



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 34 • Setembro 2015

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia



SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA

Revista Portuguesa de Cirurgia

II Série • n.º 34 • Setembro 2015

Editor Chefe

JORGE PENEDO
Centro Hospitalar de Lisboa Central

Editor Científico

CARLOS COSTA ALMEIDA
Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

Editores Associados

ANTÓNIO GOUVEIA
Centro Hospitalar de S. João

BEATRIZ COSTA
Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

NUNO BORGES
Centro Hospitalar de Lisboa Central

Editores Eméritos

JOSÉ MANUEL SCHIAPPA
Hospital CUF Infante Santo

VITOR RIBEIRO
Hospital Privado da Boa Nova,
Matosinhos

Conselho Científico

ANTÓNIO MARQUES DA COSTA – Hospital de S. José, Lisboa
A. ARAÚJO TEIXEIRA – Instituto Piaget, Hospital de S. João, Porto
EDUARDO BARROSO – Centro Hospitalar de Lisboa Central
F. CASTRO E SOUSA – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
FERNANDO JOSÉ OLIVEIRA – Centro Hosp. e Universitário de Coimbra
FRANCISCO OLIVEIRA MARTINS – Centro Hospitalar de Lisboa Central
HENRIQUE BICHA CASTELO – Centro Hospitalar de Lisboa Norte
JOÃO GÍRIA – Hospital Garcia de Orta, Almada
JOÃO PATRÍCIO – Hospital da Universidade de Coimbra
JORGE GIRÃO – Hospital dos Capuchos, Lisboa
JORGE MACIEL – Centro Hospitalar de Gaia e Espinho – Presidente da
Sociedade Portuguesa de Cirurgia
JORGE SANTOS BESSA – Hospital de Egas Moniz, Lisboa
JÚLIO LEITE – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
JOSÉ GUIMARÃES DOS SANTOS – Instituto de Oncologia do Porto
JOSÉ LUÍS RAMOS DIAS – Hospital CUF Descobertas, Lisboa
JOSÉ M. MENDES DE ALMEIDA – Hospital CUF Descobertas, Lisboa
NUNO ABECASIS – Instituto Português de Oncologia de Lisboa –
Secretário Geral da SPC
PEDRO MONIZ PEREIRA – Hospital Garcia de Orta, Almada
RODRIGO COSTA E SILVA – CHLO – Hospital Egas Moniz

Editores Internacionais

Abe Fingerhut – França
Alessandro Gronchi – Itália
Angelita Habr Gama – Brasil
Bijan Ghavami – Suíça
Cavit Avci – Turquia
Edmond Estour – França
Florentino Cardoso – Brasil
Guy Bernard Cadière – Bélgica
Henri Bismuth – França
Irinel Popescu – Roménia
Joaquim Gama Rodrigues – Brasil
Juan Santiago Azagra – Luxemburgo
Mario Morino – Itália
Masatochi Makuuchi – Japão
Mauricio Lynn – EUA
Michael Sugrue – Irlanda
Miroslav Milicevic – Rép. Sérvia
Miroslav Ryska – Rép. Checa
Mohamed Abdel Wahab – Egípto
Nagy Habib – Reino Unido
Rainer Engemann – Alemanha
Robrecht Van Hee – Bélgica
Samuel Shuchleib – México
Sandro Rizoli – Canadá
Selman Uranues – Áustria

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA

Edição e Propriedade

Sociedade Portuguesa de Cirurgia
Rua Xavier Cordeiro, 30 – 1000-296 Lisboa
Tels.: 218 479 225/6, Fax: 218 479 227
secretariado.revista@spcir.com

Redacção e Publicidade

SPC
Depósito Legal 255701/07
ISSN 1646-6918 (print)
ISSN 2183-1165 (electronic)

Composição

Sociedade Portuguesa de Cirurgia
secretariado.revista@spcir.com

Contents

PORTUGUESE SOCIETY OF SURGERY (SPC) PAGE	5
António José da Silva Bernardes	
EDITORS PAGE	
<i>Peer review of scientific articles I</i>	7
Jorge Penedo	
EDITORIAL THEME	
<i>Authors, editors and reviewers</i>	9
Carlos Costa Almeida	
ORIGINAL PAPERS	
<i>Mutant p53 can support decision making in the treatment of gastric cancer</i>	13
Caldeira Fradique, Guedes da Silva, Luísa Quaresma, Gualdino Silva, Alexandra Pupo, Mário Oliveira, Lúgia Costa, Jorge Esteves, Mateus Marques, Gonçalo Fernandez, Fernanda Cabrita, Filomena Pina	
<i>Impact of the early nutritional support on hospital morbidity and mortality in patients undergoing resection for gastric adenocarcinoma</i>	27
Elisa A. Ruivo, Francisco Q. Fazeres, Jesus Ventura, Eduardo Vasconcelos, Helena Terleira, Manuel Veiga, Alberto J. Midões	
CLINICAL CASES	
<i>A pseudotumoral presentation of pancreatic tuberculosis</i>	37
Diana Teixeira, Ricardo Moreira, Jorge Magalhães, Manuel Ferreira, Carlos Alpoim, Pinto Correia	
<i>Ectopic pancreas: a less common presentation</i>	43
J. Marques, J. Castro, H. Oliveira	
<i>Duodenal obstruction caused by Ladd's bands</i>	49
Helena Devesa, Bárbara Lima, Aires Martins, Manuel Ferreira, Eduardo Vasconcelos, Rui Torres, Alberto Midões	



Índice

PÁGINA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA (SPC)	5
António José da Silva Bernardes	
PÁGINA DOS EDITORES	
<i>A revisão por pares de artigos científicos I.</i>	7
Jorge Penedo	
EDITORIAL TEMÁTICO	
<i>Autores, editores e revisores</i>	9
Carlos Costa Almeida	
ARTIGOS ORIGINAIS	
<i>A oncoproteína mutante p53 como factor de apoio à decisão terapêutica no carcinoma gástrico</i>	13
Caldeira Fradique, Guedes da Silva, Luísa Quaresma, Gualdino Silva, Alexandra Pupo, Mário Oliveira, Lúcia Costa, Jorge Esteves, Mateus Marques, Gonçalo Fernandez, Fernanda Cabrita, Filomena Pina	
<i>Impacto do suporte nutricional precoce na morbimortalidade em doentes submetidos a cirurgia de ressecção por adenocarcinoma gástrico.</i>	27
Elisa A. Ruivo, Francisco Q. Fazeres, Jesus Ventura, Eduardo Vasconcelos, Helena Terleira, Manuel Veiga, Alberto J. Midões	
CASOS CLÍNICOS	
<i>Apresentação pseudotumoral de tuberculose pancreática</i>	37
Diana Teixeira, Ricardo Moreira, Jorge Magalhães, Manuel Ferreira, Carlos Alpoim, Pinto Correia	
<i>Pâncreas ectópico: forma rara de apresentação</i>	43
J. Marques, J. Castro, H. Oliveira	
<i>Obstrução intestinal alta por Bandas de Ladd</i>	49
Helena Devesa, Bárbara Lima, Aires Martins, Manuel Ferreira, Eduardo Vasconcelos, Rui Torres, Alberto Midões	



Indexações da Revista Portuguesa de Cirurgia



Journals for Free



Index Copernicus



Página da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

António José da Silva Bernardes
Vice-Presidente da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Anatomia e Cirurgia

A Direção atual comprometeu-se no seu programa a “...dar acrescida atenção aos que se encontram em fase de formação”, para cumprir um dos objetivos fundamentais da Sociedade Portuguesa de Cirurgia: o “desenvolvimento de atividades educacionais”, preferencialmente em articulação com o Colégio de Especialidade de Cirurgia Geral da Ordem dos Médicos. A Sociedade pretende ser parceiro ativo na construção de um programa formativo para os internos da especialidade e na definição de exigências mínimas.

