concentrações na cerveja, uísque, licores, e em alguns corantes e aromatizantes adicionados a alimentos. A exposição ocupacional na indústria da borracha, manufatura de pneus, pesticidas, cosméticos e curtimento do couro são fatores

adicionais importantes. O uso doméstico de cosméticos, xampus e detergentes foi também relacionado como fonte de exposição às nitrosaminas, além do consumo de tabaco. A partir desses estudos, foi sugerido que as nitrosaminas poderiam estar relacionadas ao câncer de esôfago no homem (11,16,24).

A descoberta de que as nitrosaminas apresentam um organotropismo bem definido permitiu o desenvolvimento de modelos de estudo de câncer em vários órgãos, entre eles o esôfago. Archer (25) afirmou que os compostos N-nitrosos exibem atividade biológica similar em tecidos animais e humanos. Vários autores (10,26-29) utilizaram a dietilnitrosamina e produziram com esta droga a carcinogênese esofágica em animais. As doses utilizadas nos trabalhos iniciais, como o de Baker (26), tinham uma elevada hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Por isso, estudos posteriores como os de Rubio et al. (10) utilizaram doses menores a fim de diminuir a mortalidade dos animais de experimentação. Vários outros autores (30-34) utilizaram-se deste modelo em camundongos e ratos, mostrando graus variados de incidência tumoral esofagiana. Gibel (14) provocou tumores esofágicos em 30% e 56% dos ratos com as respectivas doses de 2,5 e 10 mg/kg/dia. Além disto, foi demonstrada a alquilação dos DNAs hepático e esofágico com a dose de 3mg/kg/dose (6). Schmähl et al. (9) provocaram tumores hepáticos em quase todos os ratos de seu experimento, no período de  $138 \pm 10$  dias, utilizando a dose de 5mg/kg/dia de DEN, ingerida diariamente. No presente estudo, optou-

**Tabela 2.** Achados de macroscopia estratificados por grupos de tratamento

	Número de tumores	Comprimento dos esôfagos	Índice de Rubio <sup>a</sup>
Grupo 1	0,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	7,19 ± 0,61 <sup>b</sup>	0,00 ± 0,00 <sup>b</sup>
Grupo 2	0,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	6,68 ± 0,38 <sup>b,c</sup>	0,00 ± 0,00 <sup>b</sup>
Grupo 3	0,98 ± 1,47 <sup>c</sup>	6,92 ± 0,54 <sup>b</sup>	0,13 ± 0,20 <sup>c</sup>
Grupo 4	0,20 ± 0,55 <sup>b</sup>	6,77 ± 0,41 <sup>b</sup>	0,03 ± 0,08 <sup>b</sup>
Grupo 5	0,41 ± 0,95 <sup>b,c</sup>	6,95 ± 0,51 <sup>b</sup>	0,06 ± 0,13 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Índice Tumoral de Rubio (10) (IT) - número de lesões / tamanho esôfago (cm);

<sup>b,c</sup> dados são apresentados como média ± desvio padrão. Letras-índice distintas representam diferenças estatisticamente significativas.

se pela dose de 5mg/kg/dia de DEN, durante 3 dias por semana, com o intuito de diminuir a mortalidade de origem hepática. O tempo de exposição de 23 semanas ou 161 dias foi adotado por ser um período em que ocorre um grande número de lesões cancerosas com níveis aceitáveis de mortalidade (32,34).

A incidência do câncer de esôfago é influenciada por diferentes fatores nas diversas áreas endêmicas do mundo. Na Europa e Estados Unidos da América, é associado com o consumo do álcool (35,36), e no norte do Irã foi associado por epidemiologistas com o fumo do ópio e a ingestão de resíduos do cachimbo de ópio (*sukhteh*). Estudos prévios mostraram que o etanol altera a farmacocinética das nitrosaminas (17,20). Desta forma, elas são mais expostas ao tecido esofágico, sendo capazes de induzir câncer de esôfago em animais (15,17,20). Estes estudos aumentaram ainda mais as suspeitas de que a exposição às nitrosaminas seria um importante fator neste tipo de câncer no homem. Ribeiro Pinto & Swann (6) mostraram que a morfina, o principal alcalóide do ópio, também modifica a farmacocinética e distribuição da DEN e que as mudanças são similares àquelas produzidas pelo etanol. Estes autores mostraram que uma dose única de 5mg/kg/dia de sulfato de morfina aumentou a alquilação do DNA esofágico de ratos em 90% e diminuiu a do hepático em 10%, quando administrada previamente a uma única dose de DEN. Estes resultados não se alteraram significativamente com o aumento das doses de sulfato de morfina para 10 e 20 mg/kg/dia. No presente estudo, optou-se pela utilização de 5mg/kg/dia de sulfato de morfina, por ser uma dose capaz de provocar a alteração farmacocinética demonstrada por Ribeiro Pinto & Swann (6). Adicionalmente, os animais toleraram bem a ingestão desta dose, sem causar alterações em seu grau de atividade, como demonstrado em estudo piloto prévio. Embora esta seja uma dose sensivelmente superior do que a de morfina geralmente utilizada para analgesia na medicina ocidental, ela é compatível ou mesmo inferior às relatadas entre adictos, que recebiam doses diárias de ópio tão altas quanto 3g (3), e em cujo grupo a relação entre ópio e câncer de esôfago foi primeiramente descrita (37).

Duas foram as mortes não programadas (1,39%), ocorridas aos 31 e 74 dias de experimento, que parecem não ter tido relação com o tipo de substância ingerida, devido à precocidade com que ocorreram (31 e 74 dias). Não foram evidenciadas alterações secundárias à morfina no comportamento dos animais.

O índice Tumoral de Rubio (10) (IT) - número de lesões / tamanho esôfago (cm), adotado no presente estudo, mostrou-se adequado na avaliação da incidência tumoral esofágica macroscópica em outros estudos (31,34).

Os animais apresentavam seus pesos médios elevados em 8,56% aos 3 meses e 17,82% no final dos 6 meses, em relação ao início do experimento. O conhecimento de tais dados permitiu a correção da concentração das substâncias oferecidas na água de beber.

As dosagens semanais realmente ingeridas de cada substância para cada animal pareceram ser parâmetro mais objetivo e preciso do que as quantidades ingeridas das soluções isoladamente, e por isso foi utilizado neste estudo. Estas dosagens foram 41,62% a 55,66% menores do que as esperadas para todas as substâncias. As baixas temperaturas ambientais secundárias ao inverno rigoroso (13 a 20°C em metade do período), podem ter contribuído para uma menor ingestão líquida e, em consequência, pelas menores dosagens. Embora a carcinogênese esofágica seja reconhecidamente dose dependente, a menor dosagem de DEN não teria influído decisivamente sobre os resultados da carcinogênese esofágica neste estudo. Rubio et al. (10,38) descreveram que, além da dose administrada, o tempo transcorrido seria de grande importância na formação de tumores em esôfagos de camundongos. Segundo estes autores, clones de células esofagianas seriam "programadas" à carcinogênese em estágios precoces do tratamento com a DEN, e que um grande número de tumores ocorreria em intervalos maiores, mesmo após algumas poucas doses de DEN. Enquanto animais tratados por 3 meses apresentaram IT = 0,9, animais tratados por 3 meses e mantidos vivos por 4 meses adicionais, com uma dieta livre de carcinógeno, apresentaram IT 5 vezes maior

(IT = 4,6) (38). No presente estudo, desenvolveu-se, no grupo que ingeriu somente DEN (G3), uma percentagem de animais acometidos por tumores próxima ao estimado previamente ao início do estudo (obtido = 43%, estimado = 30%). A partir disto, pode-se inferir que: a) tanto o tempo transcorrido de 6 meses quanto às doses realmente ingeridas de DEN foram adequados para provocar os efeitos carcinogênicos esperados; b) as baixas temperaturas ambientais, embora tenham diminuído a ingestão hídrica pelos animais e, em consequência, da dosagem das substâncias, também não interferiram significativamente no processo de carcinogênese esofágica induzida pela DEN.

Na análise macroscópica, observou-se que cerca de 43% dos animais expostos à DEN apresentaram tumores na luz esofágica. Vários autores relataram previamente valores semelhantes em seus estudos com ratos (14,26,39). Não há referência na literatura, até o momento, de modelos experimentais que estudaram efeitos carcinogênicos diretos ou indiretos da morfina sobre a mucosa esofágica.

Ao se compararem os grupos sob o ponto de vista macroscópico, nota-se que há uma diferença estatística significativamente maior em relação ao número de tumores e índice tumoral de Rubio (IT) (10) entre o grupo que ingeriu somente o carcinógeno (G3) e todos os outros grupos (tabela 2). Os 3 grupos que usaram DEN apresentaram número de tumores e IT diferentes entre si, proporcionais à dosagem recebida de carcinógeno. Embora as doses de DEN tenham sido significativamente diferentes entre estes grupos ( $P < 0,05$ ), o IT encontrou significância estatística somente para o grupo que ingeriu DEN (G3) em relação aos outros que receberam também morfina.

A ingestão da solução concomitante de morfina e DEN (G4) provocou IT inferior, porém sem alcançar significância estatística, ao do grupo que ingeriu as mesmas substâncias em soluções separadas, em dias alternados (G5). A principal causa teria sido a significativa menor dosagem ingerida de DEN no G4 em relação ao G5 ( $P < 0,05$ ), provocando um menor efeito dose dependente sobre a carcinogênese esofágica. Esta menor dosagem deveu-se à menor média de ingestão líquida diária por

animal: 22,9 ml para G4 e 28,7 ml para G5 ( $P < 0,05$ ). Desconhecem-se as razões para esta menor ingestão, porém é possível que a solução contendo DEN e morfina concomitante tenha sido menos tolerada pelos animais.

Entre os grupos que ingeriram sulfato de morfina, houve uma maior incidência tumoral no grupo que ingeriu morfina e DEN alternados (G5) do que o que recebeu estas substâncias simultaneamente (G4) e o que ingeriu somente morfina (G2) (tabela 2). Não houve diferença estatística entre nenhum dos grupos em relação ao IT, porém houve menor consumo de morfina por G4 em relação aos outros dois grupos ( $P < 0,05$ ), reforçando a possibilidade da menor tolerância dos animais à solução constituída por DEN e morfina concomitante.

Desta forma, pode-se inferir que a morfina não apresentou, neste estudo, influência sobre a carcinogênese esofágica induzida pela DEN, e que a incidência tumoral foi proporcional à dose administrada do carcinógeno.

O mecanismo das mudanças produzidas pela morfina não é claro. A inibição do metabolismo de outras drogas pela morfina é conhecida desde 1956 (6,40). Tratamento crônico ou subagudo de ratos machos adultos com morfina diminuíram os níveis de alguns P450s, tais como P450 2C11 (41). Por outro lado, quando doses de morfina entre 5 e 20 mg/kg/dia foram administradas a ratos por 4 dias ou mais, outros P450s, como P450 1A2, 2B1 e 2E1, foram induzidos (41). Desde que uma parcela substancial do metabolismo hepático da DEN no rato é realizada pelo P450 2E1, o aumento do nível deste P450 produzido pela morfina poderia impedir qualquer inibição do metabolismo da DEN a este nível (6). Isto explicaria porquê a administração crônica da morfina teria um menor efeito sobre a alquilação do DNA tecidual esofágico pela DEN do que uma dose única deste opióide (6). Assim, a DEN é largamente metabolizada no fígado do rato pelo P450 2E1 (42), e a morfina, administrada de forma crônica, induziria este subgrupo da enzima P450. Desta maneira, o metabolismo de primeira passagem da DEN não seria inibido pela morfina, e possivelmente até estimulado. Esta poderia ser a razão pela qual, no presente estudo, os grupos que ingeriram DEN e morfina

apresentaram um menor número de tumores do que o grupo que ingeriu somente o carcinógeno.

Cabe salientar que, no presente estudo, a presença de neoplasias foi avaliada unicamente pela macroscopia, estando sujeita, desta forma, a potenciais distorções em relação a real presença de neoplasias malignas. A avaliação microscópica será objeto de estudo futuro, e necessária para conclusões mais definitivas sobre o assunto.

Neste modelo experimental, concluímos que:

- a morfina não apresentou influência sobre a carcinogênese esofágica induzida pela DEN em avaliação macroscópica;
- índice de tumores esofágicos foi proporcional à dose realmente ingerida de DEN, e não sofreu influência do sulfato de morfina;
- a DEN ingerida isoladamente, na dosagem média de 2,94 mg/kg/dia durante 3 dias por semana em 23 semanas, induziu tumores esofágicos macroscópicos com incidência satisfatória para modelos de carcinogênese que objetivam estudar fatores promotores da mesma.

**Agradecimentos.** À Fundação Estadual de Proteção e Pesquisa em Saúde (FEEPS), pela disponibilização do biotério e dos animais utilizados nesta pesquisa, e ao Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que, através do seu Fundo de Incentivo à Pesquisa, disponibilizou apoio financeiro decisivo para a realização desta pesquisa.

## Referências

1. Ghadirian P, Vobecky J, Vobecky JS. Factors associated with cancer of the oesophagus: an overview. *Cancer Detect Prev* 1988;11:225-34.
2. Ghadirian P, Stein GF, Gorodetzky C, Roberfroid MB, Mahon GA, Bartsch H, et al. Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: some residual results, including opium use as a risk factor. *Int J Cancer* 1985;35:593-7.
3. Hewer T, Rose E, Ghadirian P, Castegnaro M, Malaveille C, Bartsch H, et al. Ingested mutagens from opium and tobacco pyrolysis products and cancer of the oesophagus. *Lancet* 1978;2:494-6.
4. Malaveille C, Friesen M, Camus AM, Garren L, Hautefeuille A, Béréziat JC, et al. Mutagens produced by the pyrolysis of opium and its alkaloids as possible risk factors in cancer of the bladder and oesophagus. *Carcinogenesis* 1982;3:577-85.
5. Cook-Mozaffari PJ, Azordegan F, Day NE, Ressicaud A, Sabai C and Aramesh B. Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran: results of a case-control study. *Br J Cancer* 1979;39:293-309.
6. Ribeiro Pinto LF, Swann PF. Opium and oesophageal cancer: effect of morphine and opium on the metabolism of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine in the rat. *Carcinogenesis* 1997;18:365-9.
7. Lijinsky W. Chemistry and biology of N-nitroso compounds. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.
8. Clapp NK, Craig AW. Carcinogenic effects of diethylnitrosamine in RF mice. *J Natl Cancer Inst* 1967;39:903-16.
9. Schmähel D, Preussmann R, Hamperl H. Leberkrebs-erzeugende wirkung von diäthylnitrosamin nach oraler gabe bei ratten. *Naturwissenschaften* 1960;47:89.
10. Rubio CA, Liu FS, Chejfec G, Sveander M. The induction of esophageal tumors in mice: dose and time dependency. *In Vivo* 1987;1:35-8.
11. Lu SH, Chui SX, Yang WX, Hu XN, Guo LP, Li FM. Relevance of N-nitrosamines to oesophageal cancer in China. *IARC Sci Publ* 1991;105:11-7.
12. Cheng KK, Day NE, Duffy SW, Lam TH, Fok M, Wong J. Pickled vegetables in the aetiology of oesophageal cancer in Hong Kong Chinese. *Lancet* 1992;339:1314-8.
13. Wu Y, Chen J, Ohshima H, Pignatelli B, Boreham J, Li J, et al. Geographic association between urinary excretion of N-nitroso compounds and oesophageal cancer mortality in China. *Int J Cancer* 1993;54:713-9.
14. Gibel W. Experimentelle untersuchungen zur zynkarzinogenese beim ösophaguskarzinom. *Arch Geschwulstforsch* 1967;30:181-9.
15. Aze Y, Toyoda K, Furukawa F, Mitsumori K, Takahashi M. Enhancing effect of ethanol on esophageal tumor development in rats by initiation of diethylnitrosamine. *Carcinogenesis* 1993;14:37-40.
16. Bartsch H, Ohshima H, Pignatelli B, Calmels S.

- Human exposure to endogenous N-nitroso compounds: quantitative estimates in subjects at high risk for cancer of the oral cavity, oesophagus, stomach and urinary bladder. *Cancer Surv* 1989;8:335-62
17. Swann PF, Coe AM, Mace R. Ethanol and dimethylnitrosamine and diethylnitrosamine metabolism and disposition in the rats. Possible relevance to the influence of ethanol on human cancer incidence. *Carcinogenesis* 1984;5:1337-43.
  18. Swann PF. The possible role of nitrosamines in the link between alcohol consumption and esophageal cancer in men. *Toxicol Pathol* 1984;12:357-60.
  19. Swann PF. Effect of ethanol on nitrosamine metabolism and distribution. Implications for the role of nitrosamines in human cancer and for the influence of alcohol consumption on cancer incidence. *IARC Sci Publ* 1984;57:501-12.
  20. Anderson LM, Chhabra SK, Nerurkar PV, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA. Alcohol-related cancer risk: a toxicokinetic hypothesis. *Alcohol* 1995;12:97-104.
  21. Bartsch H. N-Nitroso compounds and human cancer: where do we stand? *IARC Sci Publ* 1991;1-10.
  22. Ender F, Havre GN, Madsen R, Ceh L, Helgebostad A. Studies on conditions under which N-nitrosodimethylamine is formed in herring meal produced from nitrite-preserved herring. The risk of using nitrite uncritically as a preservative agent. *Z Tierphysiol Tierernahr Futtermittelkd* 1967;22:181-9.
  23. Siddiqi MA, Tricker AR, Kumar R, Fazili Z, Preussmann R. Dietary sources of N-nitrosamines in a high-risk area for oesophageal cancer--Kashmir, India. *IARC Sci Publ* 1991;105:210-3.
  24. Forman D. Are nitrates a significant risk factor in human cancer? *Cancer Surv* 1989;8:443-58.
  25. Archer MC. Mechanisms of action of N-nitroso compounds. *Cancer Surv* 1989;8:241-50.
  26. Baker JR, Mason MM, Yerganian G, Weisburger EK, Weisburger JH. Induction of tumors of the stomach and esophagus in inbred Chinese hamsters by oral diethylnitrosamine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974;146:291-3.
  27. Reuber MD. Carcinomas of the esophagus in rats ingesting diethylnitrosamine. *Eur J Cancer* 1975;11:97-9.
  28. Reuber MD. Histopathology of preneoplastic and neoplastic lesions of the esophagus in BUF rats ingesting diethylnitrosamine. *J Natl Cancer Inst* 1977;58:313-21.
  29. Rubio CA. Epithelial lesions antedating oesophageal carcinoma. I. Histologic study in mice. *Pathol Res Pract* 1983;176:269-75.
  30. Krueel CDP. Classificação citopatológica das lesões precursoras do carcinoma escamoso do esôfago: modelo experimental em camundongos [tese] São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1992.
  31. Gurski RR, Schirmer CC, Krueel CR, Komlos F, Krueel CD, Edelweiss MI. Induction of esophageal carcinogenesis by diethylnitrosamine and assessment of the promoting effect of ethanol and N-nitrosornicotine: experimental model in mice. *Dis Esophagus* 1999;12:99-105.
  32. Melo LL, Krueel CD, Kliemann LM, Cavazzola LT, Boeno R da L, Silber PC, et al. Influence of surgically induced gastric and gastroduodenal content reflux on esophageal carcinogenesis--experimental model in Wistar female rats. *Dis Esophagus* 1999;12:106-15.
  33. Schirmer CC. Avaliação do efeito da cafeína na carcinogênese esofágica induzida pela dietilnitrosamina. Estudo experimental em camundongos [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1999.
  34. Velho AV. A influência do chá preto sobre a indução tumoral esofágica pela dietilnitrosamina: modelo experimental em camundongos [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.
  35. Blot WJ. Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol* 1994;21:403-10.
  36. Tuyns AJ, Castegnaro M, Toussaint G, Walker EA, Griciute LL, Le Talaer JY, et al. Research on the etiological factors of oesophageal cancer in the West of France. *Bull Cancer* 1980;67:15-28.
  37. Dowlathshahi K, Miller RJ. Role of opium in esophageal cancer: a hypothesis. *Cancer Res* 1985;45:1906-7.
  38. Rubio C, Munck-Wikland E, Fagerberg J, Strander H, Kuylenstierna R, Krueel C. Further studies on the carcinogenic-free interval following exposure in experimental esophageal tumorigenesis. *In Vivo* 1993;7:81-4.
  39. Mandard AM, Marnay J, Herlin P, Elie H, Tuyns

- AJ, Le Talaer JY. Cancer of the esophagus induced in the Wistar rat by ethyl-N-butyl-nitrosamine. *Bull Cancer* 1984;71:419-24.
40. Cochin J, Axelrod J. Biochemical and pharmacological changes in the rat following chronic administration of morphine, nalorphine and normorphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1959;(125):105-10.
41. Rane A, Liu Z, Henderson CJ, Wolf CR. Divergent regulation of cytochrome P450 enzymes by morphine and pethidine: a neuroendocrine mechanism? *Mol Pharmacol* 1995;47:57-64.
42. Yoo JS, Ishizaki H, Yang CS. Roles of cytochrome P450IIE1 in the dealkylation and denitrosation of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine in rat liver microsomes. *Carcinogenesis* 1990;11:2239-43.

## A fáschia transversal e o colágeno na hérnia inguinal direta

Igor Wolwacz Júnior<sup>1</sup>, Manoel Roberto M. Trindade<sup>2</sup>,  
Carlos Thadeu S. Cersky<sup>3</sup>, Vinícius D. da Silva<sup>4</sup>

*OBJETIVO: O objetivo do presente estudo é o de identificar os elementos histológicos constituintes da fáschia transversal em 23 pacientes com hérnia inguinal direta, comparando-os com a fáschia de 22 cadáveres sem esta doença.*

*MATERIAIS E MÉTODOS: As biópsias dos pacientes foram obtidas no momento da correção videolaparoscópica. As fáschias foram estudadas histologicamente, sendo empregadas as técnicas de coloração de hematoxilina-eosina e anticorpo monoclonal para colágeno tipo I.*

*RESULTADOS: O tecido conjuntivo denso foi o principal elemento constitutivo das fáschias de pacientes e controles, embora em menor presença nos primeiros, seguido do tecido adiposo. Identificamos, através da técnica de imuno-histoquímica, o colágeno tipo I como sendo a principal proteína das fáschias.*

*CONCLUSÃO: Os autores concluem que a fáschia transversal é constituída principalmente por colágeno tipo I e sugerem o uso de técnicas de correção de hérnia inguinal que aumentem a deposição de colágeno na fáschia, como quando do uso de próteses.*

*Unitermos: Fáschia transversal; colágeno; hérnia inguinal; videolaparoscopia; anticorpos.*

### **Transversalis fascia and collagen in direct inguinal hernia**

*OBJECTIVE: The main objective of the present work is to identify the constitutive elements of 23 samples of transversalis fascia from direct inguinal hernia patients comparing to 22 fascia from corpses.*

*MATERIAL AND METHODS: The samples were obtained at the moment of videolaparoscopic repair. They were stained for haematoxiline-eosine and immunohistochemistry with collagen type I monoclonal antibody.*

*RESULTS: The dense connective tissue was the principal constitutive element in both groups, although less present in the patient one, followed by adipose tissue. We were able to identify, by immunohistochemistry, the type I collagen as the main protein.*

*CONCLUSION: The authors conclude that transversalis fascia is mainly formed by type I collagen and suggest to use hernia repair technics that increase the collagen deposition in fascia, like when using mesh.*

*Key-words: Transversalis fascia; collagen; inguinal hernia; videolaparoscopic surgery; antibody.*

<sup>1</sup> Cirurgião geral. Correspondência: Rua Mariante 288/801, CEP 91540-080, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Departamento de Patologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina: Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## Introdução

A hérnia inguinal é uma doença freqüente nos seres humanos. Diversas técnicas cirúrgicas foram criadas para sua correção. No entanto, os índices de recidiva pós tratamento ainda são elevados, variando entre 5 a 30% (1-4). Uma das possíveis causas para a manutenção destes resultados está no pouco conhecimento adquirido sobre a etiopatogenia da hérnia.

No início deste século, o pensamento cirúrgico sobre a etiopatogenia da hérnia inguinal era dominado pela hipótese sacular de Russel. Esta teoria rejeitava a possibilidade de as hérnias poderem ser adquiridas e considerava sua formação por meio de um conduto peritônio-vaginal aberto ou uma fragilidade muscular congênita. Estas condições seriam suficientes de forma separada ou conjunta e em suas diversas graduações (5).

A observação de hérnias inguinais indiretas com apresentação em adultos, bem como a constatação, por meio de autópsias, de que até 20% dos homens têm a persistência do conduto peritônio-vaginal patente, mas sem hérnia (6,7), levaram alguns autores (8) a considerar que outros processos etiopatogênicos estivessem envolvidos.

Evidências indiretas de que uma atrofia aponeurótica poderia estar relacionada ao aparecimento das hérnias surgiram neste período (8-11).

Em 1985, Spano et al. (12) analisaram histologicamente a fáschia transversal de 55 pacientes com hérnia inguinal. Foram encontrados 5 tecidos constituintes, sendo o predominante, em 12 pacientes, o tecido muscular estriado; em 34 pacientes, o tecido adiposo; em 15 pacientes, o tecido tendinoso; em 48 pacientes, o tecido conjuntivo denso, e em 14 pacientes, o tecido conjuntivo frouxo. Em vista disto, os autores consideraram este tecido como inapto para a fixação de suturas de reparo.

Uma avaliação morfológica do saco herniário inguinal foi realizada por Lázaro da Silva et al. (13). O estudo anatomopatológico dos 76 espécimes evidenciou uma parede constituída de tecido conjuntivo revestido

internamente por mesotélio, contendo quantidade variada de tecido adiposo e, por vezes, musculatura lisa. Esta musculatura, não relatada anteriormente na literatura, poderia representar um esforço tecidual no sentido de dificultar o crescimento do saco herniário.

Os autores se propõem a investigar a fáschia transversal de pacientes com hérnia de modo a trazer informações que possam orientar as técnicas operatórias e possivelmente reduzir os índices de recidiva.

## Objetivo

Identificar os principais elementos histológicos constitutivos, incluindo o tipo de colágeno, da fáschia transversal dos pacientes com hérnia inguinal direta, comparando-os com os da fáschia transversal de cadáveres sem esta doença.

## Materiais e métodos

Realizamos um estudo de caso-controle com casos incidentes, cuja amostra constituiu-se de 23 pacientes oriundos do ambulatório de Cirurgia Geral da equipe do Prof. Manoel Trindade, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de abril de 1997 a agosto de 1999. Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de hérnia inguinal direta primária unilateral, de aparecimento inferior a 5 anos, do sexo masculino, sem doença prévia ou uso de medicamentos e maiores de 20 anos e menores de 60 anos.

Através do procedimento videolaparoscópico, pudemos acessar os orifícios herniários e, com a abertura do peritônio, a parede posterior da região inguinal. Identificada a hérnia direta, esta foi reduzida e então retirou-se a amostra de fáschia transversal no Triângulo de Hesselbach.

A porção de fáschia transversal que fora retirada permanecia em solução de formalina, para fixação e posterior estudo histoquímico e imuno-histoquímico. Seguiu-se a colocação da tela e o fechamento do peritônio, conforme preconiza técnica de reparo TAPP (transabdominal pré-peritoneal), com o término do procedimento.

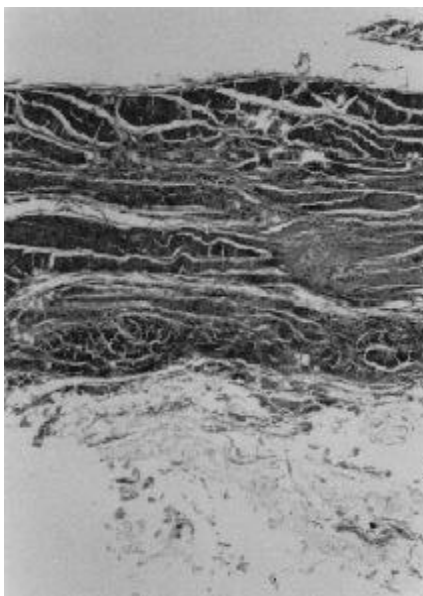
O grupo controle foi formado por 22



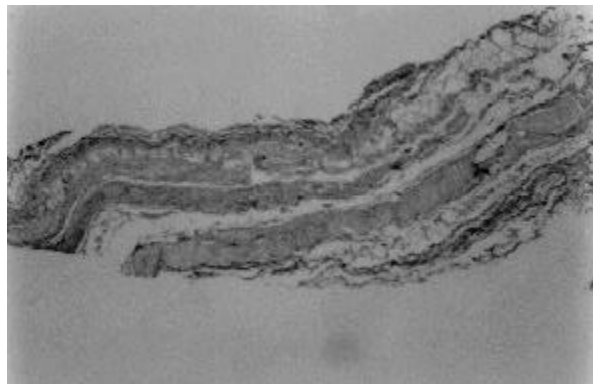
cadáveres no Departamento Médico Legal de Porto Alegre (DML), masculinos, com até 10 horas de falecimento, entre 20 e 60 anos e sem hérnia ao exame físico. O local padronizado de coleta foi o seguinte: através da visão intra-abdominal e partindo do tubérculo púbico, seguimos pelo ligamento de Cooper em direção lateral e cranial, entrando assim no triângulo de Hesselbach. O estudo histopatológico foi realizado em uma primeira etapa no Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e, em uma segunda etapa, para imuno-histoquímica, no Laboratório Anticorpos, em Niterói (RJ). As técnicas de coloração empregadas neste trabalho foram o método da hematoxilina-eosina e o método de imuno-histoquímica anti-colágeno tipo I. O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-graduação e liberado pelo departamento científico do DML. Todos os pacientes forneceram consentimento informado para participarem da pesquisa.

## Resultados

Em todas as amostras analisadas, o principal elemento histológico foi o tecido conjuntivo denso constituído de fibras de colágeno (figura 1). As fásias do grupo de



**Figura 1.** Fásia de controle 33A pela técnica de Hematoxilina-eosina em 100 aumentos (colágeno e coloração roseo-vermelho).



**Figura 2.** Fásia de paciente 6A pela técnica de imuno-histoquímica para colágeno Tipo I em 100 aumentos (colágeno em coloração marrom).

pacientes apresentaram-se mais adelgadas e com menor quantidade de fibras de colágeno em relação ao grupo controle. Encontramos presentes ainda o tecido adiposo em segundo lugar e pouco tecido muscular estriado em ambos os grupos.

Ao utilizarmos a técnica de imuno-histoquímica com anticorpo monoclonal para colágeno tipo I, pudemos constatar que este é o principal elemento constitutivo da fásia transversal, preenchendo praticamente todo o tecido conjuntivo denso (figura 2).

## Discussão

Por recobrir a região do Triângulo de Hesselbach e ser o principal constituinte da parede posterior da região inguinal, a fásia transversal adquire uma importância cirúrgica extrema para a correção da hérnia inguinal. O conhecimento histopatológico desta fásia pode contribuir sobremaneira para os resultados cirúrgicos.

Spano et al. (12) identificaram outros elementos tissulares, como o tecido adiposo e o tecido muscular estriado, preenchendo majoritariamente a fásia. Por outro lado, nossos resultados confirmam que a fásia transversal é, como as demais fásias e aponeuroses em outros estudos (8-10), constituída principalmente por tecido conjuntivo denso. Tal diferença pode dever-se ao fato de que nossa abordagem por via posterior videolaparoscópica facilita ainda a identificação da fásia sem agregar outros tecidos perifasciais. Da mesma forma, não fomos capazes

de encontrar musculatura lisa em nossas biópsias, como descrito por Lazaro da Silva et al. (13).

Ao limitarmos as biópsias a fáschias de pacientes com menos de 5 anos de aparecimento de hérnia, objetivamos diminuir os possíveis efeitos que a presença da mesma poderia acarretar aos componentes tissulares. Foi possível identificar uma diferença macro e microscópica nas fáschias do gupo de pacientes. Estas apresentaram-se mais adelgaçadas e com menor quantidade de colágeno que, entretanto, manteve-se como principal elemento tissular encontrado.