Por isso manteve e incentivou os seus cursos de Coloproctologia, ATLS e DSTC, já amplamente reconhecidos e credenciados. Mas a vontade e a necessidade em oferecer e diversificar outras mais ações de formação da sua responsabilidade direta, levou a Direção a idealizar outros tipos de cursos teórico-práticos e práticos. Assim a Sociedade tem vindo a trabalhar para propor um programa de formação para o internato de cirurgia geral, a ser implementado a curto prazo, com o acordo do Colégio de Especialidade de Cirurgia Geral da Ordem dos Médicos. Estas ações seriam classificadas em níveis distintos de recomendação, sem prejuízo dos patrocínios que continuará a conceder a Cursos e a Congressos organizados por outras entidades de valor científico reconhecido.

Neste contexto foi decidido criar Cursos práticos de dissecação em cadáver para estudo da Anatomia e treino de técnica cirúrgica. Na verdade é universalmente aceite que a Anatomia é crucial para toda a prática médica, em especial para a Cirurgia. Nunca é demais destacar que o conhecimento inadequado da Morfologia e das suas variações tem originado erros e complicações per e pós-operatórios e litígios médico-legais muito sérios. Não podemos nunca esquecer que ao pronunciarmos a expressão “Anatomia normal” estamos a referir apenas à sua variação mais frequente, dado que o normal é a variação. Aliás cerca de 10% da má prática clínica é atribuída ao desconhecimento das variantes anatómicas. E quando a esta certeza se junta a variabilidade imposta pela patologia, o desafio colocado ao cirurgião pode ser tremendo! Senão lembremo-nos de que sob o ponto de vista anatómico não há dois pedículos hepáticos exatamente iguais, nem duas regiões inguinofemorais, nem duas glândulas tiróides, etc., tal como não há seres humanos com duas faces rigorosamente iguais.

O conhecimento anatómico acompanha e apoia o progresso de todas as Disciplinas e Especialidades e o desenvolvimento de técnicas novas, como é o caso da cirurgia celioscópica e da transplantação, que obriga a visitar a Anatomia frequentemente e a enaltecer as suas vantagens e virtudes. Por isso a aprendizagem, o visitar ou o atualizar dos conhecimentos anatómicos tem de ser para toda a vida profissional.



A dissecação no cadáver é uma ferramenta indispensável para estudar e saber Anatomia. Segundo Older é “o processo mais poderoso de apresentar e aprender Anatomia como base dinâmica para resolver problemas”. Infelizmente pratica-se cada vez menos dissecação em várias Escolas porque os dadores e/ou os recursos económicos são escassos, ou os docentes são em número insuficiente e alguns pouco motivados. Cultivam em alternativa um ensino teórico baseado nos livros e/ou computadores mas que “nunca poderá substituir a dissecação que proporciona experiência intelectual, educacional e emotiva”.

É um método essencial tanto para o conhecimento morfológico das diversas estruturas anatómicas como para a compreensão a três dimensões da topografia das várias regiões. Além disso é um processo ativo de aquisição de conhecimentos (atua, discute, constrói), muito mais eficiente do que a aquisição passiva (ler, ouvir, observar). Permite sentir a textura dos tecidos e dos órgãos, oferecendo a possibilidade única de adquirir e treinar competências manuais. Os estudantes e os licenciados têm a percepção e concordam com todas as vantagens enunciadas. Os internos de especialidades cirúrgicas que procuram aprimorar o seu treino e destreza manual enaltecem os benefícios da dissecação no cadáver. O mesmo defendem os especialistas dedicados, sensatos e respeitadores dos valores éticos e humanos que treinam novas técnicas no cadáver antes de as praticarem no doente.

A Sociedade sempre deu o patrocínio científico a eventos pautados pelo treino de dissecação e de técnica cirúrgica, que só pecam por insuficientes em número. Não por falta de entusiasmo, vontade e disponibilidade mútua de cirurgiões formadores e alunos mas por causa da tradição social e religiosa, limitante do número de dadores disponíveis. Na verdade esses Cursos práticos, necessariamente com número limitado de participantes esgotam sempre. Surge agora “uma janela de oportunidade” com o recurso a peças de cadáveres doados a uma fundação americana. É por isso que a Direção pôde incluir no seu programa de formação para internos, um Curso de Anatomia e técnica cirúrgica da região cervical, para efetuar: tireoidectomia, linfadenectomia e parotidectomia. Seguramente outros se seguirão guiados pelo espírito do “aprender a fazer” baseado nas características e relações anatómicas precisas, na dissecação com respeito pelos tecidos (o mais anatómica possível) e na execução correta da técnica cirúrgica.

Correspondência:

ANTÓNIO BERNARDES

e-mail: antoniojbernardes@gmail.com



Editorial

Jorge Penedo

Editor Chefe da Revista Portuguesa de Cirurgia

A revisão por pares de artigos científicos I

Peer review of scientific articles I

A credibilidade de uma revista científica depende em grande parte do processo de revisão. A qualidade e rapidez da revisão são pois temas essenciais para o sucesso de uma revista e constituem-se como uma das principais preocupações de qualquer corpo editorial.

Uma boa revisão implica experiência, disponibilidade e trabalho. Implica que o revisor aceite um trabalho que na esmagadora maioria dos casos é realizada voluntariamente e sem qualquer recompensa pecuniária. Uma boa revisão pode acarretar várias horas de trabalho e muita pesquisa pelo que a disponibilidade para o fazer deve ser atempadamente avaliada..

A demanda por bons revisores é um dos temas mais recorrentes em todas as reuniões que juntam editores científicos a nível nacional e internacional.

Importa pois fazer algumas reflexões sobre o “Ser Revisor” e em especial o ser revisor da Revista Portuguesa de Cirurgia.

Em primeiro lugar há que relevar que ao escolher um cirurgião como revisor está-se a reconhecer-lhe uma especial capacitação científica e técnica. A escolha como revisor é pois uma distinção profissional que deve ser reconhecida e relevada curricularmente.

Ao revisor vários são as recomendações que importa eles conhecerem:

- O convite para rever um artigo não é uma obrigação é um pedido. Importa pois o convidado decidir rapidamente se tem ou não condições para rever um artigo. Condições que se prendem com quatro ordens principais de motivos:
 - se quer ser revisor;
 - se existe algum conflito de interesses;



- se tem disponibilidade temporal para o fazer;
- se se sente habilitado na área em que é solicitado.

No caso de conflitos de interesse importa referir que nem sempre os mesmos podem ser impeditivos de se constituir como revisor. Se um revisor considerar que existe um conflito de interesses pode sempre questionar o Editor Chefe que decidirá acerca do mesmo e das incompatibilidades que pode gerar ou não.

Se considera que não tem uma ou mais destas condições deve de imediato comunicar ao Editor que declina o convite. Importa realçar que quanto mais rápida for a resposta do revisor mais rápido se consegue avançar com o processo de revisão.

Caso aceite ser revisor importa ter em consideração quatro factores essenciais:

- cumprir com o prazo estipulado para a revisão (para a RPC é de 30 dias úteis);
- avaliar corretamente o artigo;
- elaborar uma revisão de forma didática que permita aos autores melhorar o seu texto;
- concluir de forma clara se o artigo deve ser aceite ou não e justificar a opção.

Estas quatro premissas são essenciais no processo de revisão e como tal do processo de toda uma revista. O papel dos revisores no sucesso de qualquer revista é determinante e fundamental.

Há ainda que referir que o processo de revisão é um processo duplamente cego no que respeita à confidencialidade. Nem os autores sabem quem são os revisores nem os revisores sabem quem são os autores. Tal facto é essencial para manter uma total independência de avaliação enquanto condição ética para uma publicação independente.

No próximo número continuaremos a falar deste tema e abordaremos questões concretas do processo de revisão.