A identificação do colágeno tipo I por anticorpos monoclonais está sendo relatada pela primeira vez na literatura em fáschia transversal.

Com este trabalho, que faz parte de uma linha de pesquisa iniciada em 1998, os autores sugerem uma abordagem cirúrgica da hérnia inguinal a partir do conhecimento etiopatogênico. Por esta abordagem, a fáschia transversal assume grande importância como foco de futuros estudos na busca de garantir resultados mais perenes e satisfatórios para pacientes e cirurgiões.

## Referências

- Berliner SD. Inguinal hernia: a handicapping condition? JAMA 1983;249:727-30.
- Espindula OLB, Goulart VCG, Paschoal A, Neto CA. Frequência e causas de insucesso no tratamento das hérnias inguiniais. Rev Col Br Cir 1983;10:166-8.
- Schumpelick V, Treutner KH, Arlt G. Inguinal hernia repair in adults. Lancet 1994;344:409-19.
- Liem MSL, Graaf Y, Steensel CJ, Boelhouwer RU, Clevers GJ, Meier Ws, et al. Comparison of conventional anterior surgery and laparoscopic surgery for inguinal hernia repair. NEJ Med 1997;336:1541-7.
- Russel RH. The sacular theory of hernia and the radical operation. Lancet 1906;3:1197-203.
- White JJ, Haller JA, Dorst JF. Congenital inguinal hernia and inguinal herniorraphy. Surg Clin North Am 1970;50:823.
- Guttman FM, Ducharme JC. Herniorraphy and the pediatric contralateral inguinal hernia. Surg Gynecol Obstet 1971;137:382-4.
- Wagh PV, Read RC. Collagen deficiency in the rectus sheath of patients with inguinal herniation. Proc Soc Exp Biol Med 1971;137:382-4 .
- Read RC. Attenuation of the rectus sheath in inguinal herniation. Am J Surg 1970;120:610-4.
- Wagh PV, Read RC. Defective collagen synthesis in inguinal herniation. Am J Surg 1972;124:819-22.
- Wagh PV, Leverich AP, Sun CN, White HA, Read RC. Direct inguinal herniation in men: a disease of collagen. J Surg Research 1974;17:425-33.
- Spano V, Gallardo H, Hequera J, Gutierrez VP. Importancia cirurgica de la fascia transversalis. Prensa Med Argent 1985;72(5):147-50.
- Lázaro da Silva A, Brasileiro Filho G, Ferreira AP. Estudo morfológico do saco herniário. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo 1992;47(2):65-8.

## Biologia molecular dos tumores do trato digestivo

Carlos F. Dillenborg<sup>1</sup>, Luis Fernando Moreira<sup>1</sup>

*Uma revolução no entendimento da gênese do câncer humano vem acontecendo, e sua natureza fundamentalmente genética foi reconhecida. Os cânceres gastrointestinais apresentam alta incidência e prognóstico reservado na maioria dos casos quando da sua apresentação em nosso meio. Espera-se que a biologia molecular traga novos caminhos para o diagnóstico e tratamento mais efetivos. No nosso trabalho, são abordados os aspectos atuais da carcinogênese colorretal, esofágica e gástrica, bem como os genes e seus sub-produtos (proteínas) envolvidos. As implicações clínicas destes novos conhecimentos, como as aplicações no diagnóstico precoce, a existência de marcadores prognósticos e a possibilidade de novos tratamentos, são discutidos.*

*Unitermos: Biologia molecular, digestivo, gastrointestinais, tumores, carcinogênese, oncogênese.*

### **The Molecular biology of gastrointestinal tumors**

*Remarkable improvements in the understanding of the development of human cancer and of its genetic nature have been reported. At our services, we have observed that there is a high incidence of gastrointestinal tumors in our region and, also, that poor prognosis occurs due to patients presenting with advanced stages of the disease. In this sense, it is expected that molecular biology studies will bring new hope for more effective diagnostic and treatment methods. Consequently, it is our objective to address the current aspects on colorectal, gastric, and esophageal carcinogenesis and the genes and products involved. The application of recent findings, used for early diagnosis, the existence of markers for prognosis, and the possibility of using new methods of treatment are discussed.*

*Key-words: Molecular biology, digestive system, gastrointestinal system, tumors, carcinogenesis, oncogenesis.*

---

Revista HCPA 2001;21(1):59-70

### **Introdução**

Nos últimos 15 anos, uma revolução aconteceu na compreensão da gênese do câncer humano. A natureza fundamentalmente

genética desta doença foi reconhecida e muitos dos genes envolvidos foram identificados (1-8). Não é exagero afirmar que o mecanismo geral do desenvolvimento do câncer já é conhecido, embora a maioria dos detalhes

---

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina: Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Carlos Frota Dillenborg, Rua Joaquim Nabuco 1732, CEP 93310-002, Novo Hamburgo, RS, Brasil. Fone: +55-51-9986.0979, +55-51-594.6922; e-mail: carlos.dillenborg@terra.com.br

permanença obscura. A maior parte destes conhecimentos derivou do estudo de modelos de sistemas virais, genéticos e da carcinogênese químico-induzida em animais. Recentemente, estes estudos estenderam-se aos sistemas cancerígenos humanos. Os tumores gastrointestinais provaram ser um eficiente modelo para o estudo do câncer humano de ocorrência espontânea (9).

Os tumores ocorrem reconhecidamente como resultado da alteração de múltiplos genes. O desenvolvimento do câncer se dá em estágios desde a célula normal, passando por vários tipos de lesões benignas, pelo carcinoma não-invasivo, até a doença invasiva metastática. Aceita-se que as alterações genéticas são as responsáveis pela progressão de estágio para estágio.

Este trabalho revisa os conhecimentos atuais sobre a influência das lesões moleculares no desenvolvimento destes tumores e discute as perspectivas atuais da utilização da biologia molecular como ferramenta diagnóstica e terapêutica nos principais tumores gastrointestinais.

## **Tumores gastrointestinais**

Os cânceres gastrointestinais são responsáveis por grande parte dos tumores humanos. Eles são, quase sem exceção, incuráveis quando grandes metástases estão presentes. Um dos objetivos da identificação dos genes envolvidos no seu desenvolvimento é a esperança de que isto possa trazer novos caminhos para um tratamento mais efetivo.

O modelo de carcinogênese de múltiplos estágios sugere que múltiplos eventos genéticos são responsáveis pela tumorigênese, de forma seqüencial. Acredita-se que o estágio físico de desenvolvimento do tumor necessitaria refletir um estágio mutacional individual. A acessibilidade aos tecidos do trato digestivo e a hierarquia das lesões pré-malignas levaram ao estudo da progressão tumoral nestes tecidos, especialmente através do carcinoma colorretal.

### **Câncer colorretal**

O estudo do câncer colorretal tem sido um dos elementos mais importantes para a

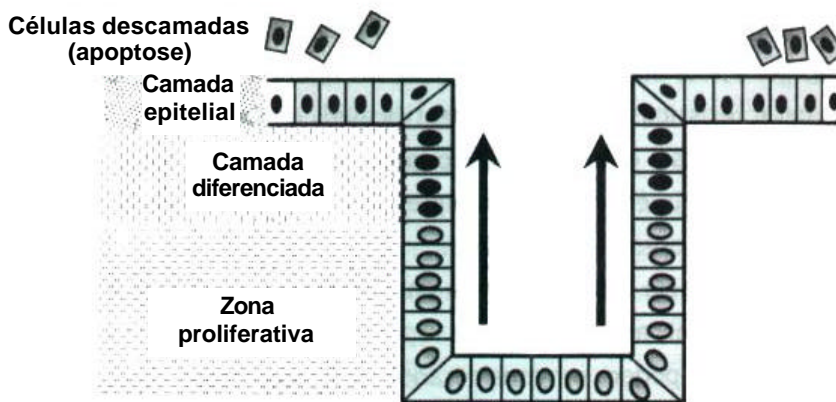
própria compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos na gênese das neoplasias malignas. Isto se deve às características facilmente identificáveis de desenvolvimento destes tumores, aliado à existência da polipose adenomatosa familiar, a qual representa possivelmente o mais completo e explícito modelo de carcinogênese em todo o organismo humano (10).

É considerado o modelo humano ideal para a compreensão da carcinogênese devido a sua disponibilidade tecidual relativamente fácil, à existência de lesões precursoras e síndromes familiares claramente definidas (polipose adenomatosa familiar), além do avançado estágio de conhecimento de seu processo de carcinogênese (9).

Em conseqüência disto é imprescindível, para a compreensão das doenças neoplásicas, o estudo das alterações genéticas envolvidas no câncer colorretal, assim como suas repercussões sobre o ciclo celular no epitélio intestinal. Parece ser importante uma abordagem de alguns elementos básicos para que esta compreensão se dê de forma mais harmônica.

### **Revisão do ciclo celular do epitélio intestinal normal**

O epitélio colorretal é formado por células organizadas na forma de criptas. Dentro destas criptas, desenvolve-se um ciclo de proliferação celular organizado de forma que as células primitivas, situadas junto à membrana basal ou "fundo" da cripta, sofrem um processo de diferenciação celular na medida em que ascendem em direção à superfície epitelial, onde irão assumir as funções de epitélio intestinal, como produção de muco, absorção e secreção entre outras (figura 1). Uma vez atingido o epitélio propriamente dito, estas células já diferenciadas passarão a manter contato direto com os elementos contidos na luz intestinal, estando sujeitas a agressões físicas e químicas, além de inflamatórias, infecciosas e traumáticas. A exposição permanente poderia induzir alterações no DNA celular, que poderiam ser transmitidas a sucessivas gerações de células resultantes de sua divisão mitótica. Para reduzir tais riscos, após um período de alguns dias, estas células



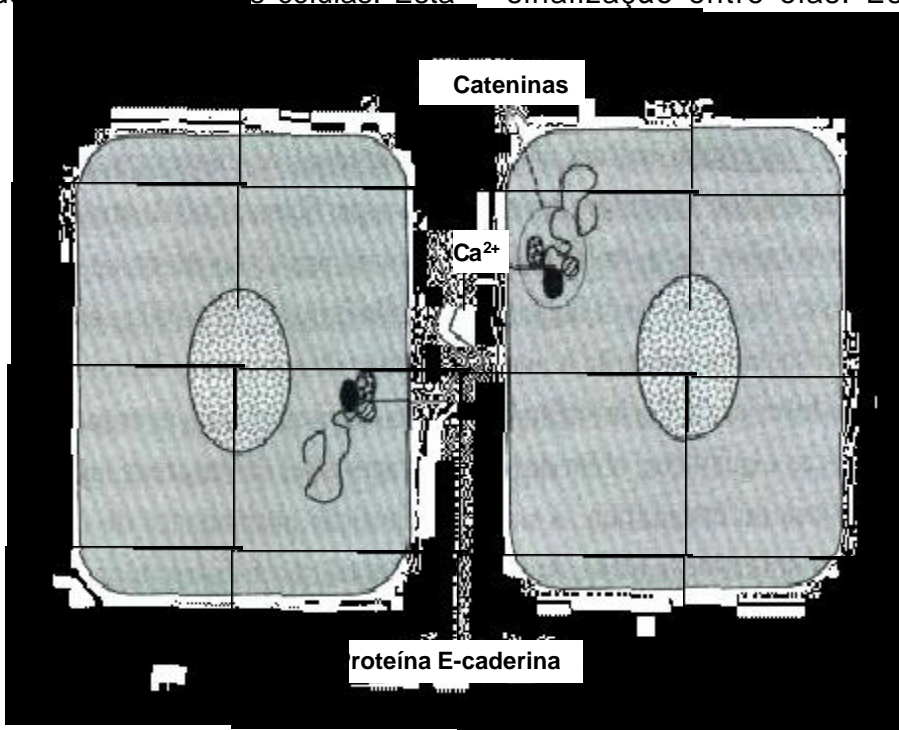
**Figura 1.** Ciclo celular do epitélio intestinal normal. Modificado de Rossi BN (53).

entram em um processo de morte celular programada, denominado apoptose, sendo assim eliminadas para a luz intestinal e posteriormente substituídas por outras células oriundas do processo de diferenciação na cripta intestinal. Esta série de eventos compõe o ciclo normal de proliferação do epitélio intestinal, que caracteriza-se pelo equilíbrio fisiológico entre a formação de novas células e morte daquelas já alteradas através da apoptose (10,11).

Outro fator de grande importância para a integridade do tecido epitelial é o mecanismo dinâmico de adesão entre as células. Esta adesão é

complexo protéico E-caderina-catenina (figura 2) (12,13). A E-caderina é uma proteína transmembrana, composta por segmentos extra e intracelulares. O segmento extracelular possui a função de estabelecer fixação à outra E-caderina da célula adjacente através de ligações cálcio-dependentes. A porção intracelular mantém-se fixa ao citoesqueleto através da proteína catenina, para manter assim a integridade tecidual.

Além da fixação entre as células, esta adesão celular é capaz de promover a sinalização entre elas. Este é um fator



**Figura 2.** Adesão celular pelo complexo E-caderina - catenina. Modificado de Rossi BN (53).

**Tabela 1.** Proteínas envolvidas na carcinogênese colorretal

Proteína	Função	Ação
APC	Supressão	Ação reguladora sobre a proliferação celular epitelial
K-ras	Estimulação (oncogene)	Transmissão membrana-núcleo de ativação do crescimento e diferenciação celular a partir de estímulos extra-celulares
DCC	Supressão	Ação na adesão celular, reduzindo o potencial metastático
p53	Supressão	Deteção de falhas no DNA da célula e bloqueio da divisão celular para que ocorra o reparo da lesão ou morte celular
Proteínas de reparo	Reparo	Remoção de segmentos alterados de DNA e inserção de um novo segmento, contendo a seqüência correta

divisão celulares, que são dependentes de estímulos oriundos de origens extracelulares. Para que o elo de informação seja completado, a transdução através do citoplasma de sinais oriundos da membrana celular é feita principalmente por um grupo de proteínas do grupo ras, como será exposto posteriormente. Qualquer anormalidade nesta comunicação membrana-núcleo poderá resultar em um desequilíbrio no ciclo celular epitelial (10).

Assim, para a manutenção do equilíbrio fisiológico do epitélio intestinal, é necessário, além da maturação celular e apoptose, que se mantenha íntegro o mecanismo de adesão entre as células (complexo E-caderina – catenina) e a comunicação membrana-núcleo funcionante (grupo ras). Alterações nestes eventos poderão ter como consequência o desenvolvimento de uma doença neoplásica (10).

#### Proteínas envolvidas na carcinogênese

O DNA celular herda uma série de genes capazes de gerar proteínas específicas, que irão atuar ao longo do ciclo da vida celular, garantindo a ocorrência da proliferação epitelial em condições fisiológicas ou suspendendo o processo em caso de anormalidades. Estas proteínas irão realizar, entre outras funções, o metabolismo intracelular e seu relacionamento

com as outras células e estruturas extracelulares. As alterações genéticas relacionadas ao câncer colorretal podem comprometer a formação destas proteínas, gerando alterações que poderão resultar no surgimento de uma neoplasia (14).

São apresentadas a seguir algumas das proteínas mais importantes envolvidas no ciclo epitelial e que freqüentemente relacionam-se à carcinogênese intestinal (estas proteínas estão resumidamente apresentadas na tabela 1):

- **Proteína APC (*adenomatous polyposis coli*)** - seu gene situa-se no cromossomo 5 e apresenta-se mutado em todos os casos de polipose adenomatosa familiar, daí derivando seu nome (10,15,16). Esta mutação do gene APC é a marca genética da polipose adenomatosa familiar e, sendo adquirida de forma hereditária, deve ser encontrada em todas as células do indivíduo. Esta mutação, e conseqüentemente seu produto (proteína APC), está também relacionada à gênese das neoplasias colorretais esporádicas em pelo menos 2/3 dos casos, compreendendo desde os pequenos adenomas até as neoplasias malignas mais avançadas (9,15). A incidência de mutações do gene APC aumenta em relação direta com a progressão do processo neoplásico. Alterações

da proteína APC são encontradas em cerca de 30% em pequenos adenomas tubulares e em mais de 80% dos casos de adenocarcinomas colorretais (10). Acredita-se hoje que a mutação do gene APC seja uma das etapas iniciais do processo seqüencial de mutações genéticas da carcinogênese. Não está definida a função da proteína APC. Sabe-se que está associada à concentração das proteínas intracelulares a e b-cateninas, as quais ligam-se as E-caderinas para adesão e comunicação intercelular, como anteriormente mencionado. Além disso, demonstrou-se que a proteína APC exerce uma função reguladora na proliferação epitelial através do bloqueio do ciclo celular entre a primeira fase de repouso (G1) e a fase de síntese protéica (S), levando a uma parada na produção de novas células (9,10).

- **Proteína K-ras** - faz parte de um grupo de proteínas ras, denominação oriunda do achado de mutações destas proteínas em sarcomas de ratos (RAr Sarcomas). Neste grupo, são identificados 3 subgrupos: N-ras, Harvey-ras (H-ras) e Kirsten-ras (K-ras), sendo este último mais freqüentemente citado devido ao seu envolvimento no surgimento dos tumores colorretais. Têm a função de realizar a transdução do sinal oriundo da membrana celular, através do citoplasma até o núcleo. Promovem a ativação do crescimento e diferenciação celular a partir de estímulos extracelulares como fatores de crescimento, hormônio, neurotransmissores, citoquinas, etc. (1,3,16-22). A importância desta função se deve à necessidade da célula de ajustar seu ciclo reprodutivo ao meio tecidual ao qual está inserida (10). Uma eventual mutação que torne esta proteína persistentemente ativada irá representar um estímulo permanente à proliferação celular. Por este motivo, o gene responsável pela produção da proteína k-ras, situado no cromossomo 12, é considerado um proto-oncogene, que ativado transforma-se em um oncogene (gene cuja ativação representa um estímulo ao desenvolvimento de neoplasias) (17). Alguns estudos têm demonstrado que mutações de k-ras estão presentes em cerca de 40-60% dos carcinomas colorretais ou adenomas maiores que 1 cm (16,21). Acredita-se que a ativação da proteína k-ras devido à

mutação gênica representa um passo precoce na formação de neoplasias colorretais, aumentando a incidência de mutações de acordo com a progressão do tamanho e grau da neoplasia, em especial na transição de adenomas pequenos para intermediários. Pode, no entanto, apresentar uma tendência a uma menor ativação em carcinomas em estágios mais avançados, para os quais aparentemente o estímulo ras torna-se menos importante (10).

- **Proteína DCC (*deleted in colorectal cancer*)**- presente também no sistema nervoso central e sistema reticuloendotelial. Sua descoberta, bem como seu nome, deve-se ao achado de que cerca de 70-80% dos carcinomas colorretais apresentam uma deleção do braço longo do cromossomo 18, onde se situa o gene DCC. Por isso, é considerado um gene supressor tumoral (23). A proteína DCC desempenha uma importante função relacionada à adesão celular, sendo uma proteína transmembrana (17). Ademais, uma significativa correlação entre a concentração tumoral do gene DCC e o prognóstico do paciente têm sido demonstrado (24,25). Shibata et al. (25) demonstraram que pacientes portadores de câncer colorretal em estágio II apresentaram sobrevida em 5 anos de 94,3% quando a proteína DCC estava presente no tecido tumoral, e de 61,6% quando a proteína não estava presente ( $P < 0,001$ ). Em estágio III, os índices de sobrevida aos 5 anos foram de 59,3% e 33,2% respectivamente ( $P = 0,03$ ). Embora outros autores questionem o verdadeiro papel da proteína DCC como elemento supressor tumoral, existe uma tendência a acreditar que a perda desta proteína possa comprometer seriamente a capacidade de adesão celular no câncer colorretal, favorecendo assim um maior potencial metastático (10).

- **Proteína p53 (guardiã do genoma)** - é a proteína de maior importância entre as proteínas envolvidas no processo carcinogênico. O gene p53 situa-se no braço curto do cromossomo 17 (17p). Mutações da proteína p53 são encontradas em cerca de 50%-70% de todos os cânceres humanos, e

em mais de 50 tipos diferentes, como os tumores da bexiga, cérebro, mama (40%), cérvix uterina, cólon e reto (70%), esôfago, laringe, fígado, pulmões (50%), ovários, pâncreas, próstata, pele, estômago e tireóide (2,3,9,10,21,25-34). Quando esta mutação é adquirida de forma hereditária, é responsável pela Síndrome de Li-Fraumeni, uma doença familiar cujos portadores irão desenvolver tumores malignos invasivos em 50% dos casos até os 30 anos e mais de 90% até os 70 anos de idade. A p53 possui a função de detectar as eventuais falhas existentes no DNA da célula prestes a se dividir e impedir que estas se propaguem à linhagem celular subsequente. Elevação da expressão de p53 resulta em parada do ciclo em G1 e apoptose subsequente se não foi possível reparar o dano detectado. A p53 também regula a transição G2/M do ciclo celular (9). Na fase de repouso (fase G1), iniciam-se eventos visando a duplicação de seu conjunto de 23 pares de cromossomos. No final desta fase, situa-se o ponto de controle habitual (*checkpoint*), momento em que a proteína p53 confere a integridade da duplicação cromossomal desenvolvida até aquele ponto. Segue-se uma fase de síntese (fase S), durante a qual se dá a duplicação do conjunto de 23 pares de cromossomos, passando a 46, visando à divisão celular posterior. Porém, antes que a divisão celular ocorra, a célula entra em novo período de repouso, a fase G2. Durante esta fase, a célula tetraplóide é preparada para a mitose, e novamente o DNA duplicado é conferido (segundo *checkpoint*) pela proteína p53, a fim de detectar eventuais defeitos ou mutações cromossômicas ocorridos durante a duplicação. Estas alterações podem ser causadas por fatores externos, como a exposição a drogas ou radiações, hipóxia, ou internamente, como falhas no próprio mecanismo mitótico. A proteína p53, uma vez identificado a existência de uma anormalidade no DNA da célula em divisão, promove uma parada do ciclo celular na fase G1S, durante a qual 2 caminhos poderão ser seguidos: o reparo da lesão no DNA (através das proteínas de reparo), ou a indução da morte celular através da apoptose. Por isso, o gene p53 é considerado um gene supressor de tumor e o guardião do genoma,

por preservar a duplicação errônea de um modelo (9,10,35). Existem hoje, comercialmente, dois métodos de detecção de níveis teciduais de proteína p53: 1) imunohistoquímica – obtém-se a visão direta, com o uso do microscópio, da quantidade de proteína p53 existente nas células, através de sua coloração por anticorpos específicos. Devido ao fato de a proteína p53 selvagem (ou não-mutada) possuir meia-vida curta, não é esta a forma visualizada no exame, e sim, é visualizada a proteína p53 na sua forma mutada, que não é normalmente metabolizada e, por esta razão, possui uma meia-vida mais longa; 2) reação em cadeia da polimerase (PCR) – pesquisa-se mutações no gene p53 após amplificação do DNA. É um método mais preciso, por analisar especificamente a sequência de pares de bases existentes no gene em questão. Devido a sua complexidade, sua utilização clínica é hoje ainda pouco viável, embora seja usado de forma rotineira em centros para estudos genéticos (10,17,28).

Em relação ao câncer colorretal, estuda-se atualmente a aplicabilidade clínica da proteína p53 no diagnóstico (4,26), tratamento (27) e prognóstico (28,30-33). Embora ainda existam controvérsias, tumores com elevada incidência de mutações na proteína p53 apresentam uma maior probabilidade de recidiva e menores índices de sobrevida.

- **Proteínas de reparo** - é um grupo de proteínas que realiza o reparo da alteração do DNA, após a intervenção da proteína p53 durante a fase G2. Foram descritos 5 genes até o momento: hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 e hMSH6. Estas proteínas possuem a capacidade de remover um segmento de DNA contendo uma alteração na sequência de bases e inserir um novo segmento contendo a sequência correta, baseando-se na sequência existente na fita complementar do DNA. A falha no funcionamento destas proteínas irá causar uma grande instabilidade no genoma, ou seja, os defeitos na sequência de pares de base que ocorrem de forma aleatória na replicação do DNA deixam de ser reparados adequadamente, gerando um acúmulo de anormalidades genéticas que favorecem o surgimento do câncer (10).



• **Instabilidade de microssatélites, erros de replicação (RER)** - A molécula de DNA consiste em uma gigantesca seqüência de cerca de 3 bilhões de nucleotídeos (adenina, guanina, citosina, timina). Algumas seqüências irão formar as diferentes proteínas do organismo humano, enquanto que grandes segmentos do material genético não possuem uma função reconhecida até o momento. Além disso, existem seqüências que são encontradas de forma repetitiva (em até milhares de vezes) ao longo do genoma. Dentre estas, encontram-se as microssatélites, que são pequenas seqüências, usualmente inferiores a 10 pares de bases de nucleotídeos, situadas em segmentos não codificantes de proteínas. A extensão destas seqüências deve ser exatamente a mesma em todas as células de uma mesma pessoa. Através de eletroforese, compara-se amostras de células de tecido normal (esfregaço de mucosa oral, por exemplo) com células tumorais. Encontrando-se diferenças entre os pesos moleculares dos microssatélites das 2 amostras, teremos uma demonstração de que ocorreram mutações nas seqüências de microssatélites no tecido tumoral, com perda de nucleotídeos. A estas mutações dá-se o nome de instabilidade de microssatélites, achado característico de um funcionamento deficiente das proteínas de reparo (*mismatch repair*). Nestes casos, o tumor em questão é descrito como sendo RER (+), ou seja, positivo para erros de replicação (*replication error*) (10,37).

Existe hoje grande importância clínica quando demonstra-se RER (+) em um tecido tumoral: tumores malignos colorretais RER (+) – tendência a localizar-se em cólon direito, maior incidência em mais jovens; embora mais freqüente em carcinomas pouco diferenciados e produtores de muco, vários relatos referem melhores índices de sobrevivência (37,38); predisposições autossômicas dominantes ao câncer colorretal podem estar associadas a defeitos em genes formadores de proteínas de reparo, especialmente os hMSH2 e hMLH1. A herança destes defeitos determina o desenvolvimento do câncer colorretal hereditário não polipóide (mais conhecido pela sigla em inglês, HNPCC). RER (+) está presente em mais de 90% dos tumores colorretais em portadores de HNPCC, e apenas em cerca de 15% dos

cânceres colorretais esporádicos. Com o achado de um câncer colorretal RER (+), é mandatório investigar se este paciente pertence a uma família de portadores de HNPCC (9,10,39).

### Carcinogênese colorretal

Qualquer teoria elaborada sobre carcinogênese colorretal não deve ignorar que seu desenvolvimento inclui múltiplas variáveis, como elementos externos (agentes ambientais e dietéticos), bem como fatores internos de natureza somática ou hereditária.

Fatores externos (ambientais e dietéticos) – existem evidências irrefutáveis de que elementos dietéticos e possivelmente ambientais desempenham um papel significativo no desenvolvimento do câncer colorretal (10). Algumas destas evidências são:

- maior incidência em países da Europa e América do Norte;
- predominância em populações urbanas;
- correlação positiva com o grau de desenvolvimento cultural das regiões.

Estas diferenças populacionais parecem obedecer muito mais a fatores dietéticos e ambientais do que a uma eventual predisposição genética, uma vez que indivíduos migrantes de áreas de menor risco para regiões de maior incidência de câncer colorretal tendem a adquirir uma maior probabilidade de desenvolver a doença, passando a apresentar os riscos desta nova região.

Dentre os fatores dietéticos especificamente, destacam-se o baixo consumo de fibras vegetais, a ingestão de gordura animal e a redução na ingestão de cálcio como fatores de risco.

Fatores internos (natureza somática ou hereditária) – nas últimas décadas, vários pesquisadores vêm estudando estes fatores em bases histológicas e, mais recentemente, em bases da biologia molecular.

### Modelos de carcinogênese colorretal

A polipose adenomatosa familiar auxiliou de forma decisiva a compreensão da etiologia do câncer colorretal por representar um verdadeiro modelo *in vivo* de carcinogênese. Nela, coexistem os múltiplos estágios da

carcinogênese, podendo ser encontrados num mesmo paciente desde uma mucosa normal até a presença de um câncer e ainda pólipos adenomatosos em diversos estágios intermediários de tamanho e displasia.

Há várias décadas encontra-se estabelecido o conceito de que todo pólipo adenomatoso apresenta um potencial para malignização e que este potencial é proporcional ao tamanho do pólipo, podendo atingir índices acima de 30% em lesões polipóides vilosas e sésseis com base extensa (10).

Vários estudos demonstraram que existe correlação entre o tamanho do adenoma e tipo de proteína mutada, estabelecendo desta forma uma correlação entre o estágio do adenoma e a alteração genética. Vogelstein et al. (40) relataram que a proteína k-ras apresentava mutação em 58% dos adenomas maiores que 10 mm, e em apenas 9% daqueles menores que 10 mm. De Benedetti et al. (15) demonstraram que 77% dos adenomas vilosos ou tubulovilosos apresentavam mutação do gene APC, enquanto que apenas 33% dos adenomas tubulares, de menor potencial maligno, apresentavam a mesma mutação.

### Seqüência adenoma-carcinoma

Fearon & Vogelstein, em 1990 (41), propuseram um modelo genético capaz de explicar a evolução de uma lesão colônica pré-maligna em maligna – a seqüência adenoma-carcinoma. Eles demonstraram que o surgimento de tumores colorretais é o resultado de um acúmulo seqüencial de 4 ou 5 mutações distintas, correspondendo cada uma destas a um estágio histológico diferente nesta seqüência adenoma-carcinoma (figuras 3 e 4).

Primeiro estágio: mutação do gene APC - parece ser a primeira alteração na seqüência adenoma-carcinoma. Uma mutação que inative a proteína APC resultará na perda de sua função reguladora sobre a proliferação epitelial, levando a uma maior produção celular, ao surgimento de um estado hiperproliferativo e conseqüentemente à formação de um pequeno adenoma.

Uma das primeiras conseqüências da mutação do gene APC seria a hipometilação do DNA. Um dos fatores reguladores intrínsecos desta replicação do DNA é a

colocação de um radical metila na cadeia de DNA, anteriormente a um determinado gene, de forma a impedir a leitura deste. Assim sendo, a falta deste radical metila, ou hipometilação, irá servir como um estímulo à proliferação celular.

Segundo estágio: ativação da proteína k-ras – uma vez existindo o desequilíbrio da proliferação celular de um adenoma inicial, uma mutação adicional no gene K-ras irá produzir uma proteína alterada, que funcionará como um oncogene, estimulando ainda mais a proliferação e contribuindo para uma evolução do adenoma inicial para um adenoma intermediário.

Terceiro estágio: mutação da proteína DCC – é adicionada a perda da capacidade de aglutinação celular. Esta mutação foi encontrada em 70-80% dos carcinomas colorretais e 50% dos adenomas tardios, caracterizando-se como uma alteração tardia no processo da carcinogênese (9,10,41).

Quarto estágio: mutação da proteína p53 – considerada como a alteração decisiva no processo de malignização de uma lesão adenomatosa benigna, sendo encontrada em cerca de 75% dos carcinomas colorretais e relativamente infreqüente nos adenomas em qualquer estágio. A perda da função da proteína p53 em tecido já em estado de hiperproliferação causará um acúmulo de mutações cromossômicas, característica básica nos carcinomas invasivos e metastáticos.

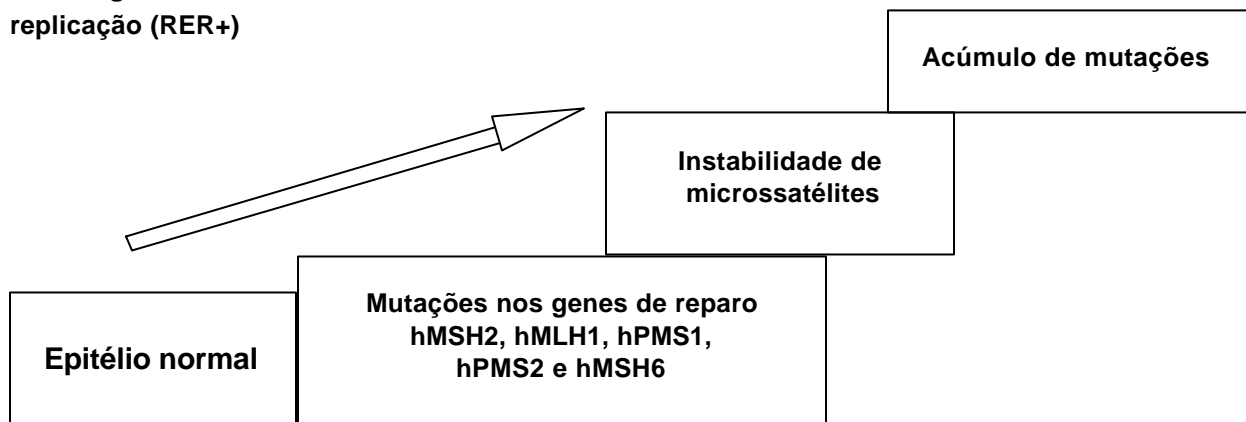
Existem indícios de que o acúmulo destas mutações é mais importante do que sua ordem de ocorrência, embora esta seqüência de mutações pareça ocorrer preferencialmente na maioria dos casos. Fearon & Vogelstein (41) relataram ainda que 7% dos adenomas iniciais apresentam mais de uma das 4 mutações, enquanto que 25% dos adenomas intermediários, 49% dos adenomas tardios e 90% dos carcinomas apresentam pelo menos 2 das 4 mutações.

### Reparos de defeituosos (*mismatch repair*)

Representa um outro caminho capaz de promover a carcinogênese (39) (figura 3). A principal característica genética é, como descrita previamente, a perda da função dos genes responsáveis pelo reparo do DNA,

**Carcinogênese através da ocorrência de erros de replicação (RER+)**

**Carcinoma**



**Figura 3.** Reparos defeituosos (*mismatch repair*)

conhecidos como hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 e hMSH6. Mutações dos genes APC, K-ras, DCC ou p53 são raramente encontradas em portadores de câncer colorretal hereditário não-polipóide (HNPCC). Como resultado, observaremos um acúmulo de mutações genéticas no DNA, o qual irá desencadear um processo de carcinogênese distinto do descrito previamente, não estando esclarecida a participação ou não da seqüência adenoma-carcinoma. Acredita-se que 15% dos carcinomas colorretais esporádicos sejam formados a partir deste caminho.

**Carcinogênese a partir de adenoma plano**

É um terceiro caminho para o surgimento do câncer colorretal, postulado principalmente por autores japoneses (42,43). Baseia-se na formação de carcinomas a partir de mucosa macroscopicamente normal (também conhecido como carcinoma "de novo"), identificados endoscopicamente como áreas com discreta elevação acompanhada de coloração avermelhada e ocasionalmente contendo uma depressão central. O estudo histológico é compatível com adenoma tubular com tendência à expansão lateral através da muscular da mucosa e uma elevada freqüência de atipias severas. Estas áreas, denominadas como adenomas planos, foram relacionadas ao surgimento de carcinomas "de novo". Foi relatada a existência de uma transmissão familiar chamada de síndrome do adenoma plano hereditário (da sigla em inglês HFAS). Existem controvérsias a respeito de sua

importância na carcinogênese colorretal, bem como de sua real incidência. Isto se deve ao fato de que uma vez deformada a parede colônica quando do diagnóstico não se pode precisamente determinar se a lesão precursora foi realmente uma lesão polipóide ou plana. Considera-se que o índice de malignização dos adenomas planos pode atingir até 13%. Não existem ainda evidências capazes de explicar em bases moleculares este possível processo de carcinogênese "de novo" (10).

**Câncer esofágico**

Existe uma forte associação entre câncer esofágico e fatores ambientais. Sua alta incidência em certas áreas geográficas e sua forte relação com tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e outras toxinas é bem conhecida (9). Mutações de p53 e a perda da heterozigose do gene APC são achados freqüentes no carcinoma de esôfago (2,44) (tabela 2). A incidência de mutação de ras é praticamente nula. Não se sabe se há a mutação de ras ou a ativação do receptor de tirosina quinase (com conseqüente ativação dos complexos ciclina/CDK). Sabe-se que a ativação dos receptores de tirosina quinase determina um aumento da expressão de ciclina D, que acaba por resultar na liberação de fator de transcrição, com progressão para a fase G1 do ciclo celular. Demonstrou-se que o gene para ciclina D1 encontra-se amplificado em cerca de 20% dos casos de câncer do esôfago (7). p16 inibe a CDK, que regula especificamente a atividade da proteína

**Tabela 2.** Proteínas envolvidas na carcinogênese esofágica

Proteína	Função	Observações
APC	Supressão	Mais relacionada ao esôfago Barrett/adeno CA
p53	Supressão	Achado freqüente
p21	Supressão	Ativada pelo p53, inibe complexos ciclina-CDK
Proteínas de reparo	Supressão	Mais freqüente no esôfago Barrett/ adeno CA
p16	Supressão	50% nos CCE
pRb	Supressão	Bloqueio célula na fase G0/G1
Ciclina D1	Reparo	Amplificado em 20% dos casos

quinase associada à ciclina D. Encontra-se mutação do gene p16 em aproximadamente 50% dos casos de carcinomas de células escamosas de esôfago (CCE). Portanto, provavelmente a ativação funcional de ciclina D proteína quinase é um evento necessário para o desenvolvimento de câncer esofágico e pode ser mediado tanto pela superexpressão de ciclina D quanto pela falta de p16 (9,45).

Outro evento que parece estar associado ao desenvolvimento do câncer esofágico é o aumento de receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFr) e HER2/neu, pois estes são encontrados superexpressos em proporções significativas (6,46).

A esofagite crônica está associada a uma lesão pré-maligna, o esôfago de Barrett. Reid et al. (47) estudaram exaustivamente as bases moleculares da progressão maligna no esôfago de Barrett. Eles demonstraram que a instabilidade em regiões microssatélites e mutações dos genes p53 e APC são comuns e devem ser eventos iniciais no processo da carcinogênese esofágica (48). Alterações em regiões microssatélites são mais comumente encontradas nos adenocarcinomas (associados ao esôfago de Barrett) do que nos CCE. Foi observado que mutações do gene p53 ocorrem precocemente nestas lesões, e algumas vezes antes mesmo da perda da heterozigose do gene APC.

Apesar do grande esforço para se determinar a relevância clínica desses achados, sua correlação com o prognóstico ainda não pode ser determinada de forma definitiva (45).

Os mecanismos já conhecidos que participam da carcinogênese esofágica e suas conseqüências sobre o ciclo celular encontram-se resumidos na figura 4. Uma vez ativada, a p53 promove seu efeito inibitório sobre várias proteínas. Uma das vias que recebe este efeito é a constituída pelas proteínas p16, ciclina D1, quinase dependente de ciclina-4 (CDK-4) e a pRb. O gene p16 é um inibidor do complexo ciclina CDK-4, e encontra-se mutado em cerca de 50% dos casos (p16 = gene supressor tumoral). A pRb é uma fosfoproteína que regula o ciclo celular: quando ativa, paralisa a célula na fase de G0/G1, bloqueando o avanço através da fase S, através da não ativação dos fatores de transcrição gênica (FT), impedindo assim que estes exerçam sua função transcricional. O complexo ciclina-CDK-4 pode inativar a pRb, liberando os FT para a síntese protéica, permitindo a passagem da fase G1 para S. Quando p53 é ativada, ocorre a transcrição do gene p21, que codifica um proteína inibitória dos complexos de ciclina-CDK. Com isso, p53, via p21, bloqueia a transcrição de genes fundamentais para a transcrição da fase G1 para S - checkpoint (figura 4) (17,45).

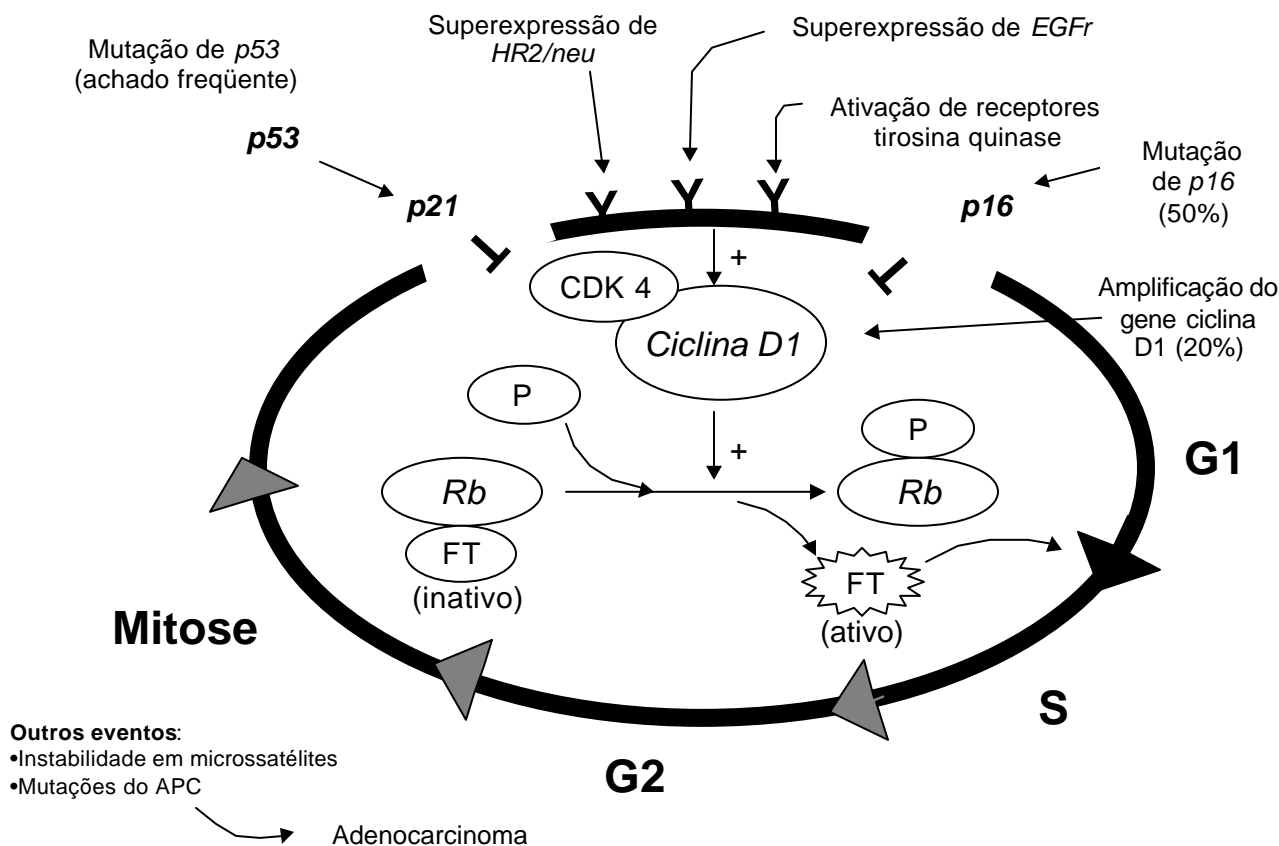
**Câncer gástrico**

O câncer de estômago é a segunda doença maligna mais comum no mundo. Embora alterações dos genes p53 e APC e instabilidade em regiões microssatélites ocorram em frequência significativa nos carcinomas do estômago, existe pouca associação entre esses achados e a progressão da doença (49-51). Sabe-se que a superexpressão de HER/neu é encontrada em 40% dos carcinomas gástricos e deve constituir-se em objeto de estudo com finalidade terapêutica no futuro (52). Estudos continuam a ser desenvolvidos na tentativa de identificar as alterações biomoleculares envolvidas na carcinogênese dos tumores gástricos. Entretanto, não foi possível até o momento demonstrar os diversos passos envolvidos, e as descobertas foram destituídas de correlação clínica (45).

**Implicações clínicas**

Em um curto prazo, existem 3 aplicações clínicas para a relação entre os eventos moleculares requeridos para a carcinogênese e a sua resposta para o desenvolvimento tumoral no hospedeiro:

1. Diagnóstico precoce: já existe suporte tecnológico para a detecção de ras, p53 e outras mutações nas fezes, suco gástrico e secreções pancreáticas (9,20,26). Embora factível, existem questões a serem definidas, como a real sensibilidade dos exames em relação aos seus padrões-ouro e os problemas de custo-efetividade. Não se sabe se a triagem de mutações nas fezes é superior à triagem endoscópica. Por exemplo, em indivíduos de alto risco com HNPPC ou esôfago de Barrett, a triagem biomolecular parece ser



**Figura 4.** Mecanismos e alterações genéticas envolvidos na carcinogênese esofágica.

economicamente factível, porém, não se tem definição em relação ao seu padrão-ouro, a endoscopia.

2. Marcadores prognósticos: mutações em p53, DCC e perda da heterozigose têm sido relatados como marcadores de pior prognóstico (9). Não está claro quais suas vantagens em relação aos critérios patológicos tradicionais. Realisticamente, o prognóstico dos cânceres pancreáticos e esofágicos é tão pobre que é difícil imaginar que marcadores definiriam um subgrupo com uma significativa melhora nos resultados. Marcadores são provavelmente mais úteis para definir quais indivíduos nos estádios II e III de cânceres gástricos e colorretais terão mais probabilidade de recidivar ou responder à determinada terapia adjuvante. Desta forma, a correlação de características clínicas com as alterações genéticas podem ser promissoras (9).

3. Novos tratamentos: vários trabalhos baseiam-se na idéia de que a viabilidade de um carcinoma depende da ativação ou inativação de certos produtos genéticos. Assim, a inibição de proto-oncogenes ou a reintrodução de proto-oncogenes inativados foi tentado com sucesso, e, no momento, parece pelo menos possível de realização. A reintrodução do p53 natural (*wild-type*), DCC ou APC não mutados, ou bloqueio do k-ras mutado levaram à parada do crescimento ou à reversão do câncer colorretal (9).

Várias estratégias foram desenvolvidas:

- reintrodução dos genes supressores naturais (*wild-type*) dentro dos tumores, utilizando vetores virais: estudo encontra-se em fase pré-clínica, focado no p53 em câncer de pulmão;
- introdução de peptídeos que, ligados à forma mutada de p53, induziriam a conformação ativa (não-mutada) deste;
- teste de drogas, em modelos murinos, que inibiriam o potencial maligno de células que contenham mutações em genes supressores tumorais na linhagem celular germinativa: vários estudos em andamento;
- desenvolvimento de novas drogas que inibam a atividade dos produtos de proto-oncogenes mutados ou superexpressados: abordagem farmacológica tradicional;
- inibição farmacológica do p21ras:

estratégia recente, mostrou induzir regressão tumoral com pouca toxicidade em animais.

## Referências

1. Andersen SN, Lovig T, Breivik J, Lund E, Gaudernack G, Meling GI, et al. K-ras mutations and prognosis in large-bowel carcinomas. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(1):62-9.
2. Bennett WP, Hollstein MC, He A, Zhu SM, Resau JH, Trump BF, et al. Archival analysis of p53 genetic and protein alterations in Chinese esophageal cancer. *Oncogene* 1991;6(10):1779-84.
3. Bos JL. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989;49(17):4682-9.
4. Chang F, Syrjänen S, Syrjänen K. Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. *J Clin Oncol* 1995;13(4):1009-22.
5. Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma--carcinoma sequence. *Cancer* 1992;70(6 Suppl):1727-31
6. Hollstein MC, Smits AM, Galiana C, Yamasaki H, Bos JL, Mandard A, et al. Amplification of epidermal growth factor receptor gene but no evidence of ras mutations in primary human esophageal cancers. *Cancer Res* 1988;48(18):5119-23.
7. Jiang W, Kahn SM, Tomita N, Zhang YJ, Lu SH, Weinstein IB. Amplification and expression of the human cyclin D gene in esophageal cancer. *Cancer Res* 1992;52(10):2980-3.
8. Tahara E. Molecular mechanism of human stomach carcinogenesis implicated in *Helicobacter pylori* infection. *Exp Toxicol Pathol* 1998;50(4-6):375-8.
9. Rosen N. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 971-80.
10. Pinho M, Rossi BM. Rossi BM, Pinho M, editors. *Genética e biologia molecular para o cirurgião*. 1ª ed. São Paulo: Lemar; 1999. p. 143-72.
11. Boland CR. The biology of colorectal cancer. Implications for pretreatment and follow-up management. *Cancer* 1993;71(12 Suppl):4180-6.
12. Jiang WG. E-cadherin and its associated protein catenins, cancer invasion and metastasis. *Br J Surg* 1996;83(4):437-46.

13. Menger MD, Vollmar B. Adhesion molecules as determinants of disease: from molecular biology to surgical research. *Br J Surg* 1996;83(5):588-601.
14. Bufill JA. Colorectal cancer genetics. Closing the gap between genotype and phenotype. *Cancer* 1995;76(12):2389-92.
15. De Benedetti L, Sciallero S, Gismondi V, James R, Bafico A, Biticchi R, Masetti E, Bonelli L, Heouaine A, Picasso M. Association of APC gene mutations and histological characteristics of colorectal adenomas. *Cancer Res* 1994;54(13):3553-6.
16. Wu JS, Paul P, McGannon EA, Church JM. APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1998;227(1):57-62.
17. Lopes A, Nakagawa W, Mello CAL, Rossi BM, Pinho M, editors. *Genética e biologia molecular para o cirurgião*. 1ª ed. São Paulo: Lemar; 1999. p. 125-42.
18. Minamoto T, Yamashita N, Ochiai A, Mai M, Sugimura T, et al. Mutant K-ras in apparently normal mucosa of colorectal cancer patients. Its potential as a biomarker of colorectal tumorigenesis. *Cancer* 1995;75(6 Suppl):1520-6.
19. Ohnishi T, Tomita N, Monden T, Ohue M, Yana I, Takami K, Yamamoto H, Yagyu T, Kikkawa N, Shimano T, et al. A detailed analysis of the role of K-ras gene mutation in the progression of colorectal adenoma. *Br J Cancer* 1997;75(3):341-7.
20. Ratto C, Flamini G, Sofo L, Nucera P, Ippoliti M, Curigliano G, Ferretti G, Sgambato A, Merico M, Doglietto GB, et al. Detection of oncogene mutation from neoplastic colonic cells exfoliated in feces. *Dis Colon Rectum* 1996;39(11):1238-44.
21. Senagore AJ, Biener JT. A newly identified pattern of K-ras mutations at codons 12 and 13 is associated with long-term survival in colorectal cancer. *Surgery* 1997;122(4):765-70.
22. Ward RL, Todd AV, Santiago F, OConnor T, Hawkins NJ. Activation of the K-ras oncogene in colorectal neoplasms is associated with decreased apoptosis. *Cancer* 1997;79(6):1106-13.
23. Gotley DC, Reeder JA, Fawcett J, Walsh MD, Bates P, Simmons DL, Antalis TM. The deleted in colon cancer (DCC) gene is consistently expressed in colorectal cancers and metastases. *Oncogene* 1996;13(4):787-95.
24. Goi T, Yamaguchi A, Nakagawara G, Urano T, Shiku H, Furukawa K. Reduced expression of deleted colorectal carcinoma (DCC) protein in established colon cancers. *Br J Cancer* 1998;77(3):466-71.
25. Shibata D, Reale MA, Lavin P, Silverman M, Fearon ER, Steele GJ, et al. The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1996;335(23):1727-32.
26. Eguchi S, Kohara N, Komuta K, Kanematsu T. Mutations of the p53 gene in the stool of patients with resectable colorectal cancer. *Cancer* 1996;77(8 Suppl):1707-10.
27. Hanski C, Bornhoeft G, Shimoda T, Hanski ML, Lane DP, Stein H, et al. Expression of p53 protein in invasive colorectal carcinomas of different histologic types. *Cancer* 1992;70(12):2772-7.
28. Leahy DT, Salman R, Mulcahy H, Sheahan K, ODonoghue DP, Parfrey NA. Prognostic significance of p53 abnormalities in colorectal carcinoma detected by PCR-SSCP and immunohistochemical analysis. *J Pathol* 1996;180(4):364-70.
29. Sameshima S, Kubota Y, Sawada T, Watanabe T, Kuroda T, Tsuno N, et al. Overexpression of p53 protein and histologic grades of dysplasia in colorectal adenomas. *Dis Colon Rectum* 1996;39(5):562-7.
30. Smith DR, Ji CY, Goh HS. Prognostic significance of p53 overexpression and mutation in colorectal adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1996;74(2):216-23.
31. Sun XF, Carstensen JM, Zhang H, StÅl O, Wingren S, Hatschek T, Nordenskjöld B. Prognostic significance of cytoplasmic p53 oncoprotein in colorectal adenocarcinoma. *Lancet* 1992;340(8832):1369-73.
32. Sun XF, Carstensen JM, Zhang H, Arbman G, Nordenskjöld B. Prognostic significance of p53 nuclear and cytoplasmic overexpression in right and left colorectal adenocarcinomas. *Eur J Cancer* 1996;32A(11):1963-7.
33. Yamaguchi A, Kurosaka Y, Fushida S, Kanno M, Yonemura Y, Miwa K, et al. Expression of p53 protein in colorectal cancer and its relationship to short-term prognosis. *Cancer* 1992;70(12):2778-84.
34. Yamaguchi K, Sugano K, Fukayama N, Nakashima Y, Saotome K, Yokoyama T, et al.

- Polymerase chain reaction-based approaches for detection of allelic loss in the p53 tumor suppressor gene in colon neoplasms. *Am J Gastroenterol* 1997;92(2):307-12.
35. Galliche A, Fléjou J. Le contrôle du cycle cellulaire. Implications en oncologie digestive. *Hepato-gastro* 1996;3(4):295-9.
  36. Cunningham C, Dunlop MG. Molecular genetic basis of colorectal cancer susceptibility. *Br J Surg* 1996;83:321-9.
  37. Jass JR, Cottier DS, Jeevaratnam P, Pokos V, Holdaway KM, Bowden ML, et al. Diagnostic use of microsatellite instability in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Lancet* 1995;346(8984):1200-1.
  38. Lukish JR, Muro K, DeNobile J, Katz R, Williams J, Cruess DF, et al. Prognostic significance of DNA replication errors in young patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998;227(1):51-6.
  39. Lynch HT, Watson P, Smyrk TC, Lanspa SJ, Boman BM, Boland CR, et al. Colon cancer genetics. *Cancer* 1992;70(5 Suppl):1300-12.
  40. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319(9):525-32.
  41. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759-67.
  42. Muto T, Nagawa H, Watanabe T, Masaki T, Sawada T. Colorectal carcinogenesis: historical review. *Dis Colon Rectum* 1997;40(10 Suppl):80-5.
  43. Muto T, Kamiya J, Sawada T, Konishi F, Sugihara K, Kubota Y, et al. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985;28(11):847-51.
  44. Nobori T, Miura K, Wu DJ, Lois A, Takabayashi K, Carson DA. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994;368(6473):753-6.
  45. Ferreira FO, Haddad FJ, Rossi BM, Pinho M, editors. *Genética e biologia molecular para o cirurgião*. 1ª ed. São Paulo: Lemar; 1999. p. 213-49.
  46. Mori T, Miura K, Aoki T, Nishihira T, Mori S, Nakamura Y. Frequent somatic mutation of the MTS1/CDK4I (multiple tumor suppressor/cyclin-dependent kinase 4 inhibitor) gene in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1994;54(13):3396-7.
  47. Reid BJ, Sanchez CA, Blount PL, Levine DS. Barrett's esophagus: cell cycle abnormalities in advancing stages of neoplastic progression. *Gastroenterology* 1993;105(1):119-29.
  48. Meltzer SJ, Yin J, Manin B, Rhyu MG, Cottrell J, Hudson E, et al. Microsatellite instability occurs frequently and in both diploid and aneuploid cell populations of Barrett's-associated esophageal adenocarcinomas. *Cancer Res* 1994;54(13):3379-82.
  49. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis [editorial]. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119(5):265-72.
  50. Correa P, Shiao YH. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1994;54(7 Suppl):1941s-3s.
  51. Rhyu MG, Park WS, Meltzer SJ. Microsatellite instability occurs frequently in human gastric carcinoma. *Oncogene* 1994;9(1):29-32.
  52. Lin JT, Wu MS, Shun CT, Lee WJ, Sheu JC, Wang TH. Occurrence of microsatellite instability in gastric carcinoma is associated with enhanced expression of erbB-2 oncoprotein. *Cancer Res* 1995;55(7):1428-30.
  53. Rossi BN. *Genética e biologia molecular para o cirurgião geral*. São Paulo: LEMAR; 1999.



## Lesões pré-malignas do esôfago e câncer precoce: considerações sobre o tratamento

Luis Fernando Moreira<sup>1</sup>, Marcelo F. Tiburi<sup>1</sup>

*O câncer de esôfago é uma doença epidemiologicamente importante em nosso meio. O consumo de álcool, o tabagismo e o refluxo gastroesofágico estão entre os fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento de câncer. As condições pré-determinantes como o esôfago de Barrett, acalasia, estreitamento cáustico e lesões pré-malignas do esôfago apresentam um risco mais elevado para o câncer de esôfago. Estas lesões, portanto, merecem uma maior atenção. O diagnóstico precoce e o tratamento imediato podem permitir uma melhora na sobrevida e uma redução na morbidade e na mortalidade. Este trabalho apresenta algumas considerações a respeito das modalidades de tratamento de lesões precursoras e câncer superficial.*

*Unitermos: Câncer de esôfago; lesões precursoras; displasia; câncer superficial; mucosectomia endoscópica; ablação por laser; terapia fotodinâmica.*

### **Pre-malignant lesions of the esophagus and early cancer: treatment considerations**

*Esophageal cancer is epidemiologically important in our community. Alcohol consumption, tobacco use, and gastroesophageal reflux are among the well-established risk factors for the development of cancer. Predisposing conditions such as Barrett's esophagus, achalasia, caustic strictures and pre-malignant lesions of the esophagus lead to a higher risk for esophageal cancer and, thus, require increased attention. Early diagnosis and prompt treatment of these conditions may yield an increase in survival rates and a decrease in morbidity and mortality. The objective of this paper is to present a few considerations on the modalities of treatment for precursor lesions and superficial cancer.*

*Key-words: Esophageal cancer; precursor lesions; dysplasia; superficial cancer; surgery; endoscopic mucosectomy; laser ablation; photodynamic therapy.*

---

Revista HCPA 2001;21(1):73-85

### **Introdução**

O câncer de esôfago é o terceiro tumor gastrointestinal mais freqüente no mundo e tem a maior variação na distribuição geográfica entre todas as neoplasias. As razões para as

variações geográficas extremas não são conhecidas, mas fatores ambientais e nutricionais têm sido freqüentemente implicados (1). Esta doença habitualmente permanece oculta até uma fase tardia de sua evolução e, no momento de sua descoberta,

---

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina: Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Luis Fernando Moreira, Largo Eduardo Zaccaro Faraco, 2º andar/ sala202, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-316.5607; fax: +55-51-316.5617.

apresenta tanto ao médico quanto ao paciente um desafio bastante complexo e de difícil solução, quando se pensa em uma intenção curativa. O prognóstico para pacientes com carcinoma do esôfago permanece bastante sombrio, apesar da combinação de terapias e da ressecção cirúrgica radical (2). Tentativas de melhorar a sobrevida destes pacientes têm sido prejudicadas pela falta de opções terapêuticas efetivas nos estágios tardios da doença e pela dificuldade em identificar com precisão pacientes nos estágios precoces (2). Por essa razão, os benefícios do diagnóstico precoce têm sido enfatizados, uma vez que a sobrevida está intimamente ligada ao grau de invasão tumoral. Quanto mais o câncer cresce e invade a parede esofágica, pior o prognóstico (3). Ultra-sonografia endoscópica demonstrou que a área tumoral aumenta na proporção da invasão tumoral, e que pacientes com metástases linfonodais têm uma área ultra-sonográfica endoscópica maior do que pacientes sem essas metástases. Além disso, à medida em que a área tumoral aumenta, a taxa de sobrevida diminui (4). Estes dados demonstram que tumores menores são mais propensos a alcançar melhores taxas de sobrevida. Todavia, existe ainda uma série de controvérsias sobre qual seria a melhor abordagem terapêutica para estes tumores, uma vez estabelecido o diagnóstico precoce. Da mesma forma, o tratamento das condições pré-neoplásicas é motivo de bastante discussão. Neste artigo, serão avaliadas as lesões precursoras e o câncer precoce do esôfago, com ênfase nas diversas modalidades terapêuticas disponíveis para o seu tratamento. Embora entidades distintas, com características anátomo-clínicas peculiares, o adenocarcinoma e o carcinoma epidermóide serão tratadas conjuntamente nesta revisão, devido às similaridades do tratamento para uma ou outra doença. Quando apropriado, serão feitas as devidas diferenciações entre as duas entidades.

### ***Diagnóstico precoce e screening para o câncer esofágico***

No carcinoma precoce do esôfago, pouco mais da metade dos pacientes são

assintomáticos. Dor é um sintoma ocasional, observada em 22% dos pacientes com a doença; disfagia foi encontrada em 14% dos casos precoces. Isso leva a concluir que mesmo queixas menores devem ser levadas em consideração, e que investigação apropriada deve ser realizada (5). Desde meados dos anos 80, têm ocorrido extensos avanços na detecção e no diagnóstico do câncer de esôfago precoce, e exames que incluem endoscopia, radiografia, ultra-sonografia e ultra-sonografia endoscópica têm sido utilizados (6). Um diagnóstico preciso da profundidade da invasão tumoral é necessário para a decisão sobre a estratégia cirúrgica ou outras medidas terapêuticas (5). Um dos fatores essenciais na melhoria da sobrevida dos pacientes com carcinoma do esôfago é sua detecção precoce. Em áreas de alta incidência, o papel do rastreamento para o câncer de esôfago encontra sua maior relevância. Por outro lado, em áreas de baixa incidência, a examinação em massa não é custo-efetiva, e o câncer é habitualmente detectado em exames médicos de rotina ou durante investigação para outras condições não relacionadas (5). Para o rastreamento do câncer esofágico, o uso de marcadores séricos (SCC e CEA, entre outros) é atrativo, mas a baixa sensibilidade limita sua aplicação (7). Assim, métodos para acesso ao esôfago e obtenção de amostras teciduais são de extrema importância. Tais métodos incluem balão esofágico (8), citologia esfoliativa (9) e endoscopia, principalmente quando coloração por lugol é acrescida (10). Após o tecido esofágico ter sido obtido, análises adicionais devem ser realizadas, tais como citológica, histológica e, mais recentemente, análise molecular. Embora a abordagem convencional seja essencial para obter amostras teciduais para análise, as técnicas moleculares podem ajudar a detectar alterações não observadas pelos métodos convencionais.

Os métodos do balão esofágico e da citologia esfoliativa são úteis para rastreamento, pois apresentam baixo custo e boa sensibilidade. Endoscopia oferece a vantagem da visão direta assim como a possibilidade de realizar biópsias para avaliar mais precisamente alterações celulares. Alterações

em proteínas e em genes são as bases da avaliação molecular, que pode ser obtida através de uma variedade de métodos, como imunohistoquímica (11), hibridização *in situ* (12), e reação da polimerase em cadeia (*Polymerase Chain Reaction* - PCR) (13). A análise molecular de marcadores oncogênicos pode ter importante papel na identificação precoce de células displásicas e na caracterização das alterações ao nível do microambiente celular, uma vez que alterações celulares podem ser demonstradas antecipadamente em relação a outros métodos que apenas detectam anormalidades quando transformações fenotípicas já ocorreram. Se adequadamente aplicada, a análise adicional pode aumentar a sensibilidade de métodos tradicionais para a detecção do câncer, podendo levar ao aumento na sobrevivência e no intervalo livre de doença. Como o rastreamento de determinada doença habitualmente depende da sensibilidade do método e da prevalência da doença, e sendo os métodos moleculares muito sensíveis para processos celulares específicos, sua sensibilidade depende basicamente da prevalência de cada alteração molecular específica.