Correspondência:

JORGE PENEDO

e-mail: editorchefe@spcir.com



Jorge Penedo

Editorial Temático

Carlos Costa Almeida

Editor Científico da Revista Portuguesa de Cirurgia

Autores, editores e revisores

Authors, editors and reviewers

Digo frequentemente aos estudantes e aos jovens internos: “Se quiserem ficar conhecidos para a posteridade têm de escrever. Só houve um que não escreveu nada e dois mil anos depois ainda se fala dele, mas esse teve quatro que escreveram por ele!”. Percebem de imediato que me refiro a Jesus Cristo e aos evangelistas, e que o que hoje sabemos do que ele fez e disse foi descrito por estes. E mais, que o que ele disse e fez é o que foi escrito por eles.

Todo o conhecimento gerado e transmitido por alguns assenta no trabalho de muitos outros, dos que escreveram o que fizeram, o que viram, o que conseguiram ou não conseguiram. É uma enorme cadeia, uma rede de conhecimento que vem das profundezas do passado e nos empurra hoje para o futuro. E para ela podemos todos contribuir, escrevendo a nossa experiência, o nosso estudo, o nosso trabalho. “Palavras leva-as o vento”, ficam as retidas no papel.

A medicina é uma actividade que exige uma constante actualização, em que não basta aprender bem o mister e depois ir praticando-o ao longo da vida, acumulando a experiência do dia a dia. A sua base não mudou, a natureza humana manteve-se, a semiologia clínica também, mas os meios de diagnóstico e de terapêutica evoluem de modo estimulante, acompanhando também descobertas muito relevantes do foro fisiopatológico e etiopatogénico.

É fundamental para um médico ler. E para ele ler é preciso alguém escrever, e é dos que escrevem que os outros se vão alimentando. O conhecimento escrito pode ser transmitido no espaço e no tempo, pode ser apreendido logo na altura ou revisitado muito depois, tendo contribuído não raramente para o progresso verificado dezenas ou centenas de anos mais tarde.

É claro que para muitos é mais fácil falar, apresentar trabalhos apenas oralmente, sem dar a quem ouve a possibilidade de pensar no que foi dito, de o rever, e apreciar, de nele encontrar eventualmente pontos fracos ou incongruências ou dele tirar todo o sumo que contem. Para escrever é necessário ordenar bem o pensamento,



verificar cuidadosamente o que se escreve, como se escreve, porque fica lá e não se pode apagar: é a nossa verdade, somos nós. E há ainda que vencer a dificuldade da escrita, esse instrumento extraordinário que encerra em sinais gráficos o que falamos e o que pensamos, e o dá a conhecer aos outros, de perto e de longe, agora ou no futuro.

O manuseio da língua escrita implica conhecê-la bem, e isso significa ler. Por isso o médico, ao pretender escrever sobre o seu trabalho, tem de ler muito, e não só de medicina. Só depois deverá vir a possibilidade de redigir, transmitindo o que considerar importante. Se tiver uma ideia, ou um assunto, que considere válido, há que primeiro estruturá-lo mentalmente, depois transferi-lo para o papel, explanando-o com princípio, meio e fim, comunicando-o aos leitores em linguagem cientificamente adequada, de modo claro e compreensível. É correctamente do ponto de vista linguístico. Um artigo científico não deve ser escrito numa forma literária rebuscada, mas tem obrigatoriamente de ser bem escrito; não é uma peça literária, mas nada impede que seja uma boa prosa que, por isso, se leia com prazer.

Apesar da responsabilidade do que é escrito ser dos autores, os editores duma revista científica têm de se preocupar com que os trabalhos publicados atinjam uma qualidade mínima, e se enquadrem no espírito da publicação, de modo a que ela constitua um todo contínuo, com partes diferentes mas relacionadas entre si, proporcionando consistentemente uma leitura homogénea sobre o seu tema fundamental. É um trabalho que, como se compreende, não é fácil, e cujo resultado está, naturalmente, muito dependente do afluxo de artigos, do seu número, tipo e qualidade. A obrigação da publicação periódica é sempre uma pressão sobre os editores, tendo que se compor cada número sem compromisso significativo da qualidade.

Os trabalhos recebidos e considerados à partida adequados são sujeitos a uma revisão por pares, de modo a aquilatar-se, independentemente do corpo editorial, da sua qualidade intrínseca, quer científica quer literária, e do seu interesse para a comunidade médica. Os revisores ignoram quem são os autores, e devem ser escolhidos entre colegas de reconhecido mérito, sobretudo com trabalhos publicados, dentro e fora do país, e que se mostrem capazes de rever trabalhos científicos. É um trabalho altamente meritório, que distingue a quem ele é pedido, mas a experiência tem mostrado que pode nem sempre ser feito da melhor maneira.

Se a metodologia usada no trabalho for adequada e as conclusões tiradas resultarem delas, não há que concordar ou discordar, nem comparar com outros resultados doutros trabalhos ou opiniões do próprio revisor (às vezes nem publicadas em lado nenhum), a não ser eventualmente fazendo sugestões para melhorar a discussão; se estiver escrito de modo correcto do ponto de vista linguístico, não há que mudar o texto – cada um tem a sua forma de escrever, que deve ser preservada, embora o texto possa ser melhorado aqui e ali, sem alteração do espírito ou do estilo. Por outro lado, é muito curto dizer apenas que o assunto é interessante, ou que deve ou não deve ser publicado: a revisão deve ter um componente didáctico também, na medida do possível e do necessário, pelo que deve ser entregue a quem a assuma nessas condições. E o faça adequadamente, para se poder transmitir o resultado aos autores de modo a que estes o aceitem e até o agradeçam.

O facto de as revisões nem sempre correrem bem (às vezes total e radicalmente antagónicas, ou insuficientes, ou invocando razões que para outros não colhem) leva à necessidade do cuidado permanente e activo dos editores nessa matéria, tendo o editor científico de não poucas vezes compor do modo coerente possível as respostas aos autores. Destas situações resulta alguma da eventual demora na resposta editorial, mas não tanto como do atraso



na realização das revisões por muitos dos revisores consultados, e das alterações conseqüentemente a fazer pelos autores – como se estes não tivessem interesse em ver os seus trabalhos publicados!

Em suma, é preciso ler para aprender, e para todos lerem é fundamental que alguns escrevam. Se os editores são os responsáveis por uma revista, e os revisores têm nela um papel muito importante, ao reconhecerem a qualidade dos trabalhos ou a sua falta e sobretudo contribuírem para a aumentar, os autores são fundamentais. Sem eles não há publicações científicas. E autores podemos ser todos, expondo as nossas experiências e o nosso conhecimento, dando-os a ler a outros e lendo o que eles tiverem para dizer. É por essa troca que se vai aprendendo e ensinando, e é dela que vai nascendo o progresso. E, quem sabe, pode ser que alguns de nós fiquem por isso conhecidos para a posteridade...

Correspondência:

CARLOS COSTA ALMEIDA

e-mail: c.m.costa.almeida@gmail.com



GLÂNDULA TIROÍDE

ANATOMIA, CLÍNICA E TÉCNICA CIRÚRGICA

CURSO TEÓRICO - PRÁTICO

24 e 25 de Maio de 2016

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Faculdade de Medicina de Coimbra

PRESIDENTE

Fernando José Oliveira

ORGANIZAÇÃO

António Bernardes

PARTICIPAÇÃO

André Oliva; António Pinho; Armando Medeiros; Catarina Melo; Cristina Ribeiro; Beatriz Costa; Fernando Manata; Fernando Melo; Francisco Carrilho; João Almeida; Liliana Coutinho; Lina Carvalho; Luís Silveira; Maria João Martins; Mário Sérgio; Miguel Melo; Mónica Martins

Dia 24 de Maio

08:00 - INSTITUTO DE ANATOMIA NORMAL:

Anatomia cirúrgica. Vídeos.

Dissecção em peças de cadáver (com músculos pré-tiroideus, nervos laríngeos superior e recorrente, glândulas paratiroideias e estruturas vasculares).