O uso ou a necessidade de rastreamento no câncer de esôfago, como o de outros tumores, é determinado pela prevalência da doença na população visada. Rastreamento em áreas de baixo risco é algo difícil de realizar, devido ao grande número de exames necessários para encontrar um novo caso. Contudo, grupos particulares são de alto risco para tumores esofágicos, como fumantes e alcoolistas (10). Outros fatores predisponentes também podem indicar a necessidade de triagem, tais como acalásia, tilose e tumores de cabeça e pescoço (14). Esôfago de Barrett também é uma situação de alto risco para adenocarcinoma e necessita investigação adicional.

### **Condições pré-malignas**

O papel do fumo e do álcool como fatores de risco para o carcinoma epidermóide está bem estabelecido, existindo risco mais elevado quando se comparam fumantes e não fumantes, assim como alcoolistas e não

alcoolistas (15). Juntos, álcool e fumo aumentam o risco de desenvolver câncer de esôfago, agindo sinergisticamente (1). O risco de carcinoma epidermóide aumenta exponencialmente com o aumento no consumo de álcool e linearmente com o aumento no consumo de cigarro, atingindo um risco relativo de 155 em homens que consomem 12 g de álcool e 30 g de tabaco por dia (16). Além do fumo e do álcool, as seguintes condições têm sido relatadas como pré-malignas para o carcinoma do esôfago:

#### **Acalásia**

Carcinoma epidermóide do esôfago ocorre em uma pequena porcentagem de pacientes com acalásia de longa duração (17). Tratamento inicial inadequado ou retardado dessa condição é relatado em muitos destes pacientes com malignidades esofágicas. Contudo, mesmo com medidas bem sucedidas de tratamento, como dilatações ou tratamento cirúrgico, o câncer pode não ser inteiramente prevenido, aparecendo, em média, 15 a 20 anos após o diagnóstico (18). Estase crônica e inflamação seriam as causas de displasia e subsequente degeneração maligna. Os tumores são comumente avançados, causam sintomas de disfagia, e obstruem tardiamente. Embora faltem dados para provar a eficácia da vigilância em pacientes com acalásia, recomenda-se endoscopias periódicas com biópsias, a cada 2 a 3 anos, em pacientes selecionados (19). Essa vigilância pode ser considerada para o paciente que tem doença de longa duração sem tratamento efetivo, ou para aquele que é tratado com sucesso, porém em um curso tardio da doença (20).

#### **Estenose cáustica**

Indivíduos com estreitamento cáustico do esôfago têm uma alta frequência de carcinoma epidermóide do esôfago, muitos anos após a ingestão cáustica. O risco de câncer é estimado em no mínimo mil vezes maior do que aquele da população geral (21). Os tumores aparecem de 15 a 50 anos após a ingestão (média, 40 anos), tendem a ocorrer no esôfago médio e produzem sintomas precocemente, provavelmente pelo fato de que o lúmen esofágico já está comprometido pela fibrose de

longa duração. O prognóstico pós-ressecção é relativamente bom para estes tumores esofágicos, com sobrevida de 5 anos de aproximadamente 33% (22). Esofagoscopia é recomendada para estes pacientes a cada 2 a 3 anos, iniciando 15 a 20 anos após a ingestão. Qualquer novo sintoma de disfagia ocorrendo nestes pacientes deve ser prontamente avaliado por endoscopia (20).

#### **Tilose**

Tilose é uma rara condição genética autossômica dominante, causadora de hiperqueratose das regiões palmar e plantar, e uma predisposição para carcinoma epidermóide do esôfago (23). Similarmente ao paciente com estreitamento cáustico, vigilância é recomendada a cada 2 a 3 anos, iniciando na idade de 30 anos para pessoas de famílias afetadas (20).

#### **Esôfago de Barrett**

Esôfago de Barrett é a substituição do epitélio escamoso esofágico normal por um epitélio colunar especializado, em resposta ao refluxo gastroesofágico severo e de longa duração (24). A incidência está aumentando e é relatada entre 5 e 10% dos pacientes com sintomas de refluxo, 11 a 36% dos pacientes com esofagite documentada, e mais de 40% em pacientes com estreitamentos pépticos esofágicos (25). Adenocarcinoma do esôfago ou da junção gastroesofágica tem sido relatado em 8 a 15% dos pacientes com Esôfago de Barrett. Estudos de vigilância endoscópica sugerem uma incidência de câncer de 1 em 52 a 175 pacientes/ano (20). Há uma alta correlação entre a presença de displasia de alto grau e carcinoma em pacientes com esôfago de Barrett. Isso conduz à prática de endoscopias periódicas, a cada 1 a 2 anos em pacientes com documentação histológica (26). Pelo fato de que focos de displasia podem ser pequenos ou espalhados pelo epitélio metaplásico anormal, múltiplas biópsias são recomendadas à cada endoscopia de vigilância. Embora a eficácia e custo-efetividade da vigilância não tenham sido documentados em estudos prospectivos, recomenda-se vigilância endoscópica com múltiplas biópsias para pacientes com bom risco cirúrgico a cada 2

anos (27). Esofagectomia cirúrgica é recomendada para aqueles com displasia de alto grau ou câncer precoce confirmados.

#### ***Sequência de alterações no desenvolvimento do câncer esofágico e lesões precursoras.***

Transformação maligna envolve diversas etapas, e é regulada por muitos genes implicados no processo carcinogênico (28,29). Diferentes lesões genômicas têm sido reconhecidas na displasia do epitélio esofágico, mais freqüentemente em oncogenes e genes supressores tumorais (30). No processo seqüencial da carcinogênese esofágica, lesões escamosas displásicas de alto grau são consideradas estágios pré-invasivos do carcinoma epidermóide do esôfago (31). Além disso, lesões displásicas do esôfago podem conter pequenos focos de carcinoma, e muitos espécimes de biópsia previamente classificados como displásicos são, na realidade, carcinomas (32). Estudos histopatológicos também não encontraram diferenças entre lesões neoplásicas intraepiteliais e porções intraepiteliais de carcinoma invasor (33). Estes achados confirmam a freqüente dificuldade em diferenciar displasia de alto grau de carcinomas (34). Esofagite crônica parece ser a lesão inicial da história natural do carcinoma epidermóide de esôfago, passando pelos sucessivos estados de esofagite crônica, atrofia, displasia e câncer (16). A atrofia e a acantose de células claras são de difícil identificação e têm um questionável caráter precursor. Displasia tem estreita relação com carcinoma epidermóide do esôfago e não existem diferenças substanciais entre sua atividade celular proliferativa e a do carcinoma intraepitelial (35). No adenocarcinoma, a evolução se dá através de uma série de alterações progressivamente displásicas no epitélio colunar, não parecendo surgir "de novo" (36). A progressão se dá a partir da metaplasia especializada de Barrett, para anormalidades no indefinido espectro das displasias de baixo grau, alto grau e, por fim, carcinoma (37).

Displasia é definida como um conjunto de alterações neoplásicas inequívocas, na

aparência e na organização, das células colunares, sem evidência de invasividade (38). Pode ser dividida nas variedades baixo e alto grau. Displasia de baixo grau pode ser difícil de diferenciar de alterações hiperplásicas secundárias à inflamação. Displasia de alto grau apresenta grandes distorções das glândulas, com agrupamentos celulares e núcleos hiper cromáticos e inclui exemplos de carcinoma *in situ*. Carcinoma intramucoso é considerado carcinoma precoce, e é diagnosticado quando há invasão da lâmina própria da mucosa, mas não extensão através da muscular da mucosa, embora alguns ainda considerem extensão submucosa sem comprometimento linfonodal como carcinoma precoce (39).

### **Tratamento**

Embora haja concordância de que a displasia de alto grau é um ominoso marcador para o desenvolvimento de câncer invasivo, há pouca concordância sobre o tratamento a ser recomendado, uma vez feito o diagnóstico de displasia de alto grau. Alguns grupos recomendam esofagectomia, baseado no fato de que câncer superficialmente invasivo foi encontrado em casos de pacientes submetidos à esofagectomia por displasia de alto grau, e que a maioria dos pacientes com carcinoma de Barrett operados apresentavam também displasia de alto grau (40). Por outro lado, defensores de um tratamento mais conservador ou de vigilância argumentam que, em alguns pacientes, displasia de alto grau pode permanecer estável por anos sem se tornar invasiva, e em alguns casos as lesões displásicas podem até mesmo regredir (41). É argumentado que biópsias endoscópicas sistemáticas podem detectar carcinoma precoce antes que ele se torne avançado e irremediável. A cirurgia seria recomendada apenas quando provas inquestionáveis de malignidade fossem obtidas, devido ao desconhecimento de se e quando uma displasia de alto grau irá progredir para carcinoma em um determinado indivíduo, e pelos riscos substanciais da ressecção cirúrgica (42). A seguir, estes aspectos serão debatidos no contexto das modalidades de tratamento

atualmente disponíveis.

### **Cirurgia**

Diversos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a prevalência de câncer invasivo em pacientes com displasia de alto grau em esôfago de Barrett (43-47). Esôfago de Barrett com displasia de alto grau está associado com carcinoma intramucoso (43) e carcinoma invasivo em 30 a 70% dos casos (44,47,48,). Nos pacientes com displasia de alto grau que apresentaram carcinoma esofágico invasivo, mesmo uma segunda endoscopia foi falha em identificar pacientes com tais tumores (47). A considerável proporção de pacientes cuja metaplasia foi vigiada endoscopicamente e quando operados apresentavam lesões avançadas (T2N1, T3N1), pelo não cumprimento do esquema de vigilância proposto (46), e em razão da prevalência de adenocarcinoma oculto, faz com que displasia de alto grau seja uma indicação para esofagectomia (44,46,48). Detecção precoce da transformação neoplásica na metaplasia de Barrett oferece as melhores chances de cura. Esofagectomia com linfadenectomia radical é capaz de curar uma grande proporção de pacientes, independentemente do número de linfonodos metastáticos (46). A questão sobre a mortalidade e as complicações do tratamento cirúrgico também é motivo de discussão. Reconhecendo a mortalidade e morbidade associadas à esofagectomia, alguns recomendam uma abordagem seletiva, reservando esofagectomia apenas para a evidência de câncer invasivo, identificado através de vigilância endoscópica. Outros advogam esofagectomia para todos os pacientes aptos para cirurgia (43-45,47). O encontro de carcinoma invasivo em espécimes ressecados de displasia de alto grau em pacientes operados para essa condição em esôfago de Barrett e a alta incidência de carcinomas invasivos não detectados endoscopicamente, serve como apoio à esofagectomia como a abordagem preferida para candidatos aptos ao tratamento operatório, com displasia de alto grau em esôfago de Barrett (45,46,48). Alguns autores afirmam que a esofagectomia pode ser realizada seguramente, muitas vezes sem óbito (47) ou

com baixa mortalidade (43), e com sobrevida excelente (44,47). Além disso, complicações perioperatórias podem ser manejadas conservadoramente (43). Apesar dessas considerações, a preocupação de que a esofagectomia aberta pode ser associada com significativa morbidade e retardo no retorno às atividades de rotina, levou à sugestão de que cirurgia minimamente invasiva poderia baixar a morbidade da esofagectomia. Em uma série de 77 pacientes submetidos à esofagectomia minimamente invasiva, com abordagem totalmente endoscópica ou com minitoracotomia, e com toracoscopia subsequente substituindo toracotomia, não ocorreu mortalidade operatória ou hospitalar. Taxas de complicações maiores ou menores foram de 27 e 55%, respectivamente (49). Complicações maiores incluíram perfuração de intestino delgado, necessidade de suporte ventilatório prolongado para insuficiência respiratória e esvaziamento gástrico retardado, necessitando revisão da piloromiotomia. Complicações menores podem ser do tipo infecção do local da jejunostomia (48). As conclusões foram de que esofagectomia minimamente invasiva é tecnicamente factível e segura, em centros com experiência extensiva, tanto em cirurgia esofágica minimamente invasiva como em cirurgia (48,49). No entanto, é defendido atualmente que a cirurgia aberta deve permanecer sendo o padrão de tratamento até que estudos futuros demonstrem as vantagens das abordagens minimamente invasivas (49).

### Ressecção endoscópica

A existência de lesões consideradas pré-malignas e a melhoria dos métodos de diagnóstico tem levado à detecção de lesões em estágios mais precoce. Para evitar os altos riscos de tratamentos mais agressivos como a cirurgia, e pela recusa de muitos pacientes em submeterem-se a estes tipos de tratamento, uma variedade de procedimentos endoscópicos mais conservadores foi desenvolvida com o objetivo de melhorar o controle local de carcinomas superficiais do trato gastrointestinal (34,50,51). Desta forma, ressecção endoscópica tem sido usada para carcinoma esofágico superficial e displasia de alto grau

(34). Embora o papel da polipectomia endoscópica para pólipos gástricos e colorretais e sua contribuição para a diminuição na incidência de tumores subseqüentes esteja bem estabelecida (34,52-54), o câncer de esôfago do subtipo superficial-plano apresenta dificuldades para remoção endoscópica, e o subtipo polipóide não é visto tão frequentemente como nas mucosas gástrica e colônica. *Strip biopsy* permite a ressecção de lesões planas ao alterar sua forma pela injeção submucosa de solução salina (34,55). Este método mostrou-se adequado para lesões planas gástricas e colônicas (53,55), se elas não forem acompanhadas por invasão submucosa grave ou infiltração dos canais linfovasculares (54). No caso do câncer de esôfago superficial ou de displasias de alto grau, este procedimento mostrou-se efetivo (34). Contudo, não é adequado para lesões esofágicas maiores, pois margens seguras não podem ser obtidas (52). Alguns argumentos servem para justificar a ressecção endoscópica como um procedimento seguro para ser usado em carcinoma superficial do esôfago e em displasia de alto grau: o fato de que o câncer localizado na mucosa raramente apresenta invasão nodal ou linfvascular (56), os bons resultados obtidos, como ressecção de lesões de até 27 mm (lesões maiores que 30 mm podem necessitar ressecções adicionais para a obtenção de margens livres) (34). Este procedimento também pode ser usado em displasia de alto grau, para diminuir a futura incidência de carcinoma esofágico.

Recentes tendências no manejo do câncer esofágico superficial consiste de melhor detecção, estadiamento pré-terapêutico e critérios confiáveis para terapia endoscópica curativa. O tratamento endoscópico é legitimado quando o câncer está em um estágio precoce, intra-epitelial ou microinvasivo (m1 ou m2) com ausência de comprometimento linfonodal (N0). Câncer submucoso não deve ser tratado com intenção curativa por endoterapia. Em relação ao carcinoma epidermóide do esôfago, os patologistas ocidentais e orientais incluem displasia de alto grau no mesmo grupo do câncer intramucoso. Contudo, essa distinção é mantida quando se fala em adenocarcinoma no esôfago de Barrett.

Dessa forma, indicação para tratamento endoscópico recai em: tamanho do tumor (não mais do que 2 cm em diâmetro); a morfologia endoscópica na classificação japonesa, com os subtipos planos IIa e IIb preferivelmente do que o tipo IIc (há um alto risco de invasão submucosa para o câncer superficial polipóide – tipo I – ou ulcerado – tipo III); e o estágio pela classificação ecográfica endoscópica, com integridade confirmada da camada submucosa hiperecótica (57). O procedimento eletivo para a erradicação tumoral é a mucosectomia endoscópica (34,57). Essa técnica está associada com 6,8% de risco para complicações severas (hemorragia ou perfuração), e uma taxa de recorrência de 3 a 7%. A sobrevida em 5 anos é similar à cirurgia (80%). No pequeno grupo de pacientes com câncer esofágico superficial (menos de 10% dos casos), tratamento endoscópico pode não ser proposto em aproximadamente 30% dos casos. Cirurgia é preferida para câncer submucoso e para neoplasia com grande espalhamento superficial. Áreas de displasia de alto grau no esôfago de Barrett oferecem um novo e crescente grupo de indicações. O procedimento endoscópico de destruição concorrente – terapia fotodinâmica – é preferido para destruição de lesões com limites mal definidos (57).

#### **Terapia fotodinâmica**

O tratamento convencional para a cura do câncer esofágico é a ressecção cirúrgica. Ainda, em um estágio precoce, há uma boa probabilidade de erradicação através de procedimentos menos agressivos, e terapia fotodinâmica (TFD) tem provado ser um tratamento seguro e efetivo em alguns pacientes cuidadosamente selecionados (58). TFD é um tratamento no qual dano celular é obtido pela ação da luz sobre um fotossensibilizador (59). Resultados encorajadores de curto prazo estão sendo obtidos no manejo de displasia de alto grau. Embora resultados de longo prazo não estejam disponíveis, o tratamento é promissor (60), podendo oferecer uma modalidade minimamente invasiva de tratamento, como alternativa não cirúrgica para displasia e câncer superficial, reduzindo os riscos e os custos da

esofagectomia (61,62). Devido ao sucesso das intervenções cirúrgicas, contudo, o uso da terapia fotodinâmica deve ser reservado para candidatos a não realização de cirurgia (60). Displasia grave e câncer mucoso superficial de esôfago de Barrett (espessura menor ou igual a 2 mm) podem ser completamente eliminados (59,61). Ainda, as complicações que ocorrem não são triviais e devem ser consideradas contra os potenciais benefícios (60). As complicações primárias da terapia fotodinâmica incluem fotossensibilidade cutânea e estreitamento esofágico. Fibrilação atrial e derrame pleural também foram relatados, mas parecem ser raros ou clinicamente não significantes. Fotossensibilidade cutânea pode ser minimizada se forem tomadas precauções para proteger os pacientes da exposição à luz solar. A formação de estreitamentos pode ser diminuída pela dosimetria adequada e ao se evitar múltiplas aplicações (63). Esteróides orais, como prednisona, não reduzem a incidência de estreitamentos (64). Outro fator preocupante é o fato de epitélio colunar ter sido encontrado abaixo do epitélio escamoso regenerado, sugerindo que vigilância duradoura é necessária (65). Além disso, anormalidades genéticas, como aneuploidia e mutações de p53, podem persistir após TFD, apesar da melhora fenotípica da displasia (66). Apesar da ausência de displasia em 39 pacientes de um estudo de 40 casos pós-tratamento com TFD de pacientes com displasia de baixo grau em esôfago de Barrett, em biópsias realizadas 6 e 12 meses depois, e não ter havido efeitos colaterais significantes (59), outras observações consideram que melhora histológica da displasia é uma finalidade inadequada para TFD em pacientes com esôfago de Barrett, pois foi observado o desenvolvimento de displasia 16, 28 e 37 meses após tratamento, embora os achados histológicos tenham melhorado de maneira consistente após o tratamento. Anormalidades genéticas aumentadas foram observadas ao final do segmento. Esses pacientes podem progredir para displasia de alto grau ou desenvolver adenocarcinoma (66). TFD pode ainda ser seguida por ablação térmica com Nd:YAG laser (*neodymium: aluminum-yttrium*

*garnet*), para eliminação de pequenos focos de displasia, câncer precoce e mucosa de Barrett (64).

#### **Ablação por laser**

Um passo natural da evolução da tecnologia da fibra óptica para o uso no trato gastrointestinal é a combinação desses sistemas com a tecnologia *laser* em evolução. Embora coagulação térmica com cautério e necrólise química possam ser efetivos no contexto da obstrução maligna, nenhuma modalidade oferece a combinação única de coagulação e vaporização que o *laser* proporciona (67). Inicialmente utilizados para o tratamento paliativo de malignidades obstrutivas do esôfago, o uso dos sistemas a *laser* tem sido expandido para o tratamento de lesões precursoras ou do câncer precoce.

A crescente incidência do adenocarcinoma do esôfago em países ocidentais requer uma nova estratégia no manejo da displasia no esôfago de Barrett. Esofagectomia, que pode apresentar altas taxas de morbidade e mortalidade, é recomendada para tratar displasia grave. Coagulação superficial a *laser* com ablação tecidual é uma opção bastante desejável no manejo da displasia em casos de esôfago de Barrett porque o tecido a ser ablado é de apenas 2 mm de espessura, aproximadamente. Em um estudo piloto de 10 pacientes, usando o sistema Nd:YAG KTP (potássio-titanil-fosfato), cuja luz é preferencialmente absorvida pela hemoglobina e assim combina coagulação com limitada penetração tecidual, todos os pacientes apresentaram resposta completa, confirmada por endoscopia e biópsia. Substituição das lesões (displasia de baixo grau, displasia de alto grau e adenocarcinoma precoce) por epitélio escamoso normal foi induzida em combinação com supressão ácida com 80 mg de omeprazol diariamente. Não houve complicações. Em um seguimento de 15 meses, mucosa especializada foi encontrada em dois pacientes, abaixo da camada epitelial escamosa restaurada (68). Ablação de adenocarcinoma intramucoso com uma combinação de Nd:YAG *laser* mais eletrocoagulação multipolar foi feita em pacientes com esôfago de Barrett e adenocarcinoma que negaram-se à cirurgia ou

eram de alto risco cirúrgico. Omeprazol foi usado como terapia de manutenção. De seis pacientes, seguidos por um período de 7 anos, todos tiveram resposta inicial completa à terapia. Um deles, em uso crônico de medicação imunossupressora, apresentou recorrência após resposta inicial completa (36 meses de seguimento). Dois não apresentavam evidência de esôfago de Barrett e três tinham metaplasia intestinal residual. Todos permaneciam funcionais, com deglutição normal. Concluiu-se que fotocoagulação por *laser* e eletrocoagulação multipolar pode ser usada seguramente e de forma bem sucedida na ablação de adenocarcinoma intramucoso no contexto de esôfago de Barrett (69). Apesar de que estudos preliminares demonstraram reversão da mucosa de Barrett após coagulação endoscópica com diferentes técnicas, associadas à inibição ácida, ficou demonstrado que epitélio residual de Barrett pode ser encontrado abaixo do novo epitélio escamoso em mais de 40% dos pacientes. Com o objetivo de verificar se completa restauração da mucosa pode ser obtida pela combinação de coagulação de alto poder com argônio e omeprazol, 33 pacientes foram tratados: 14 apresentavam displasia de baixo grau e um de alto grau. Restauração completa da mucosa escamosa foi obtida em todos os casos e os resultados endoscópicos foram confirmados histologicamente. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentaram dor torácica severa a moderada e odinofagia durando de 3 a 10 dias após o tratamento. Febre alta e derrame pleural de pequeno volume foi observado em alguns pacientes. Três desenvolveram estreitamento esofágico necessitando dilatação. Um desenvolveu pneumomediastino e enfisema subcutâneo sem evidência de perfuração. Após 10 meses houve uma recorrência de mucosa de Barrett (70). Limitação da profundidade da destruição térmica no esôfago de Barrett minimiza o risco de perfuração ou de estreitamento (68). Coagulação por argônio associada a tratamento com altas doses de omeprazol também mostrou-se uma técnica efetiva e segura para a completa ablação de epitélio de Barrett não displásico (71). Entretanto, o valor da ablação endoscópica do epitélio de Barrett



não displásico é controverso. Teoricamente, a ablação, combinada com supressão ácida ou cirurgia antirefluxo, poderia reduzir o risco de adenocarcinoma, retirando a necessidade de vigilância endoscópica para estes pacientes, uma vez que tratamento usando Nd:YAG laser de esôfago de Barrett não displásico, associado ao uso de omeprazol e seguido por cirurgia anti-refluxo, permitiu uma regressão parcial do epitélio colunar especializado na maioria dos pacientes. Contudo, esse procedimento produz apenas erradicação temporária, não provando reduzir efetivamente o risco de câncer e não eliminando a necessidade de vigilância endoscópica (72). O futuro desta endoterapia no esôfago de Barrett não displásico é questionado, pois achados eventuais de adenocarcinoma intramucoso após completa reepitelização escamosa com o uso de coagulação por argônio e altas doses de omeprazol apontam para a possibilidade de que glândulas residuais podem ser ainda pré-malignas, e que o diagnóstico precoce das alterações neoplásicas pode ser comprometido pela reepitelização escamosa (73). Seguimento de longo prazo é mandatório antes que se possam retirar conclusões sobre esta terapia (70).

### **Vigilância**

Consideráveis informações indiretas sugerem que vigilância de indivíduos selecionados com condições avaliadas pré-malignas pode levar ao diagnóstico precoce de câncer e melhoria da sobrevida, embora resultados de estudos controlados randomizados não tenham sido ainda apresentados. Da mesma forma, tem havido pouca evidência de que a mortalidade dos tumores do trato gastrointestinal superior tenha sido favoravelmente afetado pelos esforços atuais (20). Enquanto que para o carcinoma epidermóide do esôfago existem dados epidemiológicos apontando para a importância da prevenção primária, para o adenocarcinoma do esôfago decorrente do epitélio de Barrett não há disponibilidade de métodos para essa prevenção, e então endoscopia tem um papel crucial na detecção de pacientes afetados e no remetimento destes pacientes às estratégias de vigilância disponíveis (26). Vigilância

endoscópica pode permitir a detecção de malignidades em um estágio precoce e curável, potencialmente reduzindo a mortalidade do câncer de esôfago (74). Entretanto, pouco é conhecido sobre as práticas de vigilância endoscópica, tanto nos Estados Unidos como na Europa, parecendo haver grande variação nos intervalos e nas técnicas (74,75). Essas variações podem ter grandes implicações financeiras, assim como refletir a influência de fatores não clínicos na tomada de decisões clínicas (76). De qualquer forma, uma das constatações das medidas de vigilância foi a de que a ausência de hérnia hiatal parece ser um importante fator associado com regressão do epitélio de Barrett, e regressão completa ocorre apenas em uma minoria dos pacientes, primariamente naqueles sem hérnia hiatal e com extensões menores da mucosa especializada (27). Até que se chegue a um consenso, pacientes com esôfago de Barrett devem receber seguimento endoscópico até que possa ser certificado quais indivíduos correm maior risco para câncer e devem sofrer ablação da mucosa de Barrett (26,75).

### **Conclusões**

Tentativas de diminuir a grande mortalidade das malignidades gastrointestinais são de extrema importância, uma vez que estes tumores tendem a se apresentar em estágios mais avançados quando causam sintomas. Na maioria destes tumores, contudo, o diagnóstico em uma fase precoce, assintomática, aumentaria consideravelmente a sobrevida. Os recentes avanços em biologia molecular, especialmente no que se refere a marcadores oncogênicos, são essenciais para o desenvolvimento de novas abordagens para o diagnóstico do câncer, além de um melhor entendimento sobre o processo carcinogênico, o tratamento e o prognóstico. Tais métodos, associados aos já existentes para a detecção precoce e o *screening* do câncer esofágico, serão de grande ajuda na tentativa de aumentar os resultados de sobrevida neste tipo de tumor. Métodos de rastreamento devem ser altamente sensíveis e aplicados em populações de alta incidência, para diminuir os casos de falso-negativos. Rastreamento em uma população

de alto risco provavelmente resultará em uma relação custo benefício mais favorável assim como em diagnóstico precoce. Por outro lado, o tratamento do câncer esofágico precoce ainda não está completamente definido, e suas indicações e as diversas modalidades disponíveis ainda são objetos de grande interesse. Ablação endoscópica do esôfago de Barrett, quando associado à displasia e ao adenocarcinoma, pode ser obtida por diversas técnicas, mas poucos resultados de longo prazo estão disponíveis e maiores estudos são necessários. O papel da vigilância é motivo de debates, e a busca de um consenso sobre esta estratégia se faz necessário. Cirurgia, embora capaz de produzir morbidade e mortalidade não desprezíveis, permanece um importante meio de tratamento e deve ser oferecido aos pacientes que apresentam boas condições cirúrgicas.

## Referências

- Roth JA. Cancer of the esophagus. In: cancer: Principles and practice of oncology. 5th edition, De Vita VT, Hellmam S, Rosemberg S, editores. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; 1997. p 980-98.
- Van Dam J. Endosonografic Evaluation of the patient with esophageal carcinoma. Staging Considerations. In: Wanebo HJ, editor. Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Multidisciplinary approach. Lippincott-haver Publishers: Philadelphia; 1997. p 207-15.
- Burdick JS, Esophageal cancer prevention, cure, and palliation. *Semin Gastrointest Dis* 2000; 11(3):124-33.
- Shinkai M, Niwa Y, Arisawa T, Ohmiya N, Goto H, Hayakawa T. Evaluation of prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus by endoscopic ultrasonography. *Gut* 2000;47(1):120-5.
- Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H. Esophageal cancer: the Japanese experience. In Wanebo HJ, editor. Surgery for Gastrointestinal Cancer: A multidisciplinary approach. Lippincott-Raver Publishers: Philadelphia; 1997. p 253-60.
- Lin JT. Impact of nonsurgical, invasive endoscopy of the diagnosis and therapy of gastrointestinal diseases. *J Formos Med Assoc* 1999; 98(11):757-63.
- Mealy K, Feely J, Reid I, Mcsweeney J, Walsh T, Henessy TP. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:505-07.
- Shu YJ. Cytopathology of the esophagus. An overview of esophageal cytopathology in China. *Acta Cytool* 1983; 27(1):7-16.
- Lazarus C, Jaskiewicz K, Sumeruk RA, Nainkin J. Brush cytology technique in the detection of oesophageal carcinoma in the asymptomatic, high risk subject; a pilot survey. *Cytopathology* 1992;3:291-96.
- Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, et al. Successful Screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosal iodine staining. *Cancer* 1995; 76: 928-34.
- Wankamatsu A, Simões AB, Kanamura CT, et al. Manual de imuno-histoquímica: São Paulo, Sociedade Brasileira de Patologia; 1995.
- Itakura Y, Sasano H, Mori S, Nagakura H, Shimizu S. Tissue substration DNA in situ hybridization (TSDISH): in situ hybridization of DNA abnormalities in formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections by substraction hybridization with whole genomic DNA. *Anticancer research* 1997;17(1A):121-8.
- Sidransky D, Boyle J, Koch W. Molecular screening: Prospects for a new approach. *Ach. Otolaringol Head Neck Surg* 1993;119:1187-90.
- Jankowski J, Jankowski R, Wormsley KG. Oesophageal carcinoma: the need for screening. *Eur J Cancer Prev* 1993;2:5-12.
- Yu MC, Garabrandt DH, Peters JM, Mack TM. Tobacco, Alcohol, Diet, Occupation, and carcinoma of the esophagus. *Cancer Res* 1988; 48(13):3843-8.
- Muñoz N, Crespi M, Grassi A et al: Precursor lesions of oesophageal cancer in high-risk populations in Iran and China. *Lancet* 1982;17:876-9.
- Aggestrup S, Holm JC, Sorensen HR. Does achalasia predispose to cancer of the esophagus? *Chest* 1992;102:1013.
- Carter R, Brewer LA. Achalasia and esophageal carcinoma: studies in early diagnosis for improved surgical management. *Am J Surg* 1975;130:114.
- Eckard VF, Junginger T, Gabbert HE, Bettendorf U. Superficial esophageal carcinoma in achalasia, detected by endoscopic surveillance. *Z Gastroenterol* 1992;30:411.
- Bond, JH. Screening, detection and early diagnosis of gastrointestinal cancer. In Wanebo

- HJ, editor. Surgery for Gastrointestinal Cancer: A multidisciplinary approach: Lippincott-Raver Publishers, Philadelphia;1997. p 23-30.
21. Appleqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1980;45:2655.
  22. Hopkins RA, Postlewait RW. Caustic burns and carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1982;194:146.
  23. Marger RS, Marger D. Carcinoma of the esophagus and tylosis: a lethal genetic combination.
  24. Ried BJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;20:817.
  25. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney AJ. Prevalence of columnar lined (Barrett's) esophagus: comparison of populations-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990;99:912.
  26. Koop H. Reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2000;32(2):101-7.
  27. Weston AP, Badr As, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of factors predictive of complete regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999;94(12):3420-6.
  28. Perkins AS, van Woude GF. Principles of molecular cell biology of cancer: Oncogenes. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg AS. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th edition, Philadelphia: J B Lippincott Co.;1997.
  29. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science* 1991;254:1138-45.
  30. Parenti AR, Ruge M, Frizzera E, et al. p53 overexpression in multistep process of esophageal carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 1995;90(12):1418-22.
  31. Tytgat GNJ. Benign and malignant tumors of the esophagus. In Sivak MV Jr, Editor. *Gastroenterologic Endoscopy*:373-400. Philadelphia: WBSaunders; 1987. p 56.
  32. Ohkura Y, Nakamura K, Hosoi T, Nishizawa M. Early carcinoma and dysplasia of the esophagus: histogenesis and histological diagnostic criteria based on follow-up biopsy specimens (English abstract). *I to Cho* 1991;26:141-51.
  33. Watanabe H, Tada T, Iwabuchi M, et al. Does esophageal dysplasia really exist? (English abstract) *I to Cho* 1991;26:133-40.
  34. Moreira LF, Iwagaki, Iwagaki H, Hizuta A, Sakagami K, Orita K. Outcome in patients with early colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1992;79:436-8.
  35. Kitamura K, Kuwano H, Yasuda M, Sonoda K et al.: What is the earliest malignant lesion in the esophagus? *Cancer* 1996;77:1614-9.
  36. Tytgat GNJ. Incidence of cancer in esophageal columnar metaplasia (Barrett's esophagus). *Disease of esophagus* 1992;5:29.
  37. Ried BJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:817.
  38. Rosemberg JC, Fromm D. Barrett's esophagus-adenocarcinoma of the esophagus. In: Wanebo HJ, editor. *Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Multidisciplinary approach*. Philadelphia, Lippincott-haver publishers 1997. p 281-90.
  39. Ried BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1988;19:166.
  40. Hamilton SR, Smith RL. The relationship between columnar epithelial dysplasia and invasive adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol* 1987;87:301.
  41. Burke AP., Sobin LH, Shekita KM, et al. Dysplasia of stomach and Barrett's esophagus: a follow-up study. *Mod Pathol* 1991;4:336.
  42. Hamecteman W, Tygat GNJ, Houthoff HJ, et al. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989;96:1249.
  43. Rice TW, Falk GW, Achkar E, Petras RE. Surgical management of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1993;88(11):1832-6.
  44. Heitmiller RF, Redmond M, Hamilton SR. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. *Ann Surg* 1996;224(1):66-71.
  45. Edwards MJ, Gable DR, Lentsch AB, Richardson JD. The rationale for esophagectomy as the optimal therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Ann Surg* 1996;223(5):585-9.
  46. Collard JM, Romagnoli R, Hermans BP, Malaise J. Radical esophageal resection for adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Surg* 1997;174(3):s307-11.
  47. Zaninotto G, Parenti AR, Ruol A, Constanti M, Merigliano S, Ancona E. Oesophageal resection for high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *BR J Surg* 2000;87(8):102-5.

48. Nguyen NT, Schauer P, Luketich JD. Minimally invasive esophagectomy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Surgery* 2000;127(3):284-90.
49. Luketich JD, Schauer PR, Cristie NA, Weigel TL, Raja S, Fernando HC, Keenan RJ, Nguyen NT. Minimally invasive esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2000;70(3):906-11.
50. Teixeira CR, Hamura K, Teshima H, Yohihara M, Sumii K, Kajiyama G. Endoscopic therapy for gastric cancer in patients more than 80 years old. *Am J Gastroenterol* 1991;86:725-8.
51. Makuuchi H, Machimura T, Soh Y, et al. Endoscopic mucosectomy for mucosal carcinomas in the esophagus (English abstract). *Jpn J Surg Gastroenterol* 1991;24:2599-603.
52. Teixeira CR, Inoue K, Haruma K, et al. Strip biopsy for the diagnosis and treatment of superficial esophageal dysplasia. In: *Recent advances in disease of the esophagus*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
53. Karita M, Tada M, Oktita K, Kodama M. The successive strip biopsy partial resection technique for large early gastric and colon cancers. *Gastrointest Endosc* 1992;38:178-80.
54. Moreira LF, Kamikawa Y, Naomoto Y, Haisa M, Orita K. Endoscopic Mucosal Resection for Superficial Carcinoma and High-Grade Dysplasia of the Esophagus. *Surgical Laparoscopy & Endoscopy*. 1995. p 171-5.
55. Tada M, Murakami M, Murakami F, et al. Development of the strip-off biopsy. *Gastroenterol Endosc* 1984;26:833-9.
56. Kato H, Tachimori Y, Mizobuchi S, Igaki H, Ochiai A. Cervical, mediastinal, and abdominal lymph node dissection (three-field dissection) for superficial carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1993;72:2879-82.
57. Lambert R. Endoscopic mucosectomy: an alternative treatment for superficial esophageal cancer. *Recent Results Cancer Res*;155:183-92.
58. Radu A, Wagnieres G, Van den Bergh H, Monnier P. Photodynamic therapy of early squamous cell cancers of esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000;10(3):439-60.
59. Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Stoddard CJ, Reed MW. Aminolevulinic acid induced photodynamic therapy: safe and effective ablation of dysplasia in Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2000;13(1):18-22.
60. Wang KK. Photodynamic therapy of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2000;10(3):409-19.
61. Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG, Ell C. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. *Gastroenterology* 1998;114(3):448-55.
62. Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999 49(1):1-7.
63. Wang KK, Nijhawan PK. Complications of photodynamic therapy in gastrointestinal disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2000; 10(3):487-95.
64. Panjehpour M, Overholt BF, Haydek JM, Lee SG. Results of photodynamic therapy for ablation of dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus and effect of oral steroids on stricture formation. *Am J Gastroenterol* 2000;95(9):2177-84.
65. Navaratnam RM, Winslet MC. Barrett's oesophagus. *Post Grad Med J* 1998;74(877): 653-7.
66. Krishnadath KK, Wang KK, Tanigushi K, Sebo TJ, Buttar NS, Anderson MA, Lutzke LS, Liu W. Persistent genetic abnormalities in Barrett's esophagus after photodynamic therapy. *Gastroenterology* 2000;119(3):624-30.
67. Nava HR, George R. Endoscopic laser therapy for obstructing gastroesophageal malignancy. In: Wanebo HJ, editor. *Surgery for Gastrointestinal Cancer: A multidisciplinary approach*. Philadelphia, Lippincott-raver publishers, 1997. p 291-5.
68. Gossner L, May A, Stolte M, Seitz G, Hahn EG, Ell C. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999;49(1):8-12.
69. Sharma P, Jaffe PE, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Laser and multipolar electrocoagulation ablation of early Barrett's adenocarcinoma: long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 1999;49:442-6.
70. Pereira-Lima JC, Busnelo JV, Saul C, Toneloto EB, Lopes CV, Rynkowski CB, Blaya C. High power setting argon plasma coagulation for the eradication of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1661-8.
71. Schulz H, Miehlke S, Antos D, Schentke KU, Vieth M, Stolte M, Bayerdorffer E. Ablation of Barrett's

- epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc* 2000;51(6):659-63.
72. Bonavina L, Ceriani C, Carazzone A, Segalin A, Ferrero S, Peracchia A. Endoscopic laser ablation of nondysplastic Barrett's epithelium: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 1999;3(2):194-9.
73. Van Laethem JL, Peny MO, Salmon I, Cremer M, Deviere J. Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous reepitheliasation of Barrett's oesophagus. *Gut* 2000;46(4):574-7.
74. Van Sandick JW, Bartelsman JF, Van Lanschot JJ, Tytgat GN, Obertop H. Surveillance of Barrett's oesophagus: Physicians' practices and review of current guidelines. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(1):111-7.
75. Falk GW, Ours TM, Richter JE. Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the United States. *Gastrointest Endosc* 2000;52(2):197-203.
76. Gross CP, Canto MI, Hixson J, Powe NR. Management of Barrett's esophagus: a national study of practice patterns and their cost implications. *Am J Gastroenterol* 1999;94(12):3440-7.

## Carcinogênese gástrica

Eliane de Marco F. Kaminski<sup>1</sup>, Cleber Dario P. Kruef<sup>2</sup>

*Neste estudo, são revisados tópicos da carcinogênese gástrica, aspectos epidemiológicos, principais fatores de risco e biologia molecular no câncer de estômago. Também são revisados os modelos experimentais de carcinogênese que utilizam carcinógenos exógenos e os que induzem o câncer através de diferentes técnicas cirúrgicas. Discute-se a importância do refluxo do conteúdo duodenal para o estômago (refluxo duodeno-gástrico – RDG), a formação endógena de compostos nitrosos e o potencial efeito nocivo dos ácidos biliares para a mucosa gástrica.*

*Unitermos: Carcinoma gástrico; refluxo duodeno-gástrico; carcinogênese gástrica experimental; câncer do coto gástrico; compostos nitrosados.*

### **Gastric carcinogenesis**

*In this study, we review aspects of the carcinogenesis, epidemiology, risk factors, and molecular biology related to gastric cancer. We also review experimental models of carcinogenesis that use exogenous drugs or gastric surgery to induce cancer. The importance of duodenogastric reflux, of endogenous formation of N-nitroso compounds, and of the potential enhancing effects of bile acid on stomach tumorigenesis are discussed.*

*Key-words: Gastric carcinoma; duodenogastric reflux; experimental gastric carcinogenesis; cancer of the gastric stump; N-nitroso compounds.*

---

Revista HCPA 2001;21(1):86-97

### **Introdução**

O câncer gástrico é um dos problemas mais importantes de saúde pública em todo o mundo, sendo o segundo câncer mais comum, atrás apenas do câncer de pulmão, com 755 mil novos casos estimados por ano (1). É uma doença com alta taxa de mortalidade, com uma sobrevida em 5 anos, em geral menor do que 20%. Poucas neoplasias mostram uma

variação tão grande na incidência como o câncer de estômago; mesmo em um só país os seus índices podem variar significativamente (2).

Os países com maior incidência incluem o Japão, a maior parte da América Central e América do Sul, e outros países do sudeste asiático, com baixos índices nos EUA, Canadá e países de origem Britânica e com índices intermediários na maioria dos países da Europa

---

<sup>1</sup> Médica cirurgiã. Correspondência: Rua Antônio Ricardo Vargas 132, CEP 90410-970, Gravatai, RS, Brasil. Fone: +55-51-3484.1809; e-mail: elikaminski@uol.com.br

<sup>2</sup> Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

(1). Na América do Sul, os países com maior incidência são o Chile e a Colômbia (3). No Brasil, dados do Ministério da Saúde revelam que o câncer de estômago tem a segunda maior taxa bruta de mortalidade nos homens, atrás do câncer de pulmão, e a terceira nas mulheres, atrás do câncer de mama e de colo de útero (4).

Uma das razões do grande interesse dos epidemiologistas pelo câncer gástrico é a mudança na incidência ocorrida nos últimos 70 anos. Em 1930, esta patologia era a primeira causa de morte por câncer nos EUA e atualmente é a oitava (5). Em 1950, a neoplasia maligna de estômago era a causa mais comum de morte por câncer na velhice (65-84 anos) em ambos os sexos. Nos países do norte e oeste da Europa, uma queda na incidência, da ordem de 50 a 70%, foi observada, primeiro, nas mulheres e, por volta de 1960, também nos homens. Nos países do sul e leste Europeu, essa queda iniciou entre 1960 e 1970; substancial declínio em ambos os sexos também foi observado na Austrália e Nova Zelândia e, no final dos anos 60 e meados de 1970, no Japão e América do Sul (6).

Segundo a Sociedade Americana do Câncer e o Colégio Americano de Cirurgiões, a incidência e mortalidade do câncer gástrico se mantêm em um platô desde a década de 80 (5). Coleman et al. (3) relatam que existe uma desaceleração no ritmo do declínio na incidência de câncer gástrico em todo mundo.

Os fatores responsáveis por essas grandes diferenças e importantes alterações na epidemiologia do câncer gástrico, no último século, não estão esclarecidos, mas dados relacionados com a dieta podem ter um papel importante. A mudança na distribuição anatômica dos subtipos pode refletir a existência de fatores de risco ainda não definidos (2).

O carcinoma gástrico é caracterizado por dois padrões histopatológicos que diferem drasticamente, nas características fenotípicas, dos estágios precursores. O padrão mais comum em populações de alto risco é o tipo intestinal, no qual as células malignas são unidas umas as outras, formando estruturas glandulares que lembram as glândulas do trato gastrointestinal. A maioria dos fatores etiológicos são de natureza ambiental

relacionados à dieta e/ou infecções. O tipo intestinal é precedido por uma longa cadeia de alterações identificáveis: gastrite crônica, atrofia, metaplasia intestinal, displasia, carcinoma *in situ* e adenocarcinoma. Em populações de baixo risco, o segundo tipo histológico, chamado difuso, é relativamente mais freqüente. Neste tipo as células neoplásicas são independentes umas das outras e invadem o estômago sem formar nenhuma estrutura bem definida. Nenhuma lesão pré-maligna foi identificada, ainda, neste tipo e os fatores ambientais parecem ser menos importantes do que as influências genéticas (7, 8).

### **Fatores de risco**

#### **Dieta**

Uma hipótese que tem recebido considerável atenção é a de que compostos N-nitrosos estejam envolvidos na carcinogênese gástrica (9,10). Esta hipótese é sustentada por estudos experimentais em animais e estudos epidemiológicos, nos quais foram encontradas associações positivas com o consumo de alimentos preservados, defumados, curados e salgados (11) e associações negativas com dietas ricas em frutas e vegetais frescos que são ricos em carotenóides e antioxidantes como vitamina C (12). Em estudo experimental já foi demonstrado que o ascorbato inibe a formação de compostos nitrosos, diminuindo a indução de tumores (13), e em estudo epidemiológico, que a dieta rica em ascorbato reduz o risco de câncer gástrico (14). A formação endógena de compostos N-nitrosos pode ocorrer no estômago quando ambos, uma amina ou amida e um agente nitrosante, como o nitrito, nitrato ou óxidos de nitrogênio, estejam presentes, e é bloqueada pelos agentes antioxidantes (15). O nitrito presente no estômago pode se originar da dieta (20%), a partir da redução de nitratos pelas bactérias da cavidade oral e bactérias presentes no estômago (80%). O suco gástrico contém muitos compostos de nitrogênio derivados dos alimentos, amins primárias, secundárias ou terciárias, ácidos biliares, guanidinas, uréias, que podem ser potenciais formadores de compostos nitrosados (16).

A formação endógena de compostos nitrosos também pode ocorrer em sítios de infecção e inflamação, através de bactérias, macrófagos ativados e outros tipos de células, mediada pela enzima sintetase do óxido nítrico (17). A super produção de óxido nítrico em tecidos com inflamação crônica leva à geração de peroxinitrito, um agente de lesão oxidativa no DNA (18) e o próprio óxido nítrico é mutagênico *in vitro* para células humanas (19).

Estudos epidemiológicos, avaliando a exposição ao nitrato ou nitrito (via alimento, água de beber ou ocupacional) e câncer gástrico, têm produzido resultados inconsistentes e controversos (20-22). Isso parece ocorrer porque muitos fatores podem modificar a nitrosação intragástrica e, também, porque os vegetais são uma fonte importante de nitratos e, ao mesmo tempo, de micronutrientes que inibem a nitrosação, o que torna difícil detectar nesses estudos qualquer efeito causado pela exposição aos nitratos e nitritos.

Estudos clínicos em pacientes com risco elevado de câncer gástrico têm encontrado dados que sustentam a hipótese da nitrosação endógena. Caygill et al. (23) ao medir o pH, a concentração de bactérias redutoras de nitratos, nitratos e nitritos no suco gástrico em pacientes com o estômago operado, com anemia perniciosa e controles, encontraram resultados que confirmam a hipótese de que metabólitos dos nitritos, provavelmente compostos nitrosados, estão relacionados ao risco excessivo de câncer nos pacientes com acidez gástrica diminuída. Guadagni et al. (24) encontraram níveis elevados de nitritos, compostos N-nitrosos no suco gástrico de pacientes gastrectomizados e pacientes com câncer gástrico. Melichar et al. (25) observaram uma concentração elevada de nitritos no suco gástrico de pacientes *H. pylori* positivos. Guadagni et al. (26), estudando a histologia, a infecção pelo *H. pylori* e o suco gástrico, encontraram os mais altos e significativos índices de compostos N-nitrosos nos pacientes com histologia mais severa e com infecção por *H. pylori*.

Vários estudos relatam uma associação entre o consumo de alimentos salgados e o carcinoma de estômago e isso tem sido atribuído ao excesso de sal (cloreto de sódio) (11).

### Gastrite

A gastrite crônica atrófica está correlacionada com o risco elevado de lesões pré-malignas e adenocarcinoma gástrico. A metaplasia intestinal aumenta o risco de câncer gástrico proporcionalmente ao tamanho da área de mucosa com metaplasia (2,27,28). Pignatelli et al. (29), utilizando métodos histoquímicos, analisaram a atividade da enzima sintetase do óxido nítrico e a consideraram como um marcador do *stress* oxidativo, o qual parece ter um papel importante na carcinogênese gástrica, nos casos de gastrite severa e displasias.

### *Helicobacter pylori*

O *H. pylori* é um carcinógeno da classe I para humanos, reconhecido pela Organização Mundial da Saúde em 1994 (30, 31). Aproximadamente 60% das cepas desta bactéria possuem o *cagA*, um gene que codifica uma família de proteínas de alto peso molecular (120-140kD). A infecção com *H. pylori cagA* positivo é associada a uma maior inflamação da mucosa, com conseqüente atrofia e diminuição da acidez gástrica (32,33). A infecção com *H. pylori* causa proliferação celular, gastrite atrófica, diminuição da concentração de vitamina C luminal, aumenta a geração de metabólitos de oxigênio e induz à hipocloridria. Todos esses fatores podem potencializar a carcinogênese, mas a associação direta da infecção pelo *H. pylori* com mutações do DNA não foi comprovada (31).

Algumas populações com alta prevalência de infecção pelo *H. pylori* na infância apresentam, contraditoriamente, baixa incidência de carcinoma gástrico (34,35). Pode-se pensar que essas populações apresentem incidência aumentada de câncer no futuro ou que esta infecção seja inócua, na ausência de algum co-fator. Alguns autores relatam que somente uma parte das pessoas infectadas pelo *H. pylori* desenvolverão câncer e que essa associação entre a infecção pelo *H. pylori* e o câncer gástrico depende da cepa envolvida e da possível ação de co-fatores presentes no hospedeiro ou no micro ambiente gástrico (36,37).

### Estômago operado

Em 1922, Balfour descreveu, pela



primeira vez, um adenocarcinoma de coto gástrico, após cirurgia por doença péptica. Outros autores têm descrito este câncer (38,39), que é definido como o carcinoma que ocorre no estômago remanescente, após a ressecção gástrica ter sido realizada por doença benigna. Uma latência mínima de 5 anos, após a cirurgia, é exigida para evitar erro de diagnóstico. Usando essa definição, a prevalência do carcinoma de coto gástrico, segundo a literatura, varia entre 0,8-8,9% dos pacientes submetidos a ressecções gástricas (40). Duas meta-análises mostram um risco significativo de câncer gástrico, após gastrectomia com reconstrução a Billroth I ou Billroth II, que se torna aparente 15 anos após a cirurgia. Embora o risco seja o mesmo para os diferentes tipos de gastrectomias, ele se torna substancialmente elevado quando também é realizada a vagotomia (41,42). Numerosos fatores podem explicar o desenvolvimento de gastrite e câncer no estômago remanescente, entre esses a exposição da mucosa gástrica ao refluxo de bile e secreções pancreaticoduodenais, a acloridria ou hipocloridria, a população bacteriana atípica, ação de compostos N-nitrosos, dieta alimentar e a junção de dois tipos diferentes de epitélio na linha de sutura (43).

#### Outros

Embora outros fatores de risco para o câncer gástrico tenham sido identificados, como radiação, história familiar, anemia perniciosa, grupo sanguíneo A, polipose adenomatosa de estômago, exposição ocupacional ao asbesto e infecção pelo vírus Epstein-Barr, sua ocorrência é baixa e o risco atribuído também é baixo (2).

#### **Refluxo duodeno-gástrico**

O refluxo duodeno-gástrico (RDG) tem sido descrito como causa da síndrome clínica chamada gastrite de refluxo ou gastrite alcalina (44). A maior causa de RDG é a cirurgia gástrica prévia, onde tenha ocorrido remoção ou dano ao esfíncter pilórico; está bem estabelecido que, nessas intervenções cirúrgicas, o excesso de refluxo duodenal bílio-pancreático pode lesar

a mucosa gástrica (45,46). O RDG é, sob certo aspecto, um evento fisiológico normal no período pós-prandial ou de jejum prolongado e, portanto, sua patogênicidade depende do ritmo, volume e duração da exposição gástrica ao seu conteúdo.

A gastrite de refluxo em estômago não operado tem sido descrita (47). Ladas et al. (48), estudando o refluxo duodeno-gástrico em pacientes com úlcera duodenal, esofagite e gastrite e sem cirurgia prévia, encontraram relação entre o RDG e a infecção pelo *H. pylori*, sugerindo que ambos podem agir sinergicamente, agredindo a mucosa gástrica e causando gastrite. A entidade RDG sem cirurgia prévia é chamada de RDG primário, apresenta quadro clínico com sintomas como dor epigástrica, náuseas e vômitos biliosos, evidência de gastrite e presença de bile na endoscopia.

O tratamento clínico, nestes casos, tem sido usado, porém com pouco sucesso. Para pacientes em que o tratamento clínico, após vários meses, não foi eficaz, ou que apresentam complicações, tem sido proposta cirurgia de diversão do fluxo biliar, a duodenojejunostomia supra-papilar também chamada duodenal switch (49,50). Existem algumas evidências de que o refluxo duodeno-gástrico excessivo pode promover a carcinogênese:

1. Estudos epidemiológicos mostram que pacientes gastrectomizados por patologias benignas têm risco aumentado de desenvolver adenocarcinoma de coto gástrico (41,42);
2. existe uma associação positiva entre a concentração de ácidos biliares no suco gástrico e alterações pré-malignas da mucosa, a saber : gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia (51,52);
3. pacientes com carcinoma gástrico apresentam prevalência aumentada de refluxo biliar (53,54);
4. os ácidos biliares e as enzimas pancreáticas podem, através da quebra da barreira mucosa, expor o epitélio proliferativo a carcinógenos endoluminais e os ácidos biliares solúveis podem entrar nas células da mucosa, quando estão em forma lipofílica não ionizada, atingindo concentrações até 8 vezes maiores do que as lumenais, causando dano à

membrana celular e juncional (55,56);

5. o refluxo de conteúdo duodenal para o estômago e para o esôfago tem sido implicado no desenvolvimento de gastrite, úlceras gástricas, esofagite erosiva, metaplasia de Barret, displasia e adenocarcinoma de esôfago (57);

6. estudos experimentais em ratos mostram que a derivação biliar em Y de Roux protege a mucosa do coto gástrico das lesões proliferativas induzidas pelo refluxo biliopancreático (58-60);

7. estudos experimentais, em ratos, mostram que o refluxo duodeno- gástrico produz adenocarcinoma no estômago glandular, carcinoma epidermóide no pré-estômago, e promove o aparecimento de esôfago de Barret, adenocarcinoma de esôfago e carcinoma epidermóide de esôfago (61-65).

### **Biologia molecular no câncer gástrico**

Existem muitas evidências de que alterações genéticas são de grande relevância na patogênese dos tumores gástricos. A existência de fatores hereditários parece estar confirmada pela predisposição familiar ao desenvolvimento de neoplasias gástricas relatada na literatura (66). Os achados relacionados a alterações genéticas no câncer gástrico são confusos. Não existe nenhuma definição clara que indique quais anomalias são patognomônicas de carcinoma gástrico e em quais estágios do processo carcinogênico elas aparecem. As alterações genéticas ocorrem nos oncogenes, genes supressores do tumor, reguladores do ciclo celular e genes reparadores do DNA. Segundo Tahara (67), a amplificação e transcrição anormal do gene *c-met*, ativação do gene *p53* e transcrição anormal do *CD44* são comuns no adenocarcinoma pouco diferenciado (tipo difuso) e bem diferenciado (tipo intestinal). Entretanto, o padrão de múltiplas alterações genéticas difere nos dois tipos histológicos, embasando a hipótese de que eles têm diferentes vias patogênicas.

A inativação de genes supressores de tumores ocorre através da perda da heterozigocidade e mutações no gene *p53*. A perda de um alelo ocorre com mais frequência nos cromossomos 5q,7q,13q,17p e 18q, nas

séries de câncer gástrico estudadas (68). A mutação no gene *p53* representa um dos mais importantes eventos genéticos que ocorrem no carcinoma gástrico. Em uma série comparativa entre carcinomas gástricos e carcinomas de estômago operado, a maioria das mutações encontradas envolveu transições G:C - A:T e foram encontradas tanto no tumor quanto em áreas adjacentes ao mesmo, sugerindo que a alteração no *p53* é um evento precoce na carcinogênese gástrica (40).

Analisando 120 casos de câncer gástrico de diferentes estágios, Ranzani et al. (69) encontraram nos tumores precoces, mutações do *p53* em frequência muito maior nos carcinomas do tipo intestinal (41%) do que nos do tipo difuso (4%). Quando comparados estágios precoces e avançados, foi observada uma similaridade de mutações entre os dois tipos histológicos. A maioria das lesões displásicas mostrava mutações, o que não ocorria com a metaplasia intestinal. Estes achados sugerem que as alterações do gene *p53* têm um papel importante no início da carcinogênese dos tumores do tipo intestinal, agindo, provavelmente, na transição entre metaplasia e displasia. Correa & Shiao (8) sugerem que as alterações no *p53* ocorrem no processo de carcinogênese, antes de que possam ser detectadas com técnicas de imunohistoquímica e que elas podem estar ligadas ao óxido nítrico ou outros carcinógenos, porque o óxido nítrico também pode induzir mutações do tipo C-T; este óxido nítrico se originaria a partir de leucócitos polimorfonucleares que são observados nos tecidos vizinhos às zonas de metaplasia, displasia e carcinoma.

Recentemente, tem sido relatado que o gene *p53* tem um papel importante no controle da angiogênese tumoral, por regular a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor / VEGF*). Maeda et al. (70) encontraram uma coincidência entre a positividade para o *p53* e o VEGF em 72% dos tumores estudados. A densidade microvascular esteve muito aumentada nos tumores *p53* positivos e VEGF positivos e estes 2 fatores mostraram correlação positiva com um pior prognóstico.

A dosagem de DNA celular, através da citometria de fluxo, fornece informações a

respeito da presença de anomalias clonais do DNA (aneuploidia do DNA) e do ciclo celular das células tumorais. Abad et al. (71) estudaram espécimes frescos (ainda não incluídos em parafina) de tumores gástricos e encontraram clones aneuplóides de DNA em 62% dos casos e uma alta atividade proliferativa (proporção de células na fase S) nesses tumores aneuplóides, quando comparados com os diplóides. Nesta série, a aneuploidia estava significativamente associada a um pior prognóstico.

Recentes estudos sobre a expressão de moléculas cálcio dependentes, responsáveis pela adesão celular, chamadas cadherinas, mostram que estas são glicoproteínas localizadas nas bordas laterais das células epiteliais, responsáveis pela ligação intercelular. Elas estão ausentes ou funcionalmente defeituosas nos adenocarcinomas do tipo difuso e isso pode ser relevante na história natural dos 2 tipos de carcinoma gástrico: na presença de E-cadherina, as células tumorais podem formar glândulas e na sua ausência, as células podem proliferar e invadir os tecidos, desordenadamente (8).

Nas células normais, os telômeros vão encurtando progressivamente e este encurtamento funciona como um relógio da mitose através do qual as células contam a sua divisão, caminhando para a senescência. A atividade da enzima telomerase confere imortalidade celular, através da estabilização dos cromossomos, participando no desenvolvimento da maioria dos cânceres humanos. A transcriptase reversa da telomerase está super expressa em 25% das metaplasias intestinais, em 50% dos adenomas e na maioria dos carcinomas gástricos, sugerindo que a ativação da telomerase seja um degrau crítico nos estágios precoces da carcinogênese gástrica (72,73).

### ***Carcinogênese gástrica experimental***

O carcinoma de estômago é um dos cânceres espontâneos mais raros em animais. Não existe nenhuma cepa na qual o câncer gástrico se desenvolva regularmente; somente casos raros e isolados têm sido descritos (74). Sugimura & Fujimura (75) relataram, em 1967, que o N-Metil-N-nitro-Nitrosoguanidina (MNNG)

é efetivo na produção de adenocarcinoma gástrico e este tem sido o carcinógeno mais amplamente utilizado na indução desses tumores para estudos do desenvolvimento histopatológico e de fatores moduladores da carcinogênese.

Schlake & Nomura (76) foram os primeiros a descrever a gênese de câncer no estômago operado de rata, sem a adição de carcinógeno, após a realização de uma ressecção gástrica com reconstrução gastroduodenal tipo Billroth I. A maioria dos estudos posteriores têm utilizado, como base, o experimento de Langhans et al. (77,78), no qual se valoriza o papel do refluxo bilio-pancreático no desenvolvimento das lesões gástricas, modificando a intensidade do refluxo mediante variações cirúrgicas e onde foi encontrada uma incidência de alterações malignas da mucosa gástrica proporcional ao grau de refluxo duodeno-gástrico: 70,9% de carcinoma nos ratos submetidos à gastroenteroanastomose sem ressecção, 30% nos ratos com ressecção gástrica e reconstrução tipo Billroth II, 23,1% nos casos com ressecção e reconstrução tipo Billroth II com enteroenteroanastomose de Braun, 10% nos casos de ressecção com reconstrução tipo Billroth I e nenhum caso nos ratos submetidos à ressecção com reconstrução tipo Billroth II com Y de Roux.

Outras pesquisas têm confirmado que o refluxo duodeno-gástrico aumenta a incidência de carcinoma em ratos operados e tratados com MNNG (79). Estudos recentes de carcinogênese esofágica em ratos têm demonstrado que o câncer ocorre com maior frequência na presença de refluxo duodenal (64,80). O refluxo duodeno-gástrico, sem a presença de carcinógenos exógenos, produz adenocarcinoma em ratos com estômagos ressecados ou não (61,81,82). Isto introduz a hipótese de que alguns componentes do suco duodenal possam agir como carcinógenos. Qual componente do suco duodenal é responsável pela carcinogênese, ainda permanece obscuro.