15:00 - SERVIÇO DE CIRURGIA B DOS CHUC:

Sessões teóricas: Cirurgia, Endocrinologia e Anatomia Patológica.

Dia 25 de Maio

08:00 - BLOCO OPERATÓRIO CENTRAL:

Ajuda em intervenções cirúrgicas.

15:00 - SERVIÇO DE CIRURGIA B DOS CHUC:

Sessões teóricas: Cirurgia, Endocrinologia e Anatomia Patológica.

17:00 - AVALIAÇÃO FINAL

SERVIÇO DE CIRURGIA B

(Dir.: Prof. Doutor Fernando J. Oliveira)

INSTITUTO DE ANATOMIA NORMAL

(Dir.: Prof. Doutor António Miguéis)

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL E CIÊNCIAS FORENSES, ip

(Delegação do Centro, Dir.: Dr. João Pinheiro)

Patrocínio: SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA e SOCIEDADE ANATÓMICA PORTUGUESA

Secretariado e Inscrições

Ana Paula Almeida

Carmo Roque

cextcir2@huc.min-saude.pt

Colaboração

Síndia Alves

Joaquim Alexandre

Apoio e Inscrições



A oncoproteína mutante p53 como factor de apoio à decisão terapêutica no carcinoma gástrico

Mutant p53 can support decision making in the treatment of gastric cancer

*Caldeira Fradique¹, Guedes da Silva², Luísa Quaresma², Gualdino Silva³,
Alexandra Pupo⁴, Mário Oliveira⁵, Lígia Costa⁶, Jorge Esteves⁷, Mateus Marques⁸,
Gonçalo Fernandez⁹, Fernanda Cabrita¹⁰, Filomena Pina¹¹*

¹ Chefe de Serviço de Cirurgia do CHLC; Professor Associado de Cirurgia da FCML.

² Assistente Graduado de Cirurgia do CHLC; Professor Associado de Cirurgia da FCML.

³ Assistente Graduado de Cirurgia do CHLC.

⁴ Assistente Hospitalar de Cirurgia do CHLC; Assistente Convidada de Cirurgia da FCML.

⁵ Chefe de Serviço de Anatomia Patológica do CHLC; Assistente Convidado de Anatomia Patológica da FCML.

⁶ Assistente Graduada de Oncologia do CHLC.

⁷ Assistente Graduado de Gastreenterologia do CHLC.

⁸ Chefe de Serviço de Imagiologia do CHLC. Professor Associado de Imagiologia da FCML.

⁹ Assistente Hospitalar de Radio-oncologia do IPOFG (Lisboa).

¹⁰ Chefe de Serviço de Anatomia Patológica do CHLC.

¹¹ Assistente Graduada de Radio-oncologia do CHLN.

Unidade Funcional de Patologia Esofago-Gástrica do Centro Hospitalar de Lisboa Central

RESUMO

Introdução – O carcinoma gástrico constitui a terceira causa oncológica de morte em Portugal. A metastização ganglionar, em particular a relação entre o número de gânglios ressecados e o número de gânglios metastizados, constitui o mais importante factor de prognóstico independente no carcinoma gástrico. A metastização das cadeias ganglionares distais assume um significado prognóstico pejorativo e condiciona as opções terapêuticas cirúrgicas e não cirúrgicas. Assim, na programação da terapêutica, torna-se importante encontrar marcadores da metastização ganglionar em geral e, em particular, da metastização das cadeias ganglionares distais. A proteína p53, produto do gene supressor tumoral TP53, funciona normalmente como um travão à replicação do ADN, como supressor da angiogénese e como factor desencadeante da apoptose. As mutações do gene TP53 constituem uma das alterações moleculares mais frequentes no carcinoma gástrico, levando à formação da proteína mutante p53. A sobre-expressão de p53 tem sido considerada factor de mau prognóstico e associada à metastização ganglionar. **Objectivos** – O presente estudo procura determinar a relação entre a expressão de p53 e a metastização das cadeias ganglionares distais. **Material e Métodos** – Foram estudados 50 doentes com carcinoma gástrico submetidos a cirurgia radical de intenção curativa, com linfadenectomia alargada. Foram estudados 1786 gânglios ressecados. Este número representa uma média de 35,7 gânglios ressecados por doente, uma das maiores a nível internacional. Correlacionou-se a expressão de p53 com a localização, dimensão, tipo histológico, invasão em profundidade, número de gânglios metastizados, metastização das cadeias ganglionares distais e estádio TNM. **Resultados** – Em todos os parâmetros estudados, a proteína mutante p53 relacionou-se com indicadores de mau prognóstico. Em particular, demonstrou relação com significado estatístico ($p = 0.019$) com a



metastização das cadeias ganglionares distais, ou seja, cadeias da segunda estação ganglionar ou mais distais. **Conclusão** – A proteína mutante p53 é um bom indicador de prognóstico no adenocarcinoma gástrico. Ao identificar os tumores em risco de metastização das cadeias ganglionares distais é um elemento de apoio à decisão terapêutica, em particular no que respeita à extensão da linfadenectomia e à terapêutica neo-adjuvante e adjuvante.

Palavras chave: *Carcinoma gástrico; p53; Metastização ganglionar; Linfadenectomia alargada.*

ABSTRACT

Introduction – Gastric cancer is now the third leading cause of death by cancer in Portugal. Nodal metastases are the most important factor of prognosis in gastric cancer. Metastases in distal nodal stations mean bad prognosis and bring more difficulties in the treatment of the tumor. So it is important to have a marker of nodal status before operating. Mutations on the gene *TP53* are the most frequent molecular alterations in gastric cancer, and generates mutant p53, with loss of function. Over-expression of mutant p53 is generally considered as a bad prognosis factor, associated with nodal metastases. **Objective** – In this study we intend to identify the relationship between the expression of p53 and several prognosis factors, namely the metastases in distal nodes. Pre-operative knowledge of this metastases can influence the options in treatment. **Patients and Methods** – In the evaluation of 50 patients, were studied 1786 nodes, with a rate of 35,7 nodes resected per patient. **Results** – Over-expression of mutant p53 as a relation with several markers of bad prognosis. Namely, the expression of p53 showed a relation highly significant with metastases in distal nodes ($p=0.019$), meaning metastases in the second nodal station or over. **Conclusion** – In this series, mutant p53 is a marker of prognosis in gastric cancer. Patients whose tumors express mutant p53 should be considered for extended lymphadenectomy to get curative surgery. They must also be considered in what respects to peri-operative treatment.

Key words: *Gastric carcinoma; p53; Nodal metastases; Extended lymphadenectomy.*

INTRODUÇÃO

De acordo com os últimos dados disponíveis (IARC/GLOBOCAN- dados referentes a 2012), o carcinoma gástrico sofreu uma redução de incidência e passou a ser o quinto tumor mais frequente a nível mundial ^(1;2;3;7), depois do pulmão, da mama, do colo-rectal e da próstata. É agora a terceira causa de morte por doença oncológica, com 723 000 casos, depois do pulmão com 1 590 000, muito próximo do fígado com 745 000, e à frente do colo-rectal com 694 000. Atinge uma dimensão significativa em Portugal, com a mais elevada taxa de incidência e mortalidade da Europa Ocidental, sendo predominante no sexo masculino. Em Portugal é igualmente a terceira causa de morte, com 2 285 casos por 100 000 habitantes, depois do colon+recto com 3797 casos e do pulmão+traqueia+brônquios, com 3441. Na Europa é a quinta causa de morte por cancro.

Quanto ao grupo etário, a incidência do cancro do estômago sobe abruptamente a partir dos 65 anos. Apenas menos que 10% dos doentes têm menos de 45 anos.

Na União Europeia, a incidência média é de 21,3 para os homens e 10,4 para as mulheres; quanto à mortalidade, é de 15,6 para os homens e 7,7 para as mulheres, ou seja, cerca de metade dos valores verificados em Portugal.

Em termos comparativos, na Coreia a incidência é de 70 para os homens e 25,7 para as mulheres. No Japão a incidência é 69,2 para os homens e 28,6 para as mulheres. No Brasil é o 2º tumor como causa de mortalidade ⁽⁴⁾. No Reino Unido é o sexto tumor mais prevalente ⁽⁵⁾. Nos Estados Unidos representa o 13º tumor em termos de prevalência e é o 10º como causa de morte ⁽⁶⁾.

Apesar de a incidência e a mortalidade por carcinoma gástrico terem sofrido uma progressiva diminuição nas últimas décadas, o cancro do estômago continua a ser um problema grave a nível mundial, mantendo-se como a terceira causa de morte por doença oncológica ⁽⁷⁾.

O prognóstico do cancro gástrico mantém-se grave. Apesar de se verificarem avanços nas terapêuticas não cirúrgicas, a cirurgia radical com linfadenectomia



alargada mantém-se a base do tratamento. A extensão da linfadenectomia foi alvo de consenso publicado na Revista Portuguesa de Cirurgia em Março de 2014 ⁽¹¹⁶⁾, envolvendo o conceito tradicional de linfadenectomia D2, alargada a algumas cadeias que tradicionalmente se consideravam D3. No entanto verifica-se no pós-operatório que alguns doentes não teriam necessitado de linfadenectomia alargada. O mesmo consenso definiu que os doentes com metastização ganglionar significativa devem fazer quimioterapia peri-operatória. Por estes motivos a caracterização pré-operatória do estado ganglionar assume progressiva importância. Conjugada com a identificação intra-operatória do gânglio sentinela, em fase de investigação, pode contribuir para a selecção de doentes candidatos a abordagens menos agressivas.

O grau de metastização ganglionar e a relação entre os gânglios ressecados e os gânglios invadidos constituem o mais importante factor prognóstico independente no carcinoma gástrico ^(8; 9; 10). A metastização das cadeias ganglionares distais assume um significado prognóstico pejorativo. O seu conhecimento pré-operatório poderá influenciar as opções terapêuticas, cirúrgicas e não cirúrgicas.

Assim, na programação da terapêutica, torna-se importante encontrar marcadores da metastização ganglionar em geral e, em particular, da metastização das cadeias ganglionares distais. Consideram-se como metástases ganglionares distais as que se verificam na segunda estação ganglionar ou mais distais.

O produto do gene supressor tumoral *TP53* (proteína p53) funciona normalmente como um travão à replicação do ADN, como supressor da angiogénese e como factor desencadeante da apoptose ⁽¹¹⁾.

Em tecidos normais a p53 funciona como guardião do genoma, induzindo a apoptose em situações de lesão do ADN. Quando há inactivação do gene (por mutação ou perda), as células com ADN alterado não morrem e continuam a replicar-se ⁽¹²⁾. Nesta situação há também activação da angiogénese ^(13;14).

A mutação do gene *TP53* é mais frequente nos doentes idosos ⁽¹⁵⁾ e pode ocorrer no síndrome de Li-Fraumeni, com cancro gástrico familiar hereditário,

de tipo intestinal ou difuso, em indivíduos jovens ⁽¹⁶⁾.

Para Jang BG et al ⁽¹⁷⁾ a mutação do gene *TP53* é um fenómeno precoce na carcinogénese gástrica que ocorre na gastrite induzida pelo Hp, enquanto Busutill et al ⁽¹⁸⁾ defendem que a mutação de *TP53* só ocorre na fase tardia da carcinogénese.

A proteína CagA (cytotoxin-associated gene A) do *H.Pylori* promove a degradação da p53 nativa e da sua capacidade para induzir apoptose ^(19; 20; 21; 22; 23). Para Chang et al ⁽²⁴⁾ e Lan et al ⁽²⁵⁾ a acção de *Helicobacter pylori* na carcinogénese gástrica poderia ser explicada através da indução de mutações no gene *TP53*, provocadas pela produção de óxido nítrico na reacção inflamatória da infecção e que, segundo Zhang et al ⁽²⁶⁾, facilita a formação de nitrosaminas. No entanto, para Shun et al ⁽²⁷⁾ e para Wu et al ⁽²⁸⁾, a frequência das alterações da p53 não se relaciona com a infecção por Hp.

As mutações do gene *TP53* constituem uma das alterações moleculares mais frequentes no carcinoma gástrico, manifestando-se em cerca de 60% dos casos ^(29; 30), sendo raras nos tumores diplóides ⁽³¹⁾.

Em presença de mutação do gene, a proteína mutada forma complexos inactivantes com a proteína nativa e esta situação pode ser avaliada por imunocitoquímica que revela sobre-expressão de p53 ^(32; 33). A determinação pode ser feita no pré-operatório em pequenos fragmentos, como amostras de biópsias.

A acumulação e estabilização da p53 que se manifesta na sobre-expressão corresponde a mutação do gene *TP53* em 75% dos casos. Nos restantes casos não há evidência de mutação do gene, pelo que a acumulação se deve a outros mecanismos ⁽³⁴⁾.

O aumento de expressão de p53 foi observado na metaplasia intestinal e na displasia, isto é, em fases iniciais da oncogénese gástrica de tipo intestinal ^(35; 36; 37; 38). Também no Esófago de Barrett, mesmo a displasia de baixo grau, envolve risco de malignização quando apresenta expressão de p53 ^(39; 40).

Contudo, no estudo realizado por Raniti et al ⁽⁴¹⁾, referente a 100 doentes, não foi identificado qualquer caso de metaplasia intestinal ou displasia com expressão de p53.



Nimura et al ⁽⁴²⁾ observaram também expressão de p53 na mucosa dos doentes com úlcera gástrica tratados durante mais de quatro anos com inibidores da secreção.

No entanto, Takeno ⁽⁴³⁾ considera que a expressão da p53 não tem significado nas fases precoces da doença.

Lin et al ⁽⁴⁴⁾ constataram que não tem relação positiva com a instabilidade de microssatélites.

Nos casos de carcinoma gástrico associado a Virus Epstein-Barr (cerca de 10% do total), não é detectável a expressão da p53 ^(45; 46).

Conde et al ⁽⁴⁷⁾ não encontraram relação entre a perda da p53 e a localização do tumor ou o tipo histológico, ao contrário de Azarhoush et al ⁽⁴⁸⁾, que consideram que as alterações de p53 se correlacionam com a localização, sendo mais frequentes nos tumores proximais.

A administração de ibuprofen pode estimular a apoptose mediada pela p53 ⁽⁴⁹⁾.

O estudo de Oliveira et al ⁽⁵⁰⁾ demonstrou que é importante no despiste do cancro gástrico familiar, quer isoladamente, quer em associação com outros marcadores.

A expressão de p53 é um factor de prognóstico independente no cancro gástrico familiar, com agravamento do prognóstico ^(51; 52).

O estudo nos polipos gástricos revelou a expressão de p53 em cerca de um terço dos casos, dos quais apenas uma pequena fracção malignizou. Sakurai et al ^(53; 54) sugerem que a p53 tem uma acção menos importante na malignização dos polipos gástricos do que nos polipos do colon e que a sequência adenoma-carcinoma no estômago tem um mecanismo diferente do verificado no colon.

Nogueira et al ⁽⁵⁵⁾ detectaram a sua presença em 6 de 14 polipos adenomatosos (42,8%), dois dos quais com focos de adenocarcinoma.

Kolodziejczyk et al ⁽⁵⁶⁾ verificaram que a malignização dos polipos se acompanha de aumento da expressão de p53.

Carneiro et al ⁽⁵⁷⁾ verificaram que numa situação de polipose gástrica familiar, com alta incidência de

carcinoma gástrico de tipo difuso, pode não se detectar expressão de p53. É de salientar, no entanto, que nesta situação se tratava de polipos hiperplásicos.

As alterações na p53 podem ter efeito imunestimulante e levar à formação de anticorpos (p53ab). A detecção de anticorpos circulantes anti-p53 tem sido apontada como indicador de mau prognóstico ^(58; 59; 60; 61). Foi possível detectar a mutação no sangue circulante em 36,4% dos doentes com cancro gástrico ⁽⁶²⁾. Como, de acordo com Nakajima et al ⁽⁶³⁾, os níveis de anticorpos circulantes anti-p53 se correlacionam com a metastização ganglionar, Wu et al ⁽⁶⁴⁾ e Lazar D et al ⁽⁶⁵⁾ consideram que a sua determinação pré-operatória poderia ser um indicador da necessidade de praticar linfadenectomia. Estas conclusões são, no entanto, contrariadas pelo estudo japonês de 170 doentes por Tang et al ⁽⁶⁶⁾, o qual não revelou qualquer valor prognóstico para a expressão de p53. Mais recentemente a meta-análise realizada por Wei K et al ⁽⁶⁷⁾ confirmou que a expressão de p53 é um indicador de mau prognóstico.

As anomalias do gene *TP53* estão mais frequentemente associadas com o carcinoma gástrico de tipo intestinal, bem diferenciado, de grandes dimensões, em doentes idosos do sexo masculino, como demonstraram Lin et al ⁽⁶⁸⁾. A sobre-expressão associa-se com a progressão tumoral antes que atinja os estadios mais avançados ⁽⁶⁹⁾, mas a expressão torna-se mais positiva nesses estadios ^(70; 71). Li GC et al ⁽⁷²⁾ demonstraram que a expressão de p53 e CA72.4 se relacionam com a recidiva tumoral. A mutação tem sido igualmente considerada como factor associado à agressividade tumoral ^(73; 74; 75) e à sobrevivência dos doentes, tanto no Ocidente ⁽⁷⁶⁾ como no Oriente ⁽⁷⁷⁾. Na experiência de alguns autores ^(78; 79) a expressão aumentada de p53 é marcador de mau prognóstico sobretudo nos tumores de tipo difuso.

Nos doentes com tumores em estadio avançado, a expressão imunocitoquímica de p53 correlaciona-se com a categoria pN do sistema de classificação japonês ⁽⁸⁰⁾.

Em numerosas publicações, o estudo da p53 tem sido proposto como factor de prognóstico em relação



à existência de metastização ganglionar (81; 82; 83; 84; 85; 86; 87; 88). Na Coreia, foi demonstrado por Kim et al (89) que o risco de metastização ganglionar é maior nos tumores com expressão de p53, mesmo com dimensão inferior a 5cm.

Ji F et al (90) demonstraram relação da p53 com a metastização ganglionar e com o estadio TNM.

Radovanovic D et al (91) demonstraram relação com a metastização ganglionar e com a invasão vascular.

Enquanto as mutações significariam risco aumentado de metastização, a acumulação de p53 sem mutações, que ocorre num terço dos tumores, corresponderia, segundo Shiao et al (92), a uma reacção de defesa e, como tal, a um menor risco de disseminação.

Quando consideramos o “early gastric cancer”, a expressão de p53 é maior nos tumores planos ou deprimidos do que nos elevados (93).

O estudo japonês de Pan et al (94), envolvendo 1 196 doentes com “early gastric cancer” demonstrou que, mesmo nestes tumores, os níveis elevados de expressão da p53 indicam risco de metastização ganglionar e, segundo estes autores japoneses, da necessidade de linfadenectomia radical. Pode igualmente ser um indicador de risco de recidiva (95). No entanto, o estudo igualmente japonês de Kanai et al (96), referente a 75 doentes, revelou que, no caso do carcinoma precoce, não há relação entre a p53 e a metastização ganglionar.

No entanto, nenhum dos estudos referidos atrás discrimina se considera as cadeias proximais ou distais.

Takeji et al (97) e Takeno et al (98) apontaram para o valor prognóstico da p53 no que respeita à sobrevivência dos doentes com tumores em estadio IV. Nestes doentes, Kunisaki et al (99) consideram que a linfadenectomia para-aórtica está indicada apenas quando a expressão da p53 for igual ou menor que 50%. No entanto, o valor da linfadenectomia para-aórtica foi posteriormente posto em causa por Sasako et al (100).

Seruca et al (101) evidenciaram que quando o tumor primário é negativo para a p53, as metástases ganglionares mantêm essa característica e Takeji et al (102) demonstraram que as metástases de tumores com

expressão de p53 mantêm habitualmente a expressão do marcador.

No entanto, o estudo de 242 doentes realizado na Finlândia por Victorzon et al (103) contraria os estudos referidos atrás, sugerindo que a sobre-expressão de p53 não tem valor prognóstico. Igual noção foi suportada pelo estudo de 418 doentes na Alemanha por Gabbert et al (104).

De acordo com vários estudos, a avaliação das alterações da p53 poderá ser utilizada para prever a resposta à quimioterapia adjuvante, visto que nos casos com expressão de p53 se verificou menor resposta à quimioterapia do que nos tumores negativos para p53 (105; 106; 107; 108; 109; 110). A terapêutica genética dirigida à p53 poderá constituir uma nova abordagem terapêutica do carcinoma gástrico (111).

Pode também ser utilizada para prever a resposta à quimioterapia neo-adjuvante, nos doentes com tumores metastizados, quer no que respeita à avaliação das mutações, quer à sobre-expressão da proteína. Poderão assim ser detectados os cerca de 40% de doentes com tumores irrisecáveis que poderão ser “convertidos” em casos cirúrgicos, com aumento da sobrevivência (112; 113).

Mas Sirak I et al (114) não encontraram relação entre a expressão de p53 e a resposta à radioquimioterapia neo-adjuvante.

O valor prognóstico da expressão de p53 na população portuguesa foi igualmente demonstrado por Sousa et al (115). Estes autores verificaram que a expressão de p53 se associa a um comportamento biológico mais agressivo, à invasão venosa, à metastização ganglionar, à menor sobrevivência dos doentes e à expressão aumentada de c-erb-B2.

OBJECTIVOS

- Estudar prospectivamente uma série de doentes com carcinoma gástrico submetidos a um protocolo cirúrgico previamente definido.
- Analisar a relação entre as características clínicas e anatomo-patológicas e a expressão de p53.



– Compreender a importância da mutação da proteína p53 nos mecanismos biopatológicos da metastização ganglionar do cancro gástrico, em particular na metastização das cadeias ganglionares distais.

– Caracterizar a série relativamente às características clínicas e anatomo-patológicas.

– Analisar na mesma série a expressão imunocitoquímica de marcadores moleculares relacionáveis com o comportamento do carcinoma gástrico: Ki-67, p53, caderina-E e c-erb-B2.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 50 doentes com adenocarcinoma gástrico, submetidos a cirurgia radical com linfadenectomia alargada D2 ou D2-D3 (ou D2 incompleta, nos casos de “early cancer”) no Serviço de Cirurgia 1 do H. S. José – CHLC, com a seguinte distribuição.

QUADRO 1 – Caracterização pré-operatória. N=50

Sexo masculino	30 (60%)
Sexo feminino	20 (40%)
Idade mínima	38
Idade máxima	88
Idade média	63
Terço proximal (fundo + cárdia – vertente gástrica)	12 (24%)
Terço médio (corpo)	16 (32%)
Terço distal (antro)	21 (42%)
Coto gástrico	1(2%)
Tipo intestinal de Lauren	25 (50%)
Tipo difuso ou misto de Lauren	25 (50%)

Foi tomado em consideração o estadio e a localização do tumor, bem como o tipo histológico, para decidir da extensão da gastrectomia.

Foi feita a colheita das cadeias ganglionares, que foram enviadas em separado para estudo histológico, de acordo com a metodologia japonesa.

Antecedendo a dissecação cirúrgica, foi feita a colheita de líquido intraperitoneal para citologia.

c) Elementos de avaliação pós-operatória

Localização

Dimensão

Classificação de Borrmann

Classificação de Ming

Metaplasia intestinal

Pesquisa de Helicobacter Pylori (Hp)

Tipo histológico (classificação de Lauren e classificação de Ming)

Identificação das cadeias ganglionares ressecadas

Identificação das cadeias ganglionares metastizadas

Relação gânglios ressecados / gânglios invadidos

Estadio pTNM

Marcadores moleculares –Ki-67, p53, caderina-E, c-erb-B2

Alterações da composição corporal e do estado de nutrição

Morbilidade pós-operatória aos trinta dias

Mortalidade pós-operatória aos trinta dias

Os dados foram analisados através do SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 16.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, USA).

O nível de significância considerado foi de $\alpha = 0.05$.

RESULTADOS

1. Ressecção cirúrgica

Foram executadas 38 gastrectomias totais (76%) e 12 sub-totais (24%).

Foi praticada linfadenectomia alargada D2-D3. Foram ressecados em média 35,7 gânglios por doente, tendo sido analisados no total 1786 gânglios.

Não se verificou mortalidade intra-operatória.

Verificou-se morbilidade em 16 doentes (32%).

Registaram-se 6 casos de mortalidade.



2. Características anatomo-patológicas

a) Localização

Oito tumores (16%) localizavam-se na junção esófago-gástrica. Quatro (8%) localizavam-se no fórnix. Dezasseis (32%) envolviam o corpo, dos quais oito estendiam-se também ao antro. Vinte e um (42%) localizavam-se no antro. Um (2%) localizava-se no coto gástrico.

Do total de 29 tumores que envolviam o antro, 11 (37,9%) eram trans-pilóricos.

b) Dimensão

Dezoito tumores (36%) tinham menos que 5cm e 32(64%) tinham 5cm ou mais.

c) Classificação de Borrmann

Dez tumores (20%) eram exofíticos, polipóides ou fungiformes (tipos I e II). Dezassete tumores (34%) eram ulcerados (tipo III). Vinte e três tumores (46%) eram infiltrativos ou deprimidos (tipo IV).

d) Infecção por *Helicobacter pylori* (Hp)

A pesquisa foi feita nas peças operatórias por histologia. Em 16 casos (32%) verificou-se a presença de Hp.

e) Metaplasia intestinal

O estudo da mucosa não neoplásica revelou que 35 tumores (70%) se acompanhavam de metaplasia intestinal.

f) Classificação de Ming

Verificou-se que 42 tumores (84%) eram de tipo infiltrativo e 8 (16%) de tipo expansivo.

g) Classificação de Lauren

Os 50 tumores repartiram-se em igual percentagem pelos dois tipos histológicos, sendo 25 tumores (50%) de tipo intestinal e 25 (50%) de tipo difuso ou misto.

h) Metastização ganglionar

Em 34 doentes (68%) foi detectada metastização ganglionar, a qual em 10 casos (20%) estava confi-

nada aos gânglios peri-gástricos (N1 da classificação japonesa) e em 24 (48%) atingia as cadeias ganglionares distais (N2, N3 ou N4 da classificação japonesa).

Quanto à classificação UICC/AJCC verificou-se que 15 tumores (30%) estavam no estágio N1, 7 (14%) estavam no estágio N2 e 12 (24%) no estágio N3.

3. Alterações metabólicas

O gasto metabólico foi determinado em 32 doentes, tendo-se detectado hipermetabolismo em 21 (65,6%).

O estado de nutrição pré-operatória foi avaliado em 37 doentes. Verificou-se alteração de pelo menos um parâmetro em 11 doentes (22%).

A composição dos compartimentos corporais foi avaliada em 26 doentes. Foi detectada alteração da composição corporal em 6 (23,1%).

4. Marcadores séricos e moleculares tumorais

Em 29 tumores (58%) verificou-se expressão de p53.

Em relação aos restantes marcadores moleculares, verificou-se que: 40 tumores (80%) apresentavam sobre-expressão de Ki-67 superior a 50%; a expressão de caderina-E foi anormal em 34 do total de 47 casos em que foi avaliada (72,3%); 16 tumores (32%) apresentavam expressão membranar de c-erb-B2.

Quanto aos marcadores tumorais séricos, verificaram-se valores elevados de CA72.4 em 31,6% dos casos, de CA19.9 em 29,6% e de CEA em 12,9%.

5. Expressão de p53

Em 21 tumores (42%) não se verificou expressão imuno-citoquímica de p53 –tumores p53(-).

Em 29 tumores (58%) verificou-se expressão de p53- tumores p53 (+).

O sub-grupo de tumores com expressão de p53 superior a 15% representou 15 casos (30%).

a) Os 21 tumores em que não se verificou expressão de p53 exibiam as seguintes características:

Localização– 8 tumores (38,1%) localizavam-se no antro, 9 (42,9%) no corpo e 4 (19%) no terço proximal.

Dimensão – 9 tumores (42,9%) tinham menos que 5cm, e os restantes 12 (57,1%) tinham 5cm ou mais.



Tipo histológico – 8 tumores (38,1%) eram de tipo intestinal e 13 (61,9%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 6 tumores (28,6%) eram T1, 2 (9,5%) T2, 7 (33,3%) T3 e 6 (28,6%) T4.

Metastização ganglionar

Classificação UICC – 9 tumores (42,9%) eram N0, 7 (33,3%) N1, 1 (4,8%) N2 e 4 (19%) N3.

Classificação Japonesa – 9 tumores (42,9%) eram N0, 6 (28,6%) N1, 3 (14,3%) N2 e 3 (14,3%) N3 ou N4.

Estadio TNM – 8 tumores (38,1%) encontravam-se em estadio I, 1 (4,8%) em estadio II, 4 (19%) em estadio III e 8 (38,1%) em estadio IV.

b) *Os 29 tumores (58%) em que se observou expressão de p53 ou seja, p53(+), exibiam as seguintes características:*

Localização – 12 tumores (41,4%) localizavam-se no antro, 9 (31%) no corpo e 8 (27,6%) no terço proximal.

Dimensão – 8 tumores (27,6%) tinham menos que 5cm, enquanto 21 (72,4%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 16 tumores (55,2%) eram de tipo intestinal enquanto 13 (44,8%) eram de tipo difuso.

Invasão em profundidade T- 3 tumores (10,3%) eram T1, 5 (17,2%) T2, 6 (20,7%) T3 e 15 (51,7%) T4.

Metastização ganglionar

Classificação UICC/ AJCC – 7 tumores (24,1%) eram N0, 8 (27,6%) N1, 6 (20,7%) N2 e 8 (27,6%) N3.

Classificação Japonesa – 7 tumores (24,1%) eram N0, 4 (13,8%) N1, 10 (34,5%) N2 e 8 (27,6%) N3 ou N4.

Estadio TNM – 7 tumores (24,1%) encontravam-se em estadio I, 2 (6,9%) em estadio II, 5 (17,2%) em estadio III e 15 (51,7%) em estadio IV.

c) *Os 15 tumores (30%) com expressão de p53 superior a 15% exibiam as seguintes características:*

Localização – 8 tumores (53,3%) localizavam-se no antro, 2 (13,3%) no corpo e 5 (33,3%) no terço proximal.

Dimensão – 6 tumores (40%) tinham menos que 5cm e 9 (60%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 9 tumores (60%) eram de tipo intestinal e 6 (40%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 2 tumores (13,3%) eram T1, 3 (20%) T2, 2 (13,3%) T3 e 8 (53,3%) T4.

Metastização ganglionar

Classificação UICC – 4 tumores (26,7%) eram N0, 3 (20%) N1, 3 (20%) N2 e 5 (33,3%) N3.

Classificação Japonesa – 4 tumores (26,7%) eram N0, 1 (6,7%) N1, 5 (33,3%) N2 e 5 (33,3%) N3 ou N4.

Estadio TNM – 5 tumores (33,3%) estavam em estadio I, 1 (6,7%) em estadio III e 9 (60%) em estadio IV. Nenhum estava em estadio II.