Mason (83), através de diferentes técnicas cirúrgicas para produzir refluxo biliar e refluxo pancreático duodenal isolados e combinados, estudou 40 ratos durante 9 meses

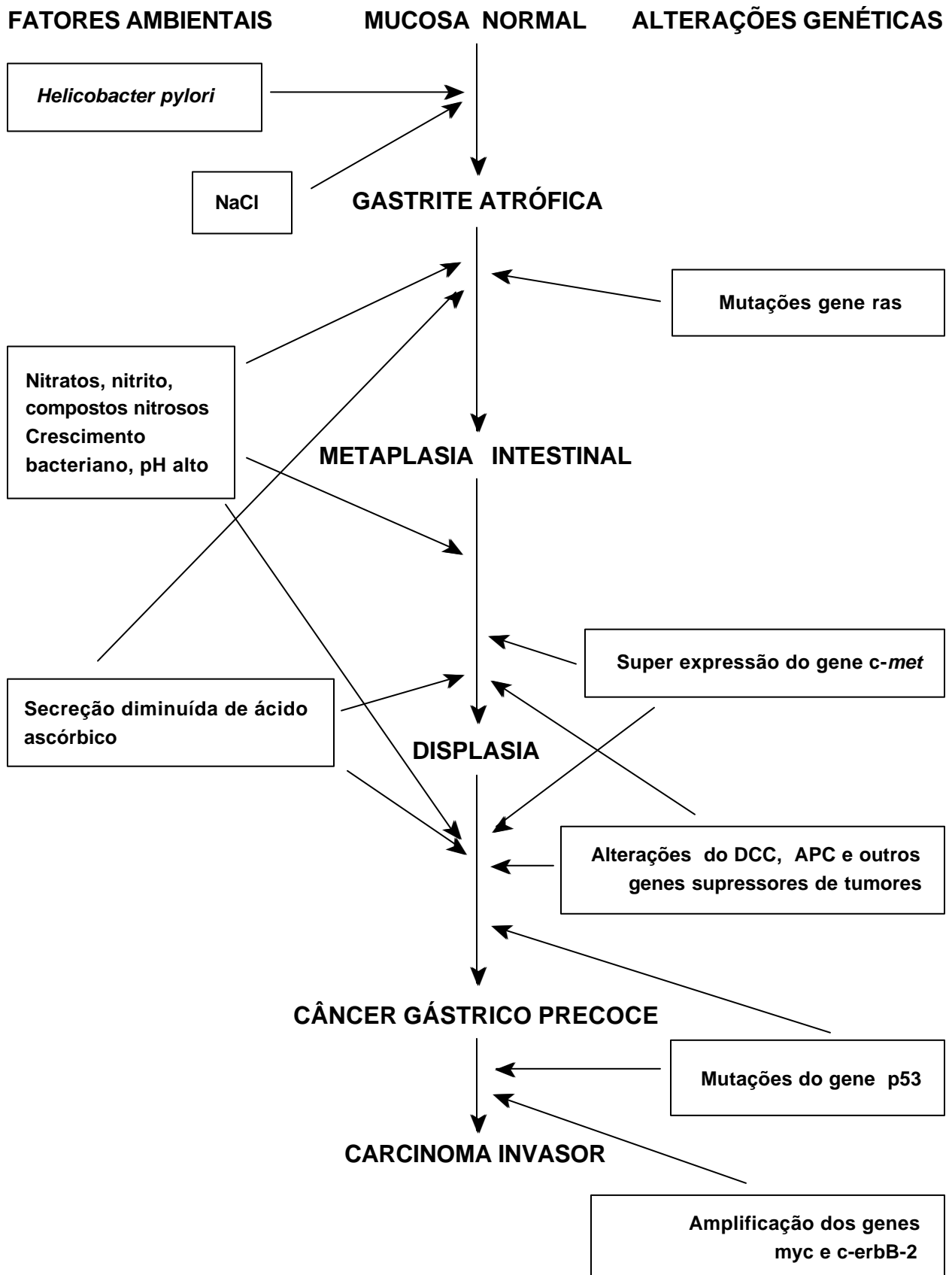


Figura 1. Hipótese de Correa para carcinogênese gástrica. Modificado de Maltoni M et al. (68).

e observou que no grupo com refluxo biliar isolado não ocorreram neoplasias e que a incidência maior de carcinoma recaiu sobre os grupos com refluxo pancreático duodenal (78%) e refluxo bílio-pancreático (58%), sugerindo que a secreção pancreática duodenal, em detrimento da bile, é a responsável pelo potencial carcinógeno do refluxo duodeno-gástrico (RDG). Estes achados foram confirmados em estudo posterior (84). Outros estudos que também utilizaram procedimentos cirúrgicos para produzir refluxos isolados e combinados concluíram que a bile é o maior responsável pela carcinogênese gástrica (85,86).

Mirvish et al. (87), estudando o efeito dos componentes do suco duodenal na carcinogênese esofágica, concluíram que a bile isolada não aumenta a incidência de carcinoma, mas o suco pancreático isolado ou associado ao refluxo biliar o faz, mesmo na ausência de carcinógeno exógeno. Kitajima et al. (88), observando endoscopicamente o desenvolvimento e crescimento de adenocarcinomas induzidos por MNNG em ratos Wistar, encontraram refluxo biliar excessivo por volta de 24 semanas, diretamente relacionado ao aparecimento dos tumores. A análise morfológica e estudo dos achados microangiográficos sugerem que existem similaridades entre o câncer gástrico nos ratos e nos humanos e, também, que o excesso de bile no estômago pode causar alterações qualitativas na mucina da mucosa gástrica.

O mecanismo pelo qual o refluxo duodenal induz à carcinogênese ainda não está esclarecido. A hipótese de Correa et al. (9) sugere a formação intragástrica de carcinógenos a partir de nitritos, provenientes da redução de nitratos por bactérias proliferadas no suco gástrico com pH elevado, e aminas ou amidas. No estômago, operado ou não, a bile do conteúdo refluído é uma boa fonte de amidas. Os sais biliares podem reagir com nitritos para formar nitrosamidas como, por exemplo, o ácido N-Nitrosoglicólico, o qual é carcinógeno para o fígado e, provavelmente, para o estômago de ratos (89). As enzimas proteases pancreáticas e a pepsina podem lesar a mucosa. Os ácidos biliares isolados não são mutágenos (56), mas vários estudos

comprovam que eles agem como promotores da carcinogênese gástrica em ratos (90).

Existem evidências de dano molecular causado pela bile, através da quebra de DNA, aumento da proliferação celular medido pela citometria de fluxo e pelo antígeno de proliferação nuclear, alterações na apoptose celular, e de dano tecidual através da diminuição da enzima anidrase carbônica, que é uma enzima protetora celular presente em alta concentração na mucosa gástrica normal (91-94).

A partir da revisão da literatura, verifica-se que o processo de carcinogênese gástrica envolve múltiplos fatores, que não estão totalmente esclarecidos e precisam ser melhor estudados como os fatores moduladores, promotores ou protetores, aspectos da biologia molecular do câncer gástrico, o potencial efeito nocivo dos ácidos biliares para as mucosas gástrica e esofágica. O declínio "espontâneo" na incidência do adenocarcinoma gástrico, observado em vários países nos últimos 70 anos, pode ser estendido para populações de alto risco, aplicando-se estratégias de prevenção primária e secundária, baseadas no progresso feito ao elucidarmos o processo de carcinogênese gástrica.

## Referências

1. Parkin DM, Muir CM, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ 1992;120:45-173.
2. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996;23(3):281-91.
3. Coleman MP, Estève J, Damieki P, Arslan A, Renard H. Trends in Cancer incidence and mortality. IARC Sci Publ 1993;121:193-224.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 1999. Rio de Janeiro: INCA; 1999.
5. Menck HR, Lawrence WJr, Steele GD, Winchester DP. The national cancer data base report on gastric cancer. *Cancer* 1995;75(7):1734-5.
6. Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, Negri E. Worldwide trends in cancer mortality in the elderly, 1955-1992. *Eur J Cancer* 1996;32A(4):652-72.

7. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
8. Correa P, Shiao Y. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1994;54:1941-3.
9. Correa P, Haenszek W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2:58-60.
10. Mirvish SS. The etiology of gastric cancer. *J Nat Cancer Inst* 1983;71(3):631-47.
11. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes and Control* 1996;7:41-55.
12. Kaaks R, Tuyns AJ, Haelterman M, Riboli E. Nutrient intake patterns and gastric cancer risk: a case-control study in Belgium. *Int J Cancer* 1998;78(4):415-20.
13. Mirvish SS, Wallcave L, Eagen M, Shubik P. Ascorbate nitrite reaction: possible means of blocking the formation of carcinogenic N-nitroso compounds. *Science* 1972;177:65-8.
14. La Vecchia C, Ferraroni M, D'Avanzo B, Decarli A, Franceschi S. Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(5):393-8.
15. Bartsch H, Ohshima H, Pignatelli B, Calmels S. Human exposure to endogenous N-nitroso compounds: quantitative estimates in subjects at high risk for cancer of the oral cavity, oesophagus, stomach and urinary bladder. *Cancer Surv* 1989;8:335-62.
16. Kyrtopoulos SA. N-Nitroso compounds formation in human gastric juice. *Cancer Surveys* 1989;8(2):422-42.
17. Bartsch H, Frank N. Blocking the endogenous formation of N-nitroso compounds and related carcinogens. *IARC Sci Publ* 1996;139:189-201.
18. Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat Res* 1994;305:253-64.
19. Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, Penman BW, Wishnok JS, Tannenbaum SR. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992;89:3030-9.
20. Zatonski W, Ohshima H, Przewozniak K, Drozik K, Mierzwinska J, Krygier M, et al. Urinary excretion of N-nitrosamino acids and nitrate by inhabitants of high-and-low-risk areas for stomach cancer in Poland. *Int J Cancer* 1989;44:823-7.
21. Knight TM, Forman D, Comba P, Iannarilli R, Cocco PL, Angotzi G, et al. Nitrate and nitrite exposure in Italian populations with different gastric cancer rates. *Int J Epidemiol* 1990;19(3):510-5.
22. Botterweck AAM, Van Loon AJM, Goldbohm RA, Brants HAM, Van Klaveren JD, Van Der Brandt PA. Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer*, v.78, n.1, p. 129-35, 1998.
23. Caygill CPJ, Leach SA, Kirkham JS, Northfield TC, Hall CN, Hill MJ. Gastric hypoacidity as a risk factor for gastric and other cancers. *IARC Sci Publ* 1987;84.
24. Guadagni S, Walters CL, Smith PLR, Verzaro R, Valenti M, Reed PI. N-nitroso compounds in the gastric juice of normal controls, patients with partial gastrectomies, and gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 1996;63:226-33.
25. Melichar B, Bures J, Komarkova O, Rejchrt S, Fixa B. Increased gastric juice nitrate is associated with biliary reflux and *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1995;90(7):1190-1.
26. Guadagni S, Pistoia MA, Amicucci G, Leocata P, Ventura L, Ventura T, et al. N-nitroso compounds and *Helicobacter pylori* in the gastric remnant. *Tumori* 1999;85(2):108-12.
27. Lechago J, Correa P. Prolonged achlorhydria and gastric neoplasia: is there a causal relationship? *Gastroenterology* 1993;104(5):1554-7.
28. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, Stemmermann GN. Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Sem Oncol* 1996;23(3):292-306.
29. Pignatelli B, Bancel B, Estève J, Malaneille C, Calmels S, Correa P, et al. Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and *Helicobacter pylori* infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. *Eur J Cancer Prev* 1998;7(6):439-47.
30. International Agency Of Research On Cancer. IARC Monographs on evaluation of carcinogenic risks to human 1994;61:177-240.
31. Sasako M, Mann GB, Van De Velde CJH, Hirohashi S, Yoshida S. Report of the Eleventh International Symposium of the Foundation for Promotion of Cancer Research: Basic and Clinical Research in Gastric Cancer. *Jap J Clin*

- Oncol 1998;28(7):443-9.
32. Kuipers EJ, Meuwissen SGM. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. Scand J Gastroenterol 1996;31(Suppl 218):103-5.
  33. Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: the bug may not be all bad. Amer J Gastroenterol 1998;93(10):1800-2.
  34. Wyatt JI, De Caestecker JS, Rathbone BJ, Heatley RV. Campylobacter pyloridis in tropical Africa. Gut 1987;28:A1409.
  35. Muñoz N, Sierra R, Biemond I, Van DuijnW, Lamers CB, Teuchmann S, et al. Antibodies to Helicobacter pylori and pepsinogen levels in children from Costa Rica: comparison of two areas with different risks for stomach cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1992;1(6):449-54.
  36. Staltes M, Meining A. Helicobacter pylori and gastric cancer Oncologist 1998;3(2):124-8.
  37. Nyren O. Is Helicobacter pylori really the cause of gastric cancer? Sem Cancer Biol 1998;8(4):275-83.
  38. Kobayashi S, Prolla JC, Kirsner JB. Late Gastric carcinoma developing after surgery for benign conditions. Dig Dis 1970;15(10):905-12.
  39. Kobayasi S, Naresse LE, Leite C, Saad LHC, Tanaka CM, Rodrigues MAM. Alterações benignas e malignas do coto gástrico após gastrectomia parcial por doença benigna. Ged Gastroenterol Endosc Dig 1995;14(2):65-8.
  40. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, Reynolds JC, Gama-Rodrigues JJ, Iriya K, Kim R, et al. Morphology, histology, and molecular similarities between adenocarcinomas arising in the gastric stump and the intact stomach. Cancer 1996;78:2288-99.
  41. Stalnikowicz R, Benbassat J Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. Arch Intern Med 1990;150:2022-26.
  42. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, Giardiello FJ, Moore GW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: Detection of high risk patients subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. Cancer Res 1990;50:6486-9.
  43. Andreollo NA. Contribuição à etiopatogenia do câncer do coto gástrico: estudo experimental. Campinas [tese-livre docente]. Campinas (SP): Universidade de Campinas; 1994.
  44. Ritchie WP. Alkaline reflux gastritis. Ann Surg 1980;192(3):290-8.
  45. Berger Z, Gil LC, Latorre R, Madrid AM, Maiza E, Oksenberg R, et al. Duodenogastric reflux. Rev Méd Chile 1999;127:243-5.
  46. Klinger PJ, Perdakis G, Wilson P, Hinder RA. Indications, technical modalities and results of the duodenal switch operation for pathologic duodenogastric reflux. Hepatogastroenterology 1999;46(25):97-102.
  47. Gowen GF. Spontaneous enterogastric reflux gastritis and esophagitis. Ann Surg 1985;201:170-5.
  48. Ladas SD, Katsogridakis J, Malamou H, Giannopoulou H, Kesse-Elia M, Raptis SA. Helicobacter pylori may induce bile reflux: link between H pylori and bile induced injury to gastric epithelium. Gut 1996;38:15-8.
  49. Demeester TR, Fuchs KH, Ball CSD, Albertucci M, Smyrk TC, Marcus JN. Experimental and clinical results with proximal end-to-end duodenojejunostomy for pathologic duodenogastric reflux. Ann Surg 1987;206:414-24.
  50. Bonavina L, Incarbone R, Segalin A, Chella B, Peracchia A. Duodeno-gastro-esophageal reflux after gastric surgery: surgical therapy and outcome in 42 consecutive patients. Hepatogastroenterology 1999;46(25):92-6.
  51. Houghton PWJ, MccMortensen NJ, Thomas WEG, Cooper MJ, Morgan AP, Burton P. Intra-gastric bile acids and histological changes in gastric mucosa. Br J Surg 1986;73(5):354-6.
  52. Sobala GM, O'connor HJ, Dewar EP, King RFG, Axon ATR, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. J Clin Pathol 1993;46:235-40.
  53. Andreica V, Dumitrascu D, Suci A, Sendrea D, Erdosy S, Draghici A, et al. Contributions study of gastric carcinogenesis. R Roam Méd Int 1987;25:15-24.
  54. Yasui A, Hoeft SF, Stein HJ, Demeester TR, Bremer RM, Nimura Y. An alkaline stomach is common to Barrett's esophagus and gastric carcinoma. In: Nabeya K, Hanaoka T, Nogami H, editors. Recents advances in diseases of the esophagus. Tokyo: Springer; 1993. p. 169-72.
  55. Miwa K, Hattori T, Miyazaki I. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis. Cancer 1995;75(Suppl 6):1426-32.
  56. Girelli CM, Cuvello P, Limido E, Rocca F. Duodenogastric reflux: an update. Am J

- Gastroenterol 1996;91(4):1648-53.
57. Marshall REK, Anggiansah A, Owen JW. Bile in the esophagus. Clinical relevance and ambulatory detection. *Br J Surg* 1997;84:21-8.
  58. Kobayasi S, Tatematsu M, Ogawa K, De Camargo JLV, Rodrigues MAM, Ito N. Reversibility of adenomatous hyperplasia in the gastric stump after diversion of bile reflux in rats. *Carcinogenesis* 1991;12(8):1437-43.
  59. Kobayasi S, Naresse LE, Leite C. Câncer do coto gástrico: estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras* 1993;8(1):2-7.
  60. Kobayasi S, Rodrigues PA, Naresse LE, Leite C, Rodrigues MAM. Prevention of proliferative and ulcer lesions of the gastric stump mucosa after Roux-en-Y procedure with truncal vagotomy. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 1996;11(1):19-22.
  61. Taylor PR, Mason RC, Filipe MI, Vja S, Hanley DC, Murphy GM, et al. Gastric carcinogenesis in the rat induced by duodenogastric reflux without carcinogens: morphology, mucin histochemistry, polyamine metabolism, and labelling index. *Gut* 1991;32:1447-54.
  62. Miwa K, Segawa M, Takano Y, Matsumoto H, Sahara H, Yagi M, et al. Induction of oesophageal and forestomach carcinomas in rats by reflux of duodenal contents. *Brit J Cancer* 1994;70(2):185-9.
  63. Kondo K, Kojima H, Akiyama S, Ito K, Takagi H. Pathogenesis of adenocarcinoma induced by gastrojejunostomy in Wistar rats: role of duodenogastric reflux. *Carcinogenesis* 1995;16(8):1747-51.
  64. Melo LL. Influência do refluxo de conteúdos gástrico e gastroduodenal, induzidos cirurgicamente, na carcinogênese esofágica-modelo experimental em ratas Wistar [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.
  65. Fein M, Peters JH, Chandrasoma P, Ireland AP, Oberg S., Ritter MP, et al. Duodeno-esophageal reflux induces esophageal adenocarcinoma without exogenous carcinogen. *J Gastrointest Surg* 1998;2(3):260-8.
  66. Shinmura K, Kahno T, Takahashi M, Sasaki A, Ochioi A, Guilford P, et al. Familial gastric cancer: clinicopathological characteristics, RER phenotype and germline p53 and E-cadherin mutations. *Carcinogenesis* 1999;20(6):1127-31.
  67. Tahara E. Molecular mechanism of human carcinogenesis implicated in *Helicobacter pylori* infection. *Exp Toxicol Pathol* 1998;50(4-6):375-8.
  68. Maltoni M, Volpi A, Nanni O, Bajorko P, Belletti E, Vecci AM, et al. Gastric cancer: epidemiologic and biological aspects. *Forum (Genova)* 1998;8(2):199-207.
  69. Ranzani GN, Luinetti O, Padovan LS, Calistri D, Renault B, Burrel M, et al. p53 gene mutations and protein nuclear accumulation are early events in intestinal type gastric cancer but late events in diffuse type. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1995;4(3):223-31.
  70. Maeda K, Kang SM, Onoda N, Ogawa M, Sawada T, Nakata B, et al. Expression of p53 and vascular endothelial growth factor associated with tumor angiogenesis and prognosis in gastric cancer. *Oncology* 1998;55(6):594-9.
  71. Abad M, Ciudad J, Rincon MR, Silva I, Paz-Bouza JI, Lopez A, et al. DNA aneuploidy by flow cytometry is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Anal Cell Pathol* 1998;16(4):223-31.
  72. Tahara E, Semba S, Tahara H. Molecular biological observations in gastric cancer. *Sem Oncol* 1996;23(3):307-15.
  73. Yasui W, Tahara E, Tahara H, Fujimoto J, Naka K, Nakayama J, et al. Immunohistochemical detection of human telomerase reverse transcriptase in normal mucosa and precancerous lesions of the stomach. *Jpn J Cancer Res* 1999;90(6):589-95.
  74. Bralow SP. Experimental gastric carcinogenesis. *Digestion* 1972;5:290-310.
  75. Sugimura T, Fujimura S. Tumor production in glandular stomach of the rat by N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature* 1967;216:943-4.
  76. Schlake W, Nomura K. Histogenesis of carcinoma in the glandular stomach of the rat after B I resection. *Current Topics Pathol* 1979;67:1-67.
  77. Langhans P, Heger RA, Hohenstein J, Bunte H. Operation-sequel carcinoma: an experimental study. *Hepatogastroenterology* 1981a;28:34-7.
  78. Langhans P, Heger RA, Hohenstein J, Bunte H, Schlake W. Operation-sequel carcinoma of the stomach. Experimental studies of surgical techniques with or without resection. *World J Surg* 1981b;5(4):595-605.
  79. Nishidoi H, Koga S, Kaibara N. Possible role of duodenogastric reflux on the development of remnant gastric carcinoma induced by N-Methyl-



- N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *J Nat Cancer Inst* 1984;72(6):1431-5.
80. DeMeester TR, Ireland AP, Peters JH, Smyrk TC, Clark GWB, Mirvish SS, et al. Gastric juice protects against the development of esophageal adenocarcinoma in the rat. *Ann Surg* 1996;224(3):358-71.
  81. Theuring F, Dittrich S, Wolter FH. On the varying degrees of cancerogenicity of modified gastroentero-anastomoses. *Exp Path* 1985;27:179-84.
  82. Miwa K, Hasegawa H, Fujimura T, Matsumoto H, Miyata R, Kosaka T, et al. Duodenal reflux through the pylorus induces gastric carcinoma in the rat. *Carcinogenesis* 1992b;13(12):2313-16.
  83. Mason RC. Duodenogastric reflux in rat gastric carcinoma. *Br J Surg* 1986;73(10):801-3.
  84. Mason RC, Taylor PR, Filipe MI, Mccoll I. Pancreaticoduodenal secretions and the genesis of gastric stump carcinoma in the rat. *Gut* 1988;29:830-4.
  85. Fujimura T. Effects of reflux of bile and/or pancreaticoduodenal juice on gastric carcinogenesis in rats. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1991;92(8):933-9.
  86. Miwa K, Fujimura T, Hasegawa H, Kosaka T, Miyata R, Miyazaki I, et al. Is bile or are pancreaticoduodenal secretions related to gastric carcinogenesis in rats with reflux through the pylorus? *J. Cancer Res Clin Oncol* 1992a;118:570-4.
  87. Mirvish SS, Demeester TR, Adrian TE, Hinder RA, Smyrk RC, Clark GW, et al. Effect of duodenal components of the refluxate on development of esophageal neoplasia in rats. *J Gastrointest Surg* 1998;2(4):350-5.
  88. Kitajima M, Okada N, Ikeda Y, Nakajima M, Shimizu A, Kanetake C. Histopathological development of gastric tumors induced by N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *J Clin Gastroenterol* 1992;14(Suppl 1):S8-S14.
  89. Bugsy WF, Schuker DEG, Charnley G, Newberne PM, Tannenbaum SSR, Wogan GN. Carcinogenicity in rats of the nitrosated bile acid conjugates N-Nitrosoglycocholic acid and N-Nitrotaurocholic acid. *Cancer Res* 1985;45:1367-71.
  90. Kobori O, Shimizu T, Maeda M, Atomi Y, Watanabe J, Shoji M, et al. Enhancing effect of bile and bile acid on stomach tumorigenesis induced by N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *J Nat Cancer Inst* 1984;73(4):853-61.
  91. Kivilaakso E. Inhibition of gastric mucosal carbonic anhydrase by taurocholic acid and other ulcerogenic agents. *Am J Surg* 1982;144(5):554-7.
  92. Cheah PY, Bernstein H. Modification of DNA by bile acids: a possible factor in the etiology of colon cancer. *Cancer Let* 1990;49(3):207-10.
  93. Attwood SEA, Murphy J, Murphy B, Stele P, Demeester TR, Mirvish SS, et al. Effect of duodenal juice on DNA index and cell proliferation in a model of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1991;78(6):754.
  94. Byrne JP, Attwood SE. Duodenogastric reflux and cancer. *Hepatogastroenterology* 1999;46(25):74-85.

## Pós-Graduação *stricto sensu*: áreas de concentração, linhas de pesquisa, projetos, disciplinas

Luiz Rohde<sup>1</sup>

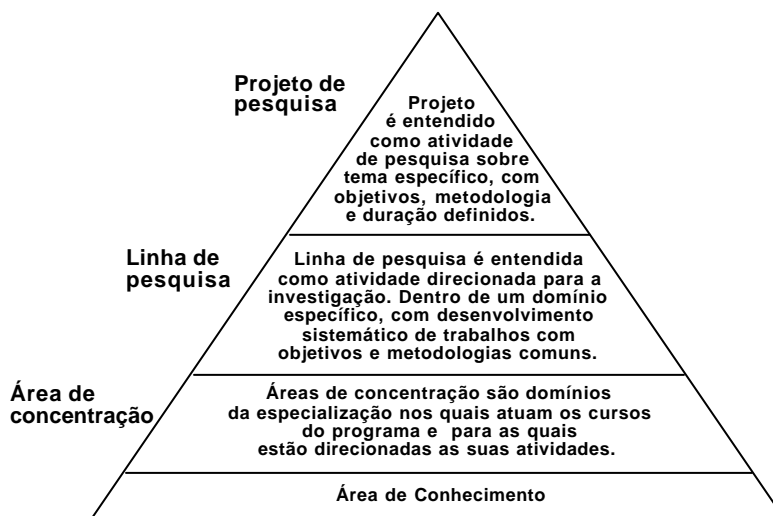
A Linha de Pesquisa é a base na estrutura de um Programa de Pós-graduação *stricto sensu*. A avaliação de um programa baseia-se fundamentalmente na produção técnica e bibliográfica, em qualidade e quantidade, de seu corpo docente e discente, dentro das linhas de pesquisa propostas. Baseia-se também na coerência e consistência destas linhas com os projetos desenvolvidos e da relação aceitável entre o número de professores orientadores e o número de linhas de pesquisa.

Com freqüência, a linha de pesquisa é confundida com área de concentração ou com área de conhecimento. Áreas de concentração são domínios da área de conhecimento ou da especialidade nos quais atuam os cursos do programa e para os quais estão direcionadas as suas atividades. Linha de pesquisa é entendida como atividade direcionada para a investigação, dentro deste domínio específico, com desenvolvimento sistemático de trabalhos com objetivos e metodologias comuns. Projeto é entendido como atividade de pesquisa sobre

tema específico, com objetivos, metodologia e duração definidos (Fonte: Coleta de Dados/ Fundação Capes / Mec 1999) (figura 1).

Assim, Defeitos Congênitos da Boca ou Queimaduras são áreas de concentração da área de conhecimento de Cirurgia Plástica, enquanto Reparação Plástica do Lábio Leporino e Lesão das Vias Aéreas Superiores no Queimado poderão ser linhas de pesquisa dentro destas áreas com desdobramento de vários projetos de pesquisa. O projeto está vinculado a uma linha de pesquisa; a linha, a uma área de concentração, e esta, a uma área de conhecimento que são as especialidades (Cirurgia Gastroenterológica, Urologia, Cirurgia Cardio-vascular, etc. e que tem o seu código na CAPES, etc) .

Infecção em Cirurgia poderá ser uma área de concentração de várias áreas de conhecimento (ortopedia, urologia, geral ou gastroenterologica, ginecologia, entre outras) e nela se inserir as linhas de pesquisa correspondentes. Exemplo: infecção na fratura



**Figura 1.** Área de conhecimento, linha e projeto de pesquisa.

<sup>1</sup> Consultor *ad hoc* da área de Medicina III – CAPES / MEC.

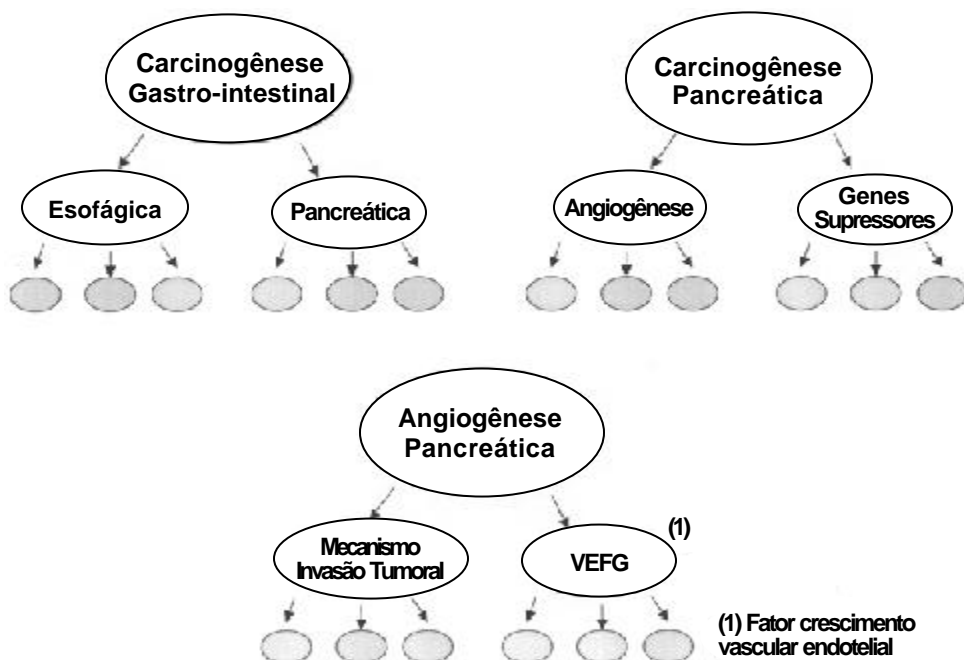


Figura 2. Linhas de pesquisa podem se transformar em áreas de concentração.

exposta, infecção na litíase urinária, infecção pós esplenectomia, infecção biliar, abortamento e sepsis.

Na medida em que um programa se torna mais consistente e produtivo, uma linha de pesquisa pode se transformar em área de concentração. Exemplo: dentro da área de concentração Carcinogênese Gastrointestinal, o programa pode ter uma linha de pesquisa de Carcinogênese Esofágica e outra de Carcinogênese Pancreática. Se a linha de pesquisa de Carcinogênese Pancreática se desenvolver, poderá se transformar em área de concentração com as linhas de pesquisa Angiogênese e Genes Supressores e, na evolução, a Angiogênese Pancreática formar duas linhas: Mecanismo de Invasão Tumoral e Estudo do Fator de Crescimento Vascular

Endotelial (figura 2). O ideal é que com o tempo, as linhas de pesquisa se tornem cada vez menos abrangentes.

A Linha de Pesquisa deve preferencialmente estudar problemas relevantes com retorno positivo para a comunidade, ter continuidade, diminuir progressivamente a sua abrangência e repercutir favoravelmente no ensino de graduação e pós-graduação *lato sensu* (figura 3).

O projeto isolado só deve ser aceito quando representa uma contribuição importante e quando dele se originarem linhas de pesquisa consistentes.

As disciplinas em um programa *stricto sensu* são voltadas para a formação do professor, do pesquisador e as disciplinas voltadas às linhas de pesquisa. Devem desaparecer do elenco de disciplinas as voltadas para a formação *lato sensu* (exemplo: anatomia pélvica, cirurgia do esôfago, etc) e criados grupos de estudo para temas relacionados com as linhas e projetos em andamento, com atribuição de créditos. Cabe ao professor orientador definir as disciplinas para o seu aluno e estimular o aprendizado de procedimentos e exames em outros centros, dentro da sua linha, também com a atribuição de créditos, sempre com a concordância prévia da Comissão de Pós-graduação.



Figura 3. Objetivos da linha de pesquisa.

## Programa de Pós-graduação em Medicina: Cirurgia Resumo das Dissertações (02/2000 a 02/2001)

### Análise de critérios prognósticos de gravidade na pancreatite aguda biliar: estudo de coorte

**Mestrando: Alessandro B. Osvaldt**  
**Orientador: Prof. Luiz Rohde**

Em estudo de coorte, prospectivo, foram avaliados os critérios prognósticos de Ranson (etiologia biliar), Glasgow modificado, APACHE-II e APACHE-O em 65 pacientes com pancreatite aguda biliar tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no ano de 1999. Foram analisadas a sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), acurácia (Ac) e o risco relativo (RR). De acordo com a evolução, foram enquadradas como pancreatite aguda biliar não complicada (PABnC) ou complicada (PABC). Esta foi caracterizada por complicações locais (necrose, abscesso, coleções líquidas e pseudocisto pancreático) ou falência orgânica (hemodinâmica: PAS <90 mmHg (choque), respiratória: PaO<sub>2</sub> <60 mmHg, renal: creatinina >2,0 mg/dL após reidratação, hemorragia digestiva >500 ml/24 h), de acordo com o consenso de Atlanta, 1992. Doze pacientes (18,5%), sendo sete com mais de uma complicação, apresentaram PABC. As complicações locais foram necrose com coleções líquidas peripancreáticas (3), coleções líquidas com edema pancreático (3), fístula pancreática (1) e pseudocisto pancreático (1); e com falências orgânicas: renal (5), hemodinâmica (3) e respiratória (3). O desempenho dos critérios prognósticos de acordo com o número de parâmetros ou variáveis positivas evidenciou o seguinte: Ranson ≥3 – RR = 11,2, S = 83,3%, E = 81,1%, VPP = 50,0%, VPN = 95,5%, Ac = 81,5%; Ranson ≥4 – RR 8,7, S = 58,3%, E = 96,2%, VPP = 77,7%, VPN = 91,1%, Ac = 89,2%; Glasgow ≥3 – RR 4,7, S = 58,3%, E = 84,9%, VPP = 46,7%, VPN = 90,0%, Ac = 80,0%; Glasgow ≥4 – RR 4,9, S = 33,3%, E = 96,2%, VPP = 66,7%, VPN = 86,4%, Ac = 84,6%; APACHE-II ≥6 - RR 5,1, S = 75,0%, E = 71,7%, VPP = 37,5%, VPN =

92,7%, Ac = 72,3%; APACHE-II ≥8 - RR 6,1, S = 66,7%, E = 84,9%, VPP = 50,0%, VPN = 91,84%, Ac = 81,54%; APACHE-II ≥10 - RR 9,8, S = 66,7%, E = 94,3%, VPP = 72,7%, VPN = 92,6%, Ac = 89,4%; APACHE-II ≥12 - RR 7,0, S = 41,7%, E = 98,1%, VPP = 83,3%, VPN = 88,1%, Ac = 87,7%; APACHE-O ≥8 – RR 10,5, S = 80,0%, E = 83,3%, VPP = 50,0%, VPN = 95,2%, Ac = 82,7%; APACHE-O ≥10 - RR 7, S = 70,0%, E = 91,6%, VPP = 63,6%, VPN = 93,6%, Ac = 87,9%; APACHE-O ≥12 – RR 8,66, S = 50,0%, E = 97,9%, VPP = 83,3%, VPN = 90,3%, Ac = 89,6%. O grau de predição dos critérios prognósticos de Ranson, Glasgow, APACHE-II e APACHE-O nesta casuística é equivalente ao da literatura. Os riscos relativos dos pacientes com 3 ou mais critérios de Ranson e Glasgow e 6 ou mais de APACHE-II e APACHE-O de desenvolver pancreatite aguda biliar complicada são pelo menos 4 vezes superiores dos pacientes sem os mesmos critérios. Nesta experiência, os parâmetros que, isoladamente, melhor predizem a evolução de uma PABnC para PABC foram: leucograma >18000 / mm<sup>3</sup>, LDH >400 UI/L, queda 10% hematócrito, cálcio sérico <8 mg/dL, aumento do nitrogênio uréico >2 mg/dL, AST >200 mg/dL, LDH >600 UI/L, leucograma >15000 mm<sup>3</sup>, uréia >45 mg/dL, pH Arterial ≤7,33 ou ≥7,49, creatinina ≤0,6 ou ≥1,4, Ht ≤30 ou ≥45,9, leucócitos ≤3 ou ≥14,9 (mil).

### Influência da morfina na carcinogênese esofágica induzida pela dietilnitrosamina em ratos

**Mestrando: Carlos F. Dillenburg**  
**Orientador: Prof. Cleber Dario P. Kruel**

A alta incidência de câncer esofágico no norte do Irã foi associada ao ópio. A dietilnitrosamina (DEN) é uma das nitrosaminas com maior potencial de produzir câncer experimental no esôfago. A morfina, o maior alcalóide do ópio, quando administrada em altas

doses a ratos, aumentou a etilação do DNA esofágico pela DEN e reduziu seu metabolismo hepático de primeira passagem. O objetivo do presente trabalho foi estudar o efeito da administração conjunta de morfina a DEN na carcinogênese esofágica em ratos.

Durante 23 semanas, 184 ratos fêmeas tipo *Wistar*, divididos em 5 grupos, foram submetidos à ingestão de diferentes soluções: grupo 1: água; grupo 2: morfina; grupo 3: DEN; grupo 4: DEN + morfina simultâneas; grupo 5: DEN + morfina intercaladas. A dose estimada de 5 mg/kg/dia foi a utilizada tanto para o sulfato de morfina quanto para a DEN. A solução de sulfato de morfina foi ingerida durante 4 dias por semana no grupo 5 e durante 3, nos demais grupos. A DEN foi ingerida durante 3 dias por semana nos respectivos grupos.

O grupo 2 apresentou comprimento esofágico menor que os demais, porém a análise não conseguiu definir sua significância estatística. Entre os grupos que receberam DEN, todos ingeriram doses diferentes entre si ( $P < 0,05$ ); entre os que receberam morfina, o grupo 4 ingeriu dose significativamente menor do que os outros grupos ( $P < 0,05$ ). Encontrou-se maior incidência tumoral nos animais que receberam somente DEN em relação aos que receberam DEN e morfina.

Concluímos que a morfina não apresentou influência sobre a carcinogênese esofágica induzida pela DEN, em avaliação macroscópica, em ratos.

### **Alteração do hemometabolismo cerebral durante a endarterectomia de carótida com e sem *shunt***

**Mestrando: Eduardo N. Marcon**  
**Orientador: Prof. Adamastor Humberto Pereira**

O índice de extração de oxigênio ( $IEO_2$ ) cerebral tem sido usado em pacientes com traumatismo craniano como método de avaliação da hipoperfusão. A proposta deste estudo foi medir pela primeira vez este índice em pacientes submetidos a endarterectomia de carótida.

Trinta e nove procedimentos foram estudados. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos: grupo 1, em que o *shunt* foi

randomicamente utilizado, e o grupo 2, em que não se fez a utilização deste. Pacientes com pressão retrógrada a partir da carótida interna abaixo de 50% da pressão arterial média constituíram um terceiro grupo. Os parâmetros avaliados foram a saturação venosa jugular de oxigênio, glicemia, lactato e pH venosos, temperatura, hemoglobina e, finalmente, o  $IEO_2$ , através de um cateter posicionado no bulbo superior da veia jugular interna para coleta de amostras sanguíneas em 3 momentos: antes do pinçamento, imediatamente antes de liberar as pinças, e 5 minutos após restabelecido o fluxo carotídeo.

O grupo 1 apresentou valores do  $IEO_2$  de 0,20, 0,21 a 0,20 nos 3 momentos avaliados; no grupo 2, os valores foram de 0,18, 0,23 a 0,21 respectivamente. Não foi encontrada significância estatística nesta comparação nem em relação às outras variáveis analisadas. Os grupos foram semelhantes quanto à idade, sexo, pressão arterial média, hemoglobina, saturação arterial de oxigênio, pH, pressões arteriais de oxigênio a dióxido de carbono, além da glicemia.

Os níveis críticos de hipoperfusão cerebral durante a endarterectomia de carótida a partir do  $IEO_2$  não puderam ser determinados por este estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação a este índice, sendo o  $IEO_2$  um método pouco prático ou seguro para estimar a isquemia cerebral durante a endarterectomia de carótida.

### **Análise da sobrevida e fatores prognósticos em adenocarcinoma de reto médio e distal**

**Mestrando: Heloisa G. Müssnich**  
**Orientador: Prof. Pedro Gus**  
**Co-orientador: Prof. Luis Fernando Moreira**

O câncer colorretal é a terceira neoplasia no mundo ocidental. No reto, encontram-se 30 a 57% dos casos. A sobrevida em 5 anos mantém-se em torno de 50%, e os aspectos clinicopatológicos são os critérios prognósticos disponíveis.

Para avaliação de sobrevida e fatores clínico-patológicos relacionados, 112 pacientes com adenocarcinoma primário e único de reto médio e distal, submetidos à cirurgia eletiva, de

1988 a 1995, foram avaliados retrospectivamente quanto a: idade, sexo, CEA pré-operatório, tipo e curabilidade da cirurgia, recidiva, seguimento, sobrevida à histopatologia do tumor. Para análise da sobrevida, utilizou-se o método de Kaplan-Meyer. Nas análises bivariada e estratificada, um valor de  $P < 0,05$  foi considerado significativo. O coeficiente de correlação de Kendall foi utilizado para comparação dos sistemas de estadiamento. No modelo multivariado, utilizou-se um IC de 90%.

A média de idade foi de  $62,03 \pm 14,37$  anos, com 52% dos casos do sexo feminino. Mais de 60% dos tumores eram de reto distal. Cinquenta e seis vírgula três por cento dos casos foram submetidos à amputação do reto, e os demais, à retossigmoidectomia, sendo 25 procedimentos não-curativos. Sessenta e quatro pacientes (57%) apresentaram recidiva tumoral (14,3% locorregional, 32,1% à distância, e 10,7% ambas).

O tempo mediano de seguimento foi de 35,27 meses (14,5 – 57,63). Quarenta e cinco pacientes faleceram da neoplasia, totalizando 51% de sobrevida em 5 anos. A proporção de sobrevida reduziu com o avanço dos subgrupos de Dukes ( $P < 0,001$ ).

O adenocarcinoma moderadamente diferenciado foi o mais freqüente (73,2%; 18,7%, bem diferenciados a 8%, pouco diferenciados). A maioria dos tumores (68,2%) estendia-se até os tecidos perirretais, 28,2% comprometiam a camada muscular e 3,8% eram restritos à mucosa. Sessenta e sete pacientes tinham linfonodos positivos (29,4%, N1; a 30,3%, N2). Na classificação de Dukes (Astler-Coller), 14 eram estágio D; 55, C 1 e C2; 15, B2; a 28, B 1 e A.

A localização do tumor não influenciou os óbitos, as recidivas, nem a curabilidade da parede ( $P = 0,013$ ), envolvimento linfonodal ( $N2 > N1$ ,  $P < 0,001$ ), cirurgia não-curativa ( $P = 0,002$ ) e recidiva ( $P < 0,001$ ) apresentaram maior risco. A mortalidade foi proporcional ao avanço dos estágios de Dukes (Astler-Coller;  $P < 0,001$ ), que se correlacionou com o sistema TNM ( $t = 0,91$ ).

A análise multivariada identificou a classificação de Dukes (Astler-Coller) e a diferenciação tumoral ( $P = 0,089$ ) como fatores prognósticos independentes, bem como a penetração na parede retal ( $P = 0,091$ ) e o comprometimento linfonodal ( $P < 0,001$ ), quando excluída a classificação tumoral.

Os achados deste estudo estão de acordo com a literatura. Além da diferenciação tumoral, os fatores prognósticos identificados correspondem aos níveis de classificação dos sistemas de estadiamento vigentes, concordando com a observação de que estes ainda são os critérios prognósticos disponíveis. Este relato corrobora a ausência de valor prognóstico da localização do tumor no reto.

### **Estudo do colágeno total e do colágeno tipo I em fásia transversal de pacientes com hérnia inguinal direta submetidos à correção videolaparoscópica**

**Mestrando: Igor Wolwacz Júnior**

**Orientador: Prof. Manoel Roberto M. Trindade**

No presente trabalho, amostras de fâscias transversais de 23 pacientes, entre 20 e 60 anos de idade, com hérnia inguinal direta, coletadas no momento da correção videolaparoscópica, foram analisadas quanto à espessura, elementos constitutivos, presença de colágeno tipo I e quantificação do colágeno total. Compararam-se os resultados com 22 amostras do mesmo tecido, retiradas de cadáveres. Utilizaram-se as técnicas de coloração de hematoxilina-eosina, picrosirius e imuno-histoquímica com anticorpo monoclonal anti-colágeno tipo I. As imagens captadas foram analisadas por técnica videomorfométrica assistida por computador. Constatou-se uma espessura de fásia transversal nos controles, em média, de 4,5 milímetros. A espessura da fásia transversal dos pacientes com hérnia foi, em média, 58% menor ( $P < 0,001$ ). Não se evidenciou processo de degeneração das fibras de colágeno atribuível à senilidade. O principal elemento constitutivo da fásia, nos 2 grupos, foi o tecido conjuntivo denso, representando cerca de 75% nos controles e sendo um 1/3 menor nos pacientes ( $P < 0,001$ ). A área média percentual de colágeno no campo amostral dos pacientes encontrada foi a metade da área dos controles ( $P < 0,001$ ), resultando em uma menor quantidade de colágeno na parede posterior herniada. Por fim, a técnica de imuno-histoquímica permitiu-nos identificar nas amostras o colágeno tipo I como sendo o principal constituinte do tecido conjuntivo denso na fásia

transversal.

### **Avaliação dos níveis séricos de testosterona e desidroepiandrosterona (DHEA) em homens a partir de 50 anos e sua relação com a função sexual**

**Mestrando: José Luiz Nardi**

**Orientador: Prof. Walter José Koff**

Dados da Organização das Nações Unidas projetam que a população de idosos irá triplicar nos próximos 25 anos. Essa tendência de longevidade, que era de fato somente observada em países ricos, agora estendeu-se para os países em desenvolvimento com uma velocidade de crescimento ainda maior. A população não somente está ficando mais velha, mas também chegando à idade mais avançada em condições de saúde sem comparação com poucas décadas atrás. Inerente à qualidade de vida está a função sexual, que tende a diminuir com o passar dos anos. Na busca de melhorar este aspecto, o estudo dos esteróides sexuais tornou-se importante na avaliação da sexualidade dos homens a partir da meia-idade.

O objetivo deste trabalho foi avaliar os níveis séricos de desidroepiandrosterona (DHEA) e testosterona e sua relação com a função sexual em homens a partir de 50 anos.

Em um grupo de 443 homens que participaram de um programa de rastreamento para câncer de próstata, foi dosada a DHEA e a testosterona. Os pacientes foram submetidos a um questionário de função sexual, baseado no índice internacional de função erétil (IIEF). A partir das respostas ao questionário, foi elaborado um escore sexual.

Os resultados mostraram diminuição hormonal idade dependente significativa somente na DHEA; a testosterona não mostrou variação significativa. Os resultados do escore sexual também mostraram-se significativos em relação à idade. Comparando-se os dois hormônios com o escore ajustado para a idade, somente a testosterona apresentou uma correlação positiva significativa.

Conclui-se que a função sexual é um processo relacionado à idade e que somente a testosterona tem influência neste aspecto. Os níveis séricos de DHEA diminuem

significativamente com a idade, e a testosterona manteve-se com níveis estáveis em homens entre 50 e 78 anos.

### **Estudo do bloqueio pleural bilateral em analgesia pós-operatória de cirurgias abdominais de urgência por via mediana**

**Mestrando: Karl Otto Geier**

**Orientador: Prof. Sérgio S. M. Barreto**

Com o objetivo de determinar uma alternativa aos opióides, estudou-se a analgesia pós-operatória (APO) em laparotomias de urgência com incisão mediana, mediante anestesia regional periférica. Seu representante foi o bloqueio pleural bilateral (BPB) com a bupivacaína® (bp), um anestésico local (AL) de ação prolongada. Durante o estudo, realizado em 25 pacientes de enfermaria cirúrgica, quatro destes foram excluídos por intercorrências durante a avaliação. Os restantes 21 pacientes foram efetivamente estudados, em função da dor (dor dependente), por pouco mais de 48 horas (tb 2) durante o pós-operatório imediato (POI). A duração analgésica foi crescente na medida em que eram administradas as doses (tb 3) com uma média de 249,75 : E 93,67 min/dose. Nos últimos 14 pacientes, a analgesia com a bupivacaína (62 doses) foi comparada com soro fisiológico (17 doses) sob forma duplo cega, pela Escala *Prince Henry*, onde os níveis mais dolorosos (níveis 3,4,5) com a primeira, deslocaram-se para os menos dolorosos (0,1,2), contrastando com a avaliação do placebo (Tbs 7,8). Como complemento, se determinou também os resultados duplo cego da bupivacaína X soro fisiológico pela Escala de Alívio da Dor, cujos efeitos foram marcantes para a bupivacaína (Tbs 9,10). Pelo teste exato de Fisher, com  $P < 0,05$  considerado estatisticamente significativo, todos os pacientes sob a ação da bupivacaína relataram alívio importante da dor pós-operatória ( $P < 0,001$ ) (Tb 11). Incisões torácicas e abdominais altas manifestam-se bastante dolorosas durante a respiração. Tendo em vista essa realidade, a analgesia do BP também foi testada, indiretamente, através das alterações das funções pulmonares (FPs), antes e depois da administração da bupivacaína, mediante o mini expirômetro da *Clement Clarke International Ltd*, Edinburg, *Enhance VMP*®. O

teste pareado de Wilcoxon para  $P < 0,05$ , considerado estatisticamente significativo, as FPs registraram os seguintes melhoramentos: 27% com o pico de fluxo expiratório (PFE) ( $P < 0,0593$ ) (Tb 13); 42% com o volume expiratório forçado durante 1 segundo (VEFi) ( $P < 0,0051$ ) (Tb 14); 25% com a capacidade vital forçada (CVF) ( $P < 0,0367$ ) (Tb 15); e 18% com o índice de Tiffenau (FEVi/CVF) ( $P < 0,1263$ ) (Tb 16). Não ocorreram manifestações clínicas nem radiológicas de pneumotórax nos pacientes estudados. O bloqueio pleural com a bupivacaína mostrou ser um método proporcionador de analgesia pós-operatória em laparotomias por incisão mediana de urgência.

### **Anastomose esofagogástrica cervical em dois tempos: análise crítica dos resultados**

**Mestrando: Leandro T. Cavazzola**

**Orientador: Prof. Cleber Dario P. Kruehl**

A anastomose esofagogástrica cervical é um procedimento utilizado para restaurar a continuidade do trato digestivo após cirurgias curativas ou paliativas do câncer esofágico. O Grupo de Cirurgia do Esôfago, Estômago e Intestino Delgado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre realiza o procedimento em 2 tempos cirúrgicos. No primeiro tempo, realiza-se uma esofagostomia cervical lateral e se posiciona o substituto esofágico no pescoço. O segundo tempo é realizado uma semana depois, com a sutura do esôfago remanescente no substituto elevado ao pescoço. Este substituto é escolhido entre os procedimentos de levantamento gástrico (LG) e tubo gástrico de grande curvatura (TGC), conforme a possibilidade ou não de ressecção da lesão esofágica. Cinqüenta e nove pacientes preencheram os critérios de inclusão, sendo 49 homens, 55 brancos, com uma média de idade de 51,5 anos. Vinte e dois pacientes realizaram cirurgia de levantamento gástrico. Os fatores de risco conhecidos para complicações pós-operatórias foram similares entre os 2 grupos. A única diferença entre os grupos na avaliação pré-operatória foi o estágio do tumor, o que era esperado tendo em vista os critérios usado para a escolha do procedimento. Não houve diferenças entre os grupos, levando em

conta a ocorrência de fistula cervical no pós-operatório, mortalidade hospitalar precoce (30 dias após a cirurgia) e infecções. A fistula cervical foi detectada em sete pacientes (31,8%) do grupo LG e em nove pacientes (34,3%) do grupo TGC (RR 1,3; IC 95%: 0,5 - 3,0,  $P = 0,54$ ). Dois pacientes (9,1%) do grupo LG e um paciente (2,7%) do grupo TGC foram a óbito (RR 3,4; IC 95%: 0,3-34,9,  $P = 0,54$ ). As complicações infecciosas ocorreram em um paciente (4,5%) do grupo LG e sete pacientes (18,9%) do grupo TGC (RR 0,2; IC 95%: 0,1-1,8,  $P = 0,23$ ). Para tentar controlar a possível influência da variável estadiamento, os pacientes foram divididos em Grupo X (Estágios I e II da UICC) e Grupo Y (III a IV). Não houve diferenças entre os grupos em relação aos aspectos listados acima. Os dados apresentados nesta série são semelhantes a outros serviços de referência para o tratamento do câncer de esôfago, e nessa série não houve diferença entre os LG a TGC em relação às complicações no pós-operatório precoce, inclusive quando estratificados por estágios.

### **Expressão de proliferação celular e de citocinas na camada média da parede arterial como resposta à agressão por balão. Estudo experimental em coelhos**

**Mestrando: Luiz Guilherme Naclério Torres Júnior**

**Orientador: Prof. Luiz Francisco M. da Costa**

A manipulação endovascular por cateter tem sido utilizada com freqüência no arsenal terapêutico de tratamento das patologias vasculares. Contudo, o método apresenta significativa incidência de falência devido à resposta exacerbada da parede vascular. Estudos experimentais indicam que esta resposta é dependente de alteração fenotípica da célula muscular lisa determinada por estímulo inflamatório, caracterizando-se por migração, proliferação celular e secreção de matriz extracelular. O objetivo desse estudo foi avaliar a presença de mediadores próinflamatórios (citocinas) e de proliferação celular (antígeno nuclear de proliferação celular) na camada média de artéria ilíaca de coelhos, agredida por cateter balão. Foram estudados 10 coelhos da raça Nova



Zelândia, pesando entre 3 e 4 kg (idade aproximada de 100 dias). Os animais foram submetidos à angioplastia da artéria ilíaca comum esquerda com cateter de Fogarty 4F. Quarenta e oito horas após a dilatação, o segmento aorto-ilíaco dos animais foi ressecado para análise morfológica e imunohistoquímica da camada média de ambas as artérias ilíacas, utilizando-se a artéria ilíaca comum direita como controle. A expressão do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ), da Interleucina 1- $\beta$  (IL1- $\beta$ ) e do antígeno nuclear de proliferação celular (ANPC) foram obtidas através da técnica de reação da Streptavidina/AP, utilizando-se os anticorpos monoclonais específicos. A IL-1 $\beta$  e o ANPC apresentaram expressão significativa na camada média da artéria submetida à angioplastia. A expressão de FNT- $\alpha$  e o aumento da área da túnica média não foram significativos quando comparados com as artérias controle. Os resultados desse estudo sugerem que a camada média da artéria agredida por cateter balão apresenta resposta inflamatória e proliferativa, envolvendo a participação de citocinas (IL-1 $\beta$  e FNT- $\alpha$ ).

### **Características anatômicas da genitália externa no recém-nascido**

**Mestrando: Marília H. C. Ronchetti**  
**Orientador: Prof. Walter José Koff**

A determinação do sexo de uma criança, ao nascimento, é feita após a inspeção da genitália externa, que vai definir se é uma menina, um menino ou indefinido. O conhecimento da anatomia é que nos permite entender a morfologia e as variações anatômicas.

De maio de 1998 a novembro de 1999, foram estudados 1.704 recém-nascidos de diversos hospitais da cidade Caxias do Sul – RS. Os dados foram coletados através de ficha de avaliação e todos os exames foram feitos por um único observador. Nessa ficha de avaliação, foram registrados nome da mãe, hospital, idade materna, idade gestacional, doenças maternas, antecedentes obstétricos, tipo de parto, data de nascimento, sexo, peso, altura, índice de Apgar e Capurro. Para meninos, foi avaliado o pênis (medido sob tração), eixo peniano, tipo e ângulo do meato, tipo de prepúcio, tipo de rafe, escroto e testículos. Para meninas, foi avaliada medidas do

ânus até fúrcula e até clitóris e o aspecto de pequenos lábios, clitóris e hímen. Todos os RNs foram examinados nos 3 primeiros dias de vida. No total, foram examinados 855 meninos e 849 meninas, com idade gestacional média de  $38,4 + 1,4$  semanas. O peso médio foi  $3,151 + 0,446$  g, e o comprimento médio, de  $48,43 + 2,08$  cm. Nos meninos, o pênis foi medido, sob tração, da raiz do púbis até a ponta determinada por palpação, pois todas as crianças foram medidas sem serem circuncisadas. O comprimento médio do pênis foi  $3,36 + 0,44$  cm (IC 95% : 3,33 a 3,39 cm). O eixo em relação ao corpo foi central em 69,9%, desviado para a direita em 11,7%, e para a esquerda em 18,4%. O meato foi visível em 25,6%, estando desviado no sentido anti-horário em 11,3%. Apenas 4,1% desses eram hipospádicos. Quando a glândula era parcialmente visível o prepúcio era considerado curto, e isso ocorreu em 12,2% dos meninos examinados. A rafe era seguida da raiz do pênis até sua ponta e apresentou diversas formas e desvios; em 20,7%, ela apresentava desvio terminal. Os testículos não estavam na bolsa em 1,8%, sendo ausentes bilateralmente em apenas 2 casos.

Nas meninas, a inspeção da genitália mostrou hipertrofia do clitóris em apenas um caso; não foi encontrado nenhum caso de sinéquia de pequenos lábios; duas meninas apresentavam hímen imperfurado e foram submetidas à cirurgia.

As medidas foram realizadas com a criança estando com os joelhos fletidos e as pernas abertas. A medição ânus-fúrcula foi realizada com uma régua rígida, do centro do ânus até comissura posterior da fúrcula vaginal. A medição ânus/clitóris era realizada logo após, com a criança na mesma posição e medindo-se do centro do ânus até a base do clitóris, onde a mucosa termina. A medida AF teve média de  $1,63 \pm 0,25$  cm e a AC teve média de  $3,66 \pm 0,31$  cm. AF/AC foi  $0,445 \pm 0,055$ .

Com base nos resultados, podemos dizer que pênis menor que 2,26 cm deverá ser considerado micropênis e esse poderá ser indicativo de uma insuficiência de testosterona primária ou secundária e de uma deficiência do eixo hipotálamo-hipofisário. Também o índice AF/AC, quando maior do que 0,53, poderá ser indicativo de uma fusão labioescrotal e ser o único sinal de virilização na menina.

Concluímos que o estudo forneceu dados anatômicos para que, diante de um achado anormal frente aos dados, seja realizada uma investigação minuciosa para diagnóstico e tratamento adequados.

### **Expressão imunohistoquímica da proteína bcl-2 em adenocarcinoma de reto primário esporádico**

**Mestrando: Paulo de C. Contu**  
**Orientador: Prof. Luiz Fernando Moreira**  
**Co-orientador: Prof. Pedro Gus**

O carcinoma colorretal é um dos tumores malignos mais comuns no mundo ocidental, sendo a terceira causa de morte por neoplasia nestes continentes. No Brasil, está entre as 6 neoplasias mais freqüentes, ocupando a quinta posição em mortalidade. Foi estimada uma incidência de 13.473 casos novos e 6.725 mortes para o ano 2000. Cerca de 40% dos casos têm origem no reto. Os principais indicadores prognósticos do adenocarcinoma colorretal incluem a diferenciação histológica, profundidade de invasão e ocorrência de metástases. Recentemente, foram realizados diversos estudos em biologia molecular com o objetivo de identificar novos parâmetros prognósticos. Dentre eles, os fatores que regulam o ciclo celular e influenciam no crescimento e mecanismo de apoptose têm demonstrado resultados promissores. O bcl-2 é um gene envolvido no processo de morte celular, inibindo a apoptose em vários sistemas celulares em condições fisiológicas e neoplásicas, mas tem apresentado resultados controversos em relação ao câncer colorretal. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência da expressão imunohistoquímica da proteína bcl-2 e sua relação com as variáveis clínicas e patológicas do adenocarcinoma de reto. Foram estudados 132 casos de pacientes operados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 1988 e 1999 através de reação imunohistoquímica, utilizando anticorpo monoclonal anti-bcl-2 em amostras teciduais fixadas em formalina e armazenadas em parafina. Um total de 32 casos demonstrou expressão imunohistoquímica da proteína bcl-2, determinando a prevalência de 30% na amostra estudada. Não houve associação estatisticamente significativa entre a expressão de bcl-2 e as variáveis idade,

gênero, localização, grau histológico, profundidade de invasão, ocorrência de metástases linfáticas, ocorrência de metástases distantes e estágio de Astler-Coller, embora tenha sido verificada uma tendência de baixa imunorreatividade à proteína bcl-2 entre os tumores disseminados. Foi observada uma forte tendência, embora sem significância estatística, de menor proporção de recidiva ao fim de 5 anos nos casos bcl-2 positivo. Não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação à sobrevida. A análise da expressão tumoral da proteína bcl-2, bem como de outras oncoproteínas, pode ter valor em prever a resposta terapêutica e o prognóstico dos tumores colorretais. Entretanto, a introdução potencial da análise da proteína bcl-2 na prática clínica para o manejo do câncer de reto ainda está por ser compreendida enquanto o problema da sua reprodutibilidade permanecer insolúvel.

### **Avaliação do emprego de microeletrocautério na cirurgia da otite média secretora**

**Mestrando: Túlio Miguel S. Wenzel**  
**Orientador: Prof. Luiz Lavinsky**

Este estudo apresenta os resultados de tratamento em 83 pacientes, com idade entre 2 – 10 anos, que apresentaram otite média secretora, bilateral ou unilateral, acompanhada ou não de hipertrofia de adenóides e cornetos, no Hospital Universitário São Francisco de Paula da Universidade Católica de Pelotas - UCPel, no período de julho de 1997 a julho de 1999.

Os pacientes foram submetidos à microcirurgia otológica com uso do microeletrocautério por rádio-freqüência (modelo Lavinsky - HCPA), uni ou bilateralmente, em ato simultâneo, com presença de adenóides e cornetos hipertróficos quando estes ocorressem.

Na avaliação periódica de 15 dias, 1 mês a 3 meses, observamos 2 pontos. Em primeiro lugar, a cura dos pacientes, que apresentaram membrana e caixa timpânica normais; e, em segundo, a relação com a literatura em trabalhos semelhantes com uso do Laser CO<sub>2</sub>. Relatamos também a incidência em percentuais com identificação das alterações de imagem da membrana timpânica nestes 3 períodos cronológicos e na distribuição conforme cor, sexo

e idade, uni/bilateralidade e simultaneidade na presença das duas afecções relatadas.

Na avaliação final, percebemos 80,5% de cura da nosologia. E na comparação com a literatura existente sobre o uso de Laser CO<sub>2</sub>, os nossos resultados mostraram-se homogêneos. O tempo de oclusão da membrana timpânica foi de 2,73 meses (desvio – padrão = 1,39 meses), normalizando a secreção da caixa timpânica.

### **Estudo anatômico e morfométrico do osso temporal da ovelha com o objetivo da realização de cirurgia experimental e treinamento em cirurgia otológica**

**Mestrando: Valter Alberto A. Seibel**

**Orientador: Prof. Luiz Lavinsky**

Para contribuir com as escassas informações existentes sobre as características morfológicas da orelha da ovelha, realizou-se uma avaliação morfométrica, na qual foram usadas 3 técnicas: por tomografia computadorizada, por desmineralização, seguida de fatiamento e por congelamento para cortes com serrote. Nestas 2 últimas, as peças foram fotografadas com auxílio de um microscópio com um gabarito presente em cada fotografia. Após, com auxílio do programa Auto Cad 14, foram realizadas as mensurações.

Essas medidas foram comparadas às medidas da orelha humana encontráveis na literatura médica e observadas as proporções.

Pôde-se concluir que na orelha externa e média da ovelha as medidas ultrapassam a relação de 2/3 em relação ao tamanho da orelha humana. Na bigorna, a relação cai para 1/4, mas no martelo e no estribo a relação está dentro destes limites de 2/3, com exceção da bigorna. Na orelha interna, esta proporção fica aquém, em torno de 1/3.