QUADRO 2 – Relação de p53 com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)

p53 Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
p53 (-) n = 21	9	7	1	4	6	3	3
p53 (+) n = 29	7	8	6	8	4	10	8
Total n = 50	16	15	7	12	10	13	11
p53 > 15% n = 15	4	3	3	5	1	5	5

QUADRO 2.a – Relação de p53 com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)

	N0/N1	N2/N3/N4	Total
p53 (-)	15 (71,4%)	6 (28,6%)	21
p53 (+)	11 (37,9%)	18 (62,1%)	29
Total	26	24	50
p53 > 15%	5 (33,3%)	10 (66,7%)	15



Verificámos que os tumores p53(-) poupavam as cadeias ganglionares distais em 71,4% dos casos e invadiam estas cadeias em 28,6% dos casos. Os tumores p53(+) poupavam as cadeias ganglionares distais em 37,9% dos casos e invadiam estas cadeias em 62,1% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor $p = 0.019$ (com significado estatístico)

Sensibilidade = 75%

Especificidade = 57,7%

Valor Preditivo Positivo = 62,1%

Valor Preditivo Negativo = 71,4%

Quando considerámos o sub-grupo de tumores com expressão de p53 superior a 15%, verificámos que 33,3% poupavam as cadeias ganglionares distais, enquanto 66,7% dos tumores invadiam estas cadeias.

DISCUSSÃO

O gene supressor *TP53*, tal como foi descrito já há muitos anos, funciona como regulador do ciclo celular, como travão à replicação do ADN, como supressor da angiogénese e ainda como factor desencadeante da apoptose.

Quando existe mutação do gene *TP53*, a proteína mutante por ele codificada (p53) acumula-se e pode ser identificada por imunocitoquímica. Verifica-se expressão de p53 em 60% dos carcinomas gástricos, predominantemente de tipo intestinal. A alteração da p53 relaciona-se com a proteína CagA do Hp e condiciona agressividade tumoral.

Também se pode identificar no epitélio com metaplasia e displasia, pelo que se considera que pode estar envolvida na fase precoce do processo de carcinogénese gástrica e determina agravamento do prognóstico. Manifesta-se igualmente em cerca de um terço dos polipos gástricos. Relaciona-se com síndromas familiares.

Vários autores verificaram que a expressão aumentada de p53 no cancro gástrico se associa a maior

agressividade das neoplasias e a menor sobrevivência dos doentes.

A expressão de p53 pode ser utilizada para seleccionar os doentes em que é previsível a resposta à quimioterapia adjuvante ou neo-adjuvante. A expressão positiva relaciona-se com diminuição da resposta à quimioterapia.

O valor prognóstico da metastização ganglionar e da relação com os gânglios ressecados tem sido posta em ênfase. A expressão de p53 associa-se à **metastização ganglionar** mesmo nos tumores com dimensão inferior a 5cm e nas situações de “early gastric cancer”. Nos tumores avançados a expressão de p53 se relaciona-se com a categoria pN do sistema japonês.

No nosso estudo considerámos dois grupos principais: tumores p53(-) e tumores p53(+). Dentro destes considerámos também os que manifestavam sobre-expressão de p53 superior a 15%.

No presente estudo verificámos que a maioria dos tumores da série em análise, ou seja 29 (58%) manifestavam expressão de p53 por imunocitoquímica – tumores p53(+). Por outro lado, em 21 (42%) não se observou expressão de p53 – tumores p53(-).

Os tumores com maior expressão de p53 tendiam a ter uma localização mais proximal.

Analisando a dimensão, verificámos que nos tumores p53(-) se identificavam 57,1% com mais que 5cm, enquanto nos tumores p53(+) a percentagem subia para 72,4%.

Nos tumores p53(-) predominava o tipo histológico difuso ou misto, que representava 61,9%, enquanto nos tumores com baixa expressão a distribuição dos dois tipos era semelhante (50%) e nos tumores com sobre-expressão de p53 havia um predomínio do tipo intestinal (60% dos casos).

A invasão em profundidade era menos marcada nos tumores p53(-), visto que o somatório dos níveis de invasão mais favoráveis T1+T2, ocorria em 38% dos tumores p53(-) e em 27,5% dos tumores p53(+). Considerando os níveis com maior invasão em profundidade T3+T4, estes verificavam-se em 61,9% dos tumores p53(-) e em 72,4% dos tumores p53(+).



A **metastização ganglionar** verificava-se em menor percentagem nos tumores p53(-), ou seja 57,4% enquanto nos tumores p53(+) ocorria em 79,3% dos casos.

O **número de gânglios** invadidos era maior nos tumores p53(+). Quando considerámos os estadios N da Classificação UICC que representam um maior número de gânglios invadidos, ou seja N2+N3, verificámos que se registavam em 23,8% dos tumores p53(-) e em 51,7% dos tumores p53(+).

A relação entre a expressão de p53 e a metastização ganglionar tem sido posta em evidência em vários estudos. Como aspecto original estudámos a relação com as cadeias ganglionares distais.

A invasão das **cadeias ganglionares distais** era mais frequente nos tumores p53(+). Nos tumores p53(-), as estações distais da Classificação Japonesa estavam invadidas em 28,6%. Nos tumores p53(+) a metastização das cadeias distais ocorria em 62,1% dos casos.

A relação entre expressão aumentada de p53 e a metastização ganglionar distal revelou-se estatisticamente significativa ($p=0.019$).

Analisando a metastização ganglionar no sub-grupo dos tumores com expressão superior a 15% verificámos que ela ocorria em 73,3% dos casos, que a metastização em grande número de gânglios (N2+N3 – classificação UICC) ocorria em 53,3% e que a invasão das cadeias ganglionares distais (classificação Japonesa) ocorria em 66,7%.

A classificação no Estadio **TNM** mostra-nos que os tumores p53(-) estavam incluídos nos tumores de melhor prognóstico, nos Estadios I e II, em 42,8% dos casos. Nos tumores p53(+) a inclusão nos estadios de melhor prognóstico ocorria em 31% dos casos.

Quando considerámos os tumores com pior prognóstico, em Estadio IV, verificamos que nos tumores p53(-) esta situação correspondia a 38%, enquanto nos p53(+) correspondia a 58,6%.

Em consequência, verificámos que os resultados do nosso estudo, comparados com a literatura referenciada, evidenciam o valor prognóstico da expressão de p53 em relação à profundidade de invasão da parede gástrica, à incidência de metastização ganglionar, ao número de gânglios invadidos e à metastização das estações ganglionares distais e ao estadio TNM.

A desagregação do sub-grupo de tumores com expressão de p53 superior a 15% detectou um ligeiro aumento da metastização ganglionar distal.

CONCLUSÃO

A expressão de p53 acompanha-se de indicadores de mau prognóstico. Assim, os tumores que expressam p53 por imuno-citoquímica tendem a ter localização mais proximal, maiores dimensões, maior invasão em profundidade da parede gástrica, maior percentagem de casos com metastização ganglionar, metastização de maior número de gânglios de acordo com a classificação UICC e mais frequente metastização das cadeias ganglionares distais de acordo com a classificação japonesa.

A relação com a metastização das cadeias ganglionares distais (segunda estação ganglionar ou superior) atinge significância estatística, com $p=0.019$.

Na presente série, a expressão positiva de p53 mutante é um indicador do estado de metastização ganglionar, em particular das cadeias distais. Se estes resultados puderem ser confirmados em séries mais volumosas, poderá identificar doentes com metastização ganglionar extensa. Em consequência, será um factor a considerar nas opções terapêuticas, em particular no que respeita à indicação para terapêutica neo-adjuvante e à extensão da dissecação ganglionar.

Tanto quanto é possível saber, este é o primeiro estudo que relaciona a expressão de p53 com a metastização das cadeias ganglionares distais.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 McLoughlin JM. Adenocarcinoma of the stomach: a review. BMC