### **Análise ultra-estrutural do miocárdio usando cardioplegia St. Thomas com e sem procaína**

**Mestrando: Luiz Henrique Dussin**

**Orientador: Prof. Orlando Carlos B. Wender**

Adequada proteção miocárdica durante cirurgias cardíacas é uma das variáveis responsáveis pela melhora dos resultados cirúrgicos nos últimos anos. Sua composição e

as técnicas de administração têm sido objeto de várias publicações. A solução cardioplégica cristalóide, hipotérmica St. Thomas é uma das soluções com grande aceitação clínica. Com o objetivo de avaliar o benefício da adição de anestésico local – procaína – à solução, desenvolvemos este trabalho para estudo da morfologia celular através da microscopia eletrônica. Foram estudados 18 pacientes submetidos à troca valvular aórtica eletiva, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de outubro de 1999 a julho de 2000. Cada paciente foi distribuído aleatoriamente em 2 grupos: grupo (A) - constituído de oito pacientes, recebendo solução cardioplégica sem procaína; grupo (B) - constituído de 10 pacientes, recebendo solução cardioplégica com procaína. Biópsias miocárdicas foram tomadas em 3 momentos: I – antes da parada isquêmica, II – no final do período isquêmico, e III – minutos após a reperfusão. A avaliação ultra-estrutural, comparando os grupos nos 3 momentos, não demonstrou diferenças significativas, sendo a média dos escores no grupo (A), nos momentos I, II, e III de  $0,1 \pm 0,2$ ;  $0,4 \pm 0,3$  e  $0,4 \pm 0,4$ . No grupo (B)  $0,2 \pm 0,2$ ;  $0,4 \pm 0,3$  e  $0,7 \pm 0,2$ , respectivamente. O retorno espontâneo ao ritmo sinusal, pós despinçamento, ocorreu em 70% dos pacientes no grupo (B) e, em 12,5% no grupo (A), ( $P = 0,024$ ). Conclui-se que as duas soluções testadas protegeram o miocárdio de forma eficaz. Não foi possível demonstrar, ao nível ultraestrutural, a superioridade da solução contendo procaína. Constatou-se que o retorno ao ritmo espontâneo do coração, após o despinçamento aórtico, foi significativamente maior no grupo que utilizou procaína adicionada à solução.

### **Estudo morfométrico do espessamento intimal secundário ao implante de stent metálico em artérias carótidas comuns de suínos**

**Mestrando: Márcio B. Pasa**

**Orientador: Prof. Adamastor Humberto Pereira**

**Co-orientador: Prof. Antônio de P.F. da Silva Filho**

Estudos morfométricos têm demonstrado uma reação crônica na parede arterial caracterizada hiperplasia intimal secundária à

migração e proliferação de células musculares lisas e pela deposição de matriz extracelular após o implante de próteses endoluminais tipo *stent*. O objetivo deste trabalho foi analisar morfometricamente o espessamento intimal presente na parede arterial adjacente ao implante de um *stent*. Foram estudados 14 suínos de raça mista com idade próxima a 12 semanas, com peso médio de 30 kg. Um grupo constituído de 7 animais recebeu o implante de um *stent* autoexpansível tipo “Z”-*stent*, com 3,8 mm de diâmetro, confeccionado em aço inoxidável, na artéria carótida comum direita, sob dissecação direta do vaso. O grupo controle, composto de outros 7 animais, sofreu manipulação arterial, com o sistema introdutor, sem o implante do *stent*. As artérias carótidas comuns contralaterais dos 2 grupos foram utilizadas como controle normal. A metodologia do estudo consistiu da análise morfométrica de amostras de tecido arterial obtidas de um segmento medindo 0,3 cm junto ao segmento distal do *stent*, 4 semanas após o implante, e de amostras arteriais de mesmas dimensões oriundas das carótidas lesadas, no grupo controle, e das carótidas contralaterais normais dos 2 grupos. Foi realizado o monitoramento hematimétrico e do perfil lipídico para controle da viscosidade sanguínea e da hipercolesterolemia. Os resultados deste estudo demonstraram um maior espessamento intimal no grupo submetido ao implante de *stent*. As áreas lúminais e da camada média não apresentaram alterações significativas entre os 2 grupos. A análise dos grupos com as suas respectivas artérias carótidas contralaterais normais não lesadas demonstraram alterações significativas nas mensurações da área intimal e do lúmen arterial, permanecendo invariável a área da camada média. Com o presente estudo, foi possível concluir-se que o implante do *stent*, em uma artéria normal de suínos, promove, após 4 semanas, um espessamento intimal na artéria adjacente ao *stent* maior que aquele secundário à simples manipulação do vaso com o sistema introdutor.

### **Tratamento simultâneo da pseudoartrose diafisária ou supracondileana do fêmur e da rigidez do joelho**

**Mestrando: Roberto P. Ruthner**

**Orientador: Prof. Luís Fernando Moreira**

As fraturas da diáfise e da região

supracondileana do fêmur são uma importante fonte de morbidade e mortalidade nos pacientes com lesões da extremidade inferior causadas, normalmente, por traumas de grande intensidade.

A pseudoartrose e a rigidez articular do joelho podem ocorrer como complicações do trauma ou do tratamento dessas fraturas. Individualmente, constituem-se em complicações severas, e quando associadas o quadro se torna extremamente dramático e incapacitante. Entretanto, de um modo geral, os trabalhos na literatura concentram suas atenções no tratamento da pseudoartrose, deixando em segundo plano o equacionamento e o restabelecimento da mobilidade articular do joelho. Na tentativa de solucionar esses problemas, desenvolveu-se neste serviço (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) uma sistemática de tratamento simultâneo dessas complicações, como forma de promover a consolidação da pseudoartrose e o restabelecimento concomitante da amplitude do movimento articular do joelho.

Assim sendo, o objetivo desse trabalho foi o de determinar os resultados cirúrgicos obtidos com a abordagem simultânea (quadricepsplastia, decorticação osteoperiosteal e colocação de enxerto ósseo autólogo), avaliando-se a consolidação da pseudoartrose e o grau de amplitude do movimento do joelho obtido no pós-operatório.

Foram assim operados, consecutivamente, 12 pacientes portadores de pseudoartrose da região diafisária ou supracondileana do fêmur associada com rigidez articular do joelho. A média (desvio padrão-DP) de idade foi de 30 (15) anos, variando de 22 a 65 anos (seis homens, seis mulheres). O tempo médio (DP) desde o trauma inicial até o momento da cirurgia proposta foi de 16 (6) meses (10 a 32 meses). A amplitude média (DP) de movimento articular pré-operatória foi de 10 (9), enquanto que no pós-operatório foi de 112 (13) graus. Todos os pacientes apresentaram consolidação do foco de pseudoartrose e obtiveram significativo aumento na amplitude do movimento articular do joelho rígido ( $t$  de Student = 31;  $P < 0,0001$ ). Nenhum óbito ou complicação grave ocorreu nesta série. O grupo de pacientes operados com menos de 16 meses de evolução entre o trauma inicial e a cirurgia proposta obteve uma amplitude de movimento média maior do que aqueles com 16 ou mais meses de evolução; 120 (9) vs. 104 (11), respectivamente ( $t$  de Student =

2,71;  $P = 0,02$ ).

Assim, o presente estudo demonstrou que os resultados obtidos com o tratamento simultâneo são excelentes, atingindo a consolidação óssea em todos os pacientes operados, obtendo um ganho significativo na amplitude de movimento em relação ao pré-operatório. Além disso, a amplitude de movimento articular no pós-operatório foi, significativamente, maior nos casos operados com menor tempo de evolução.

### **Estudo morfométrico do espessamento intimal secundário ao implante de stent metálico em artérias carótidas comuns de suínos**

**Mestrando: Márcio B. Pasa**

**Orientador: Prof. Adamastor Humberto Pereira**

**Co-orientador: Prof. Antônio de Pádua F. da Silva Filho**

Estudos morfométricos têm demonstrado uma reação crônica na parede arterial caracterizada hiperplasia intimal secundária à migração e proliferação de células musculares lisas e pela deposição de matriz extracelular após o implante de próteses endoluminais tipo stent. O objetivo deste trabalho foi analisar morfometricamente o espessamento intimal presente na parede arterial adjacente ao implante de um stent. Foram estudados 14 suínos de raça mista com idade próxima a 12 semanas, com peso médio de 30 kg. Um grupo constituído de 7 animais recebeu o implante de um stent autoexpansível tipo "Z"-stent, com 3,8 mm de diâmetro, confeccionado em aço inoxidável, na artéria carótida comum direita, sob dissecação direta do vaso. O grupo controle, composto de outros 7 animais, sofreu manipulação arterial, com o sistema introdutor, sem o implante do stent. As artérias carótidas comuns contralaterais dos dois grupos foram utilizadas como controle normal. A metodologia do estudo consistiu da análise morfométrica de amostras de tecido arterial obtidas de um segmento medindo 0,3 cm junto ao segmento distal do stent, 4 semanas após o implante, e de amostras arteriais de mesmas dimensões oriundas das carótidas lesadas, no grupo controle, e das carótidas contralaterais normais dos dois grupos. Foi realizado o monitoramento hematimétrico e do perfil lipídico para controle da viscosidade sanguínea e

da hipercolesterolemia. Os resultados deste estudo demonstraram um maior espessamento intimal no grupo submetido ao implante de stent. As áreas luminais e da camada média não apresentaram alterações significativas entre os dois grupos. A análise dos grupos com as suas respectivas artérias carótidas contralaterais normais não lesadas demonstraram alterações significativas nas mensurações da área intimal e do lúmen arterial, permanecendo invariável a área da camada média. Com o presente estudo, foi possível concluir-se que o implante do stent, em uma artéria normal de suínos, promove, após 4 semanas, um espessamento intimal na artéria adjacente ao stent maior que aquele secundário a simples manipulação do vaso com o sistema introdutor.

### **Tratamento simultâneo da pseudoartrose diafisária ou supracondileana do fêmur e da rigidez do joelho**

**Mestrando: Roberto P. Ruthner**

**Orientador: Prof. Luís Fernando Moreira**

As fraturas da diáfise e da região supracondileana do fêmur são uma importante fonte de morbidade e mortalidade nos pacientes com lesões da extremidade inferior causadas, normalmente, por traumas de grande intensidade.

A pseudoartrose e a rigidez articular do joelho podem ocorrer como complicações do trauma ou do tratamento dessas fraturas. Individualmente, constituem-se em complicações severas e, quando associadas, o quadro se torna extremamente dramático e incapacitante. Entretanto, de um modo geral, os trabalhos na literatura concentram suas atenções no tratamento da pseudoartrose, deixando, em segundo plano, o equacionamento e o restabelecimento da mobilidade articular do joelho. Na tentativa de solucionar esses problemas, desenvolveu-se neste serviço (HCPA) uma sistemática de tratamento simultâneo dessas complicações, como forma de promover a consolidação da pseudoartrose e o restabelecimento concomitante da amplitude do movimento articular do joelho.

Assim sendo, o objetivo desse trabalho foi o de determinar os resultados cirúrgicos obtidos com a abordagem simultânea (quadricepsplastia,

decorticação osteoperiosteal e colocação de enxerto ósseo autólogo), avaliando-se a consolidação da pseudoartrose e o grau de amplitude do movimento do joelho obtido no pós-operatório.

Foram assim operados, consecutivamente, 12 pacientes portadores de pseudoartrose da região diafisária ou supracondileana do fêmur associada com rigidez articular do joelho. A média (desvio padrão-DR) de idade foi de 30 (15) anos, variando de 22 a 65 anos (seis homens, seis mulheres). O tempo médio (DR) desde o trauma inicial até o momento da cirurgia proposta foi de 16 (6) meses (10 a 32 meses). A amplitude média (DR) de movimento articular pré-operatória foi de 10 (9), enquanto que no pós-operatório foi de 112 (13) graus. Todos os pacientes apresentaram consolidação do foco de pseudoartrose e obtiveram significativo aumento

na amplitude do movimento articular do joelho rígido ( $t$  de Student = 31;  $P < 0,0001$ ).

Nenhum óbito ou complicação grave ocorreu nesta série. O grupo de pacientes operados com menos de 16 meses de evolução, entre o trauma inicial e a cirurgia proposta, obteve uma amplitude de movimento média maior do que aqueles com 16 ou mais meses de evolução; 120 (9) vs. 104 (11), respectivamente ( $t$  de Student = 2,71;  $R = 0,02$ ).

Assim, o presente estudo demonstrou que os resultados obtidos com o tratamento simultâneo são excelentes, atingindo a consolidação óssea em todos os pacientes operados, obtendo um ganho significativo na amplitude de movimento em relação ao pré-operatório. A amplitude de movimento articular no pós-operatório foi, significativamente, maior nos casos operados com menor tempo de evolução.

## **Normas para publicação**

A Revista HCPA publica trabalhos na área biomédica. Os artigos enviados para avaliação pelo Conselho Editorial poderão ser submetidos em português, inglês ou espanhol. Todos os artigos serão avaliados pelo Conselho Editorial, com base no parecer de dois revisores.

Informações sobre submissão de artigos e cópias das normas para publicação podem ser solicitadas ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação no seguinte endereço: Revista HCPA, Grupo de Pesquisa e Pós Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil ou na Internet: [www.hcpa.ufrgs.br/revista](http://www.hcpa.ufrgs.br/revista).

### **Tipos de Colaboração**

**Editoriais.** Esta seção inclui o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

**Artigos originais.** São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 20 laudas.

**Comunicações.** Descrevem trabalhos observacionais ou experimentais em andamento, ou seja, os dados apresentados não são conclusivos. As comunicações

não devem exceder 15 laudas.

**Artigos especiais.** Esses artigos serão solicitados pelo Conselho Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício profissional. Também serão considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da Revista. Os artigos especiais não devem ter mais de 25 laudas.

**Relatos de casos.** Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder

três laudas, conter até duas ilustrações e ter menos de 15 referências bem selecionadas, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

**Sessões Anátomo-Clínicas.** Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de sessões anátomo-clínicas previamente apresentadas no HCPA.

**Cartas ao Editor.** Correspondência dirigida ao Editor sobre artigos previamente publicados ou sobre temas de interesse relacionados à linha editorial da Revista. Não devem exceder duas laudas.

### **Instruções para os autores**

A Revista HCPA adota o estilo Vancouver para publicação de artigos (conforme Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão disponíveis no Grupo de Pesquisa

e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, detalhes sobre o estilo Vancouver são descritos mais adiante.

### **Submissão dos trabalhos**

Os autores deverão submeter quatro cópias da colaboração, juntamente com uma carta de apresentação do artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo, na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A Revista aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol. Disquetes serão solicitados em caso de aceitação dos artigos. Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

Revista HCPA  
Grupo de Pesquisa e Pós  
Graduação  
Hospital de Clínicas de Porto  
Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
CEP 90035-003  
Porto Alegre, RS, Brasil  
Todos os artigos serão avaliados

por pelo menos dois revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas. Quando um artigo for aceito para publicação o Conselho Editorial requisitará aos autores o envio de uma cópia em disquete (3½ polegadas) da versão final do artigo em Word. O texto em versão eletrônica deverá ser digitado sem formatação (sem estilos), alinhado à esquerda e sem separação de sílabas. O disquete deve ser identificado com data, nome e telefone do autor responsável e título abreviado do artigo.

### **Direitos autorais**

Os autores cederão à Revista HCPA os direitos autorais das colaborações aceitas para publicação. Os autores poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações desde que indiquem claramente a Revista como o local da publicação original.

Uma cláusula prevendo a cessão dos direitos está incluída na Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que deverá ser assinada por todos os autores e enviada juntamente com as quatro cópias da colaboração submetidas para avaliação pelo Conselho Editorial.

### **Página de rosto**

As colaborações submetidas à Revista HCPA devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações: TÍTULO da colaboração, em português e em inglês (ou em

espanhol e em inglês). NOME completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem. Até CINCO unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar termos conforme os tópicos listados pelo Index Medicus (MeSH - Medical Subject Headings). ENDEREÇO completo, telefone e correio eletrônico (se disponível) do autor responsável pela correspondência.

### **Resumo**

Os artigos originais e as comunicações devem conter obrigatoriamente um resumo estruturado, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor uma descrição exata do conteúdo do artigo. Os artigos de revisão e outras colaborações deverão apresentar resumos descritivos dos conteúdos abordados, de até 200 palavras, com tradução para o inglês.

### **Corpo do artigo**

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões). A introdução deve incluir o objetivo do trabalho, sua importância, a revisão da literatura pertinente e o desenvolvimento do assunto. A seção de Materiais e Métodos deve descrever as técnicas, estatísticas e outras formas de análise empregadas, de forma que seja possível a outros autores a



repetição do experimento descrito.

Os Resultados devem apresentar simplesmente, sem avaliações, os dados obtidos a partir dos experimentos descritos em Materiais e Métodos.

Na Discussão, os autores comentarão os resultados e sua relação com dados da literatura revisada e delinearão suas conclusões (a não ser em artigos em que as conclusões são apresentadas separadamente). Os aspectos novos e originais apresentados pelo artigo devem ser enfatizados. Os dados apresentados em sessões anteriores, como Introdução ou Resultados, não devem ser repetidos em detalhe na Discussão.

#### **Agradecimentos**

Uma nota de agradecimentos deve ser incluída no final do texto sempre que relevante, por exemplo, no caso de financiamento por alguma instituição específica. Pessoas que contribuíram para a pesquisa e para o artigo, mas cuja contribuição não justifica inclusão na lista de autores, devem ser mencionadas nesta seção.

#### **Referências bibliográficas**

As referências bibliográficas devem ser usadas para identificar a fonte de conceitos, métodos e técnicas derivadas de pesquisas, estudos ou experiências anteriores já publicadas; para embasar fatos

e opiniões expressadas pelos autores; e para servir como guia para os leitores interessados em conhecer mais sobre pontos específicos descritos no artigo. As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto.

Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre parênteses: "Vários autores (1, 4, 7) observaram...". As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na seqüência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparecem pela primeira vez. A seguir serão exemplificados os formatos para os diversos tipos de citação.

#### **Artigos de periódicos**

##### **Artigo padrão**

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3. Se o artigo tiver mais de seis autores, apenas os seis primeiros nomes serão listados, seguidos de "et al.":  
Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

##### **Organização como autor do artigo**

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

#### **Artigos sem autor**

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

#### **Volume com suplemento**

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

#### **Número com suplemento**

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

#### **Cartas ou outros tipos especiais de artigos**

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996;347:1337.

#### **Livros e outras monografias**

##### **Autor pessoal**

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

##### **Editor ou compiladores como autor**

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

##### **Capítulo 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.

### **Anais de congresso**

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

### **Artigo apresentado em congresso**

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.

### **Tese ou dissertação**

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

### **Outros tipos de materiais**

#### **Artigos de jornal**

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

#### **Audiovisuais**

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassete]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

### **Artigos ou livros no prelo**

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. No prelo 1996.

#### **Material eletrônico**

#### **Artigo de periódico em formato eletrônico**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [série online] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5]; 1(1):[24 telas]. Disponível de: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

#### **Monografia eletrônica**

CDI, clinical dermatology illustrated [monografia em CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

#### **Tabelas e quadros**

As tabelas e quadros devem ser datilografados em folhas separadas e numerados consecutivamente com números arábicos (tabela 1, tabela 2, quadro 1, etc.). Todas as tabelas e quadros devem ser referidos no texto. Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

#### **Figuras e gráficos**

Devem ser apresentados, em folhas separadas, com suas legendas, em desenho a nanquim, impressão a laser de computador, ou em fotografias que permitam boa reprodução gráfica. As figuras e gráficos devem ser referidos no texto e numerados

consecutivamente com números arábicos (figura 1, figura 2, etc.).

#### **Abreviaturas**

O uso de abreviaturas deve ser mínimo, porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no texto. Em tabelas e figuras, todas as abreviaturas devem ser definidas na legenda. O título e o resumo não devem conter abreviaturas.

#### **Experiências com seres humanos e animais**

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da Revista HCPA devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: Declaration of Helsinki; e Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23).

Além destes documentos internacionais, deverão ser seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e as resoluções normativas sobre pesquisa do HCPA.

A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7.

## **LISTA DE ITENS PARA CONFERÊNCIA**

Leia com cuidado as Normas para Publicação antes de completar a lista. Esta lista deve ser anexada ao artigo original e à versão revisada.

Nome do autor que recebe correspondência:

Data:

Telefone:

Fax/email:

### **PÁGINA DE ROSTO**

- Título da colaboração;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a que pertencem;
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico do autor que recebe as correspondências.

### **CORPO DO ARTIGO**

- Resumos em português e inglês;
- Unitermos em português e inglês;
- Tabelas numeradas com números arábicos. Todas as abreviaturas foram explicadas em notas no final das tabelas e indicadas por letras sobrescritas.
- Figuras numeradas com números arábicos.
- O texto inclui todas as

divisões principais: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

- Nenhuma abreviatura está sendo utilizada no título.
- No texto, termos abreviados são escritos por extenso na primeira vez em que aparecem, seguidos da abreviatura entre parênteses. As mesmas abreviaturas são usadas consistentemente em todo o texto, tabelas e figuras.
- Pacientes são identificados por números, não por iniciais.

### **REFERÊNCIAS**

- A lista de referências começa em uma página separada. Todas as citações são indicadas no texto em números arábicos, na ordem em que aparecem, entre parênteses.
- As referências foram conferidas e formatadas

cuidadosamente. Os títulos de periódicos foram abreviados conforme o Index Medicus.

- O nome de todos os autores foi listado em cada uma das referências. Quando há mais de seis autores, os seis primeiros nomes foram citados, seguidos de *et al.*

### **FORMATO GERAL**

- O manuscrito está datilografado em espaço duplo, em folhas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm.
- Quatro cópias do texto, tabelas e figuras estão sendo enviadas à *Revista HCPA*.
- Esta lista foi preenchida, assinada por todos os autores e será enviada juntamente com as quatro cópias do texto e uma carta de apresentação dirigida ao Editor.

---

## DIREITOS AUTORAIS

Ao assinar este formulário, os autores estarão cedendo os direitos autorais do artigo para a *Revista HCPA*. A republicação ou publicação resumida deste artigo é permitida desde que a *Revista* seja citada, em nota de rodapé, como fonte original de publicação. No espaço abaixo, o nome de todos os autores deve constar de forma legível. Cada autor deverá assinar e datar este formulário.

A quarterly journal published by Hospital de Clínicas de Porto Alegre since 1981.

## **Guidelines for Manuscript Submission**

Revista HCPA publishes works in the biomedical area. Manuscripts submitted for evaluation by the Editorial Board are accepted in Portuguese, English, or Spanish. All manuscripts will be evaluated by the Editorial Board, based on reviews by two referees.

Information regarding submission and copies of the Guidelines for Manuscript Submission can be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil, or from the Internet ([www.hcpa.ufrgs.br/revista](http://www.hcpa.ufrgs.br/revista)).

### **Contents of the Journal**

**Editorial.** This section includes the Editor's comments regarding the contents of each issue, as well as the opinion of invited contributors regarding current topics or articles published in Revista.

**Original articles.** These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 20 pages.

**Communications.** Reports of preliminary results derived from ongoing observational or experimental research can be submitted to this section. Manuscripts should not be longer than 15 pages.

**Special articles.** These will be requested by the Editorial Board from invited contributors. Special articles cover current topics or topics of permanent interest, including health policies, teaching,

research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal opinion of recognized professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 25 pages.

**Case studies.** These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than three pages, with a maximum of two illustrations and 15 references. Case studies are not a review of literature.

**Grand Rounds.** This section will bring a selection of relevant topics previously presented in Grand Rounds at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Letters to the Editor.** Letters regarding previously published papers or topics of interest. Not to exceed two pages.

### **Preparation of Manuscripts**

Manuscripts submitted to Revista HCPA should follow the Vancouver style (see *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). The Vancouver Group uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals can also be obtained at the Graduate and Research Group (GPPG) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Relevant details regarding this style are described in this guidelines.

### **Submission**

Authors will send four copies of the manuscript along with a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions. Experimental papers will only be considered if authors include a copy of the written approval by the Ethics Committee of the institution in which the study was carried out. Manuscripts should be typed double-spaced, with 1 in (2.5 cm) margins, on A4 (21 x 29.7 cm) paper. All pages must be numbered, beginning with the face page. If possible, authors

should use Arial size 11 font. Articles can be submitted in Portuguese, English, or Spanish. Diskettes will only be requested from authors whose articles are accepted for publication. Collaborations should be mailed to:

Revista HCPA  
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
Largo Eduardo Zaccaro Faraco  
CEP 90035-003 Porto Alegre, RS,  
Brazil

All articles will be reviewed by two referees. Articles sent back to the authors for additions will be re-evaluated by the Editorial Board prior to acceptance. After acceptance, the Editorial Board will request an electronic copy of the article. This should be sent in a 3½ inch diskette. Text should be typed in Word for Windows, minimally formatted, aligned at left, without word separation. Diskettes should be labeled with date, name and telephone number of the corresponding author and abbreviated title.

#### **Copyright**

The copyright of articles published in Revista HCPA will be held by the journal. A copy of the checklist, signed by all authors, must be attached to all submissions. Authors can use the same results in collaborations submitted to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published

in whole or in part and states the primary reference.

#### **Face page**

Manuscripts submitted to Revista HCPA must include a face page with the following information: TITLE; FULL name of all authors with credentials and institution of affiliation; Up to FIVE key words in english and portuguese; the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used. Complete ADDRESS, telephone number, and email (if available) of the corresponding author.

#### **Abstract**

Original articles and communications must include a structured abstract, i.e., the abstract should describe objectives, methods, results, and conclusions, thus enabling readers to determine the relevance of the content of the article. Special articles and other collaborations must include descriptive abstracts of up to 200 words. Abstracts must be submitted in English and Portuguese.

#### **Body of the article**

Original articles and communications must be organized according the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. The introduction must state the objectives of the study being described and its importance; also, a review of relevant literature and

the development of the topic must be presented in the Introduction. In Materials and Methods, authors should describe in detail procedures, statistics, and other forms of analysis employed, so as to allow duplication of the experiment being described by other authors.

Results must present, without comments, the data obtained following the experiments described in Materials and Methods.

In the Discussion, authors will comment on the results and the relationship with data from the review of literature. Conclusions will be described in this section (unless authors include a separate Conclusions section). New and original aspects presented in the article should be emphasized. Data presented in previous sections such as Introduction and Results should not be repeated exhaustively in the Discussion.

#### **Acknowledgments**

These should be included at the end of the manuscript if relevant, e.g., to acknowledge financial support. Persons who have contributed intellectually to the work but whose contributions do not justify authorship should be named in this section.

#### **References**

References should be included to identify the source of concepts, methods, and technical procedures previously described and published; to base facts and opinions; and to guide readers interested in learning more about specific points mentioned in the

article.

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Inside the text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted...." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. Examples of different types of references are shown below:

### **Articles in journal**

#### **Standard journal article**

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

If the article has more than six authors, the first six names should be cited followed by "et al.":  
Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organization as author:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

#### **No author given**

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

#### **Volume with supplement**

Shen HM, Zhang QF. Risk

assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

#### **Issue with supplement**

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

#### **Letters and other special articles**

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996;347:1337.

### **Books and other monographs**

#### **Personal author(s)**

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

#### **Editor(s), compiler(s) as author(s)**

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

#### **Chapter in a book**

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.

#### **Conference proceedings**

Kimura J, Shibasaki H, editors. *Recent advances in clinical neurophysiology*. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan.

Amsterdam: Elsevier; 1996.

#### **Conference paper**

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.

#### **Dissertation**

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

#### **Other published materials**

#### **Newspaper article**

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

#### **Audiovisual material**

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

#### **Forthcoming publications**

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

#### **Electronic material**

#### **Journal article in electronic format**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online]

1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

#### **Monograph in electronic format**

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

#### **Tables**

Tables should be typed on separate pages and numbered consecutively using Arabic numerals (table 1, table 2, etc.). All tables must be mentioned in the text. Abbreviations should be explained in footnotes at the end of the table. For footnotes, use

superscript letters.

#### **Figures**

Should be submitted with their legends on separate pages.

Figures should be professionally drawn or printed on a laser printer. All figures must be cited in the text and numbered consecutively using Arabic numerals (figure 1, figure 2, etc.).

#### **Abbreviations**

Abbreviations should be avoided.

However, if used, they should be introduced in parentheses immediately after the term they stand for, when it appears in the text for the first time. The title and the abstract should not contain abbreviations. In tables and figures, all abbreviations should be

defined in footnotes or in the legend.

#### **Human and animal experiments**

Authors should follow the Declaration of Helsinki and the Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23). The editors have the right not to accept papers if the principles described in these documents are not respected.

Compilation of these guidelines was based on: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.



## **REVISTA HCPA**

### **CHECKLIST**

Please read the guidelines for manuscript submission before completing this list. Attach the completed list to the original manuscript and to the revised version.

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

#### **FACE PAGE**

- Title of the article;
- Full names of all authors, with credentials and institutional affiliation
- Full address, telephone and email of corresponding author.

#### **BODY OF THE ARTICLE**

- Abstract and key-words in English and Portuguese;
- Tables are numbered with Arabic numerals. All abbreviations have been explained in notes at the end on the table and indicated with superscript letters.
- Figures are numbered with Arabic numerals.

- The text is organized according to the IMRAD style.
- There are no abbreviations in the title or summary.
- In the text, terms to be abbreviated are written out the first time they appear, followed by abbreviation in parentheses. The same abbreviations are used consistently throughout the article, and in the tables and figures.

- Patients are identified by numbers, not by initials.

#### **REFERENCES**

- The reference list starts on a separate page. All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance.

- References were checked and carefully formatted. Titles of journals were abbreviated according to the Index Medicus.
- The names of all authors were listed in each reference. When there are more than six authors, the six first names have been listed, followed by *et al.*

#### **GENERAL FORMAT**

- The manuscript is typed double-spaced on A4 (21 x 29.7 cm) pages with 2.5 cm margins.
- Four copies of the text, tables and figures are being sent to *Revista HCPA*.
- This list was completed and signed by all authors, and will be included with the copies of the manuscript and a covering letter addressed to the Editor.

---

## COPYRIGHT

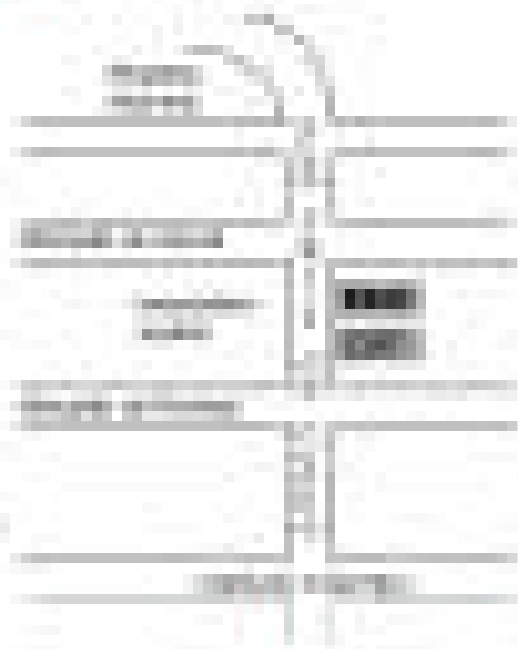
When signing this form authors will be transferring copyrights to *Revista HCPA*. Authors are allowed to resubmit or submit a condensed version of this same article to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published previously and states the primary reference. Below, please write the names of all authors. Each author must sign and date this form.

# ECO

## SERVIÇO DE RADIOLOGIA E ECOGRAFIA DR. PORTO ALBERTO LTON

- RADIOLOGIA GERAL
- ECOGRAFIA
- ECO-DOPPLER A CORES
- ARTÉRIAS E VEÍAS
- ECOGASTROENTEROLOGIA
- ULTRASSONOGRAFIA
- INSERIMENTOS PARA DRENAGEM
- BIÓPSIAS ULTRASSONOGRAFICAS

(Ltda. Porto Alegre - Pernambuco)



Implantação em: Santa Helena - CEP 54.000 - Pernambuco - PE

Fone/Fax: (81) 3331-1000 - (81) 3331-1001 - (81) 3331-1002 - (81) 3331-1003

Site: [www.eco.com.br](http://www.eco.com.br)

# Deixe o Real fazer parte da sua vida.

**Abra você também sua conta:  
0800 770 2001.**

O banco da sua vida.

[www.bancoreal.com.br](http://www.bancoreal.com.br)



Consulte a versão completa  
da *Revista HCPA* na Internet

[www.hcpa.ufrgs.br](http://www.hcpa.ufrgs.br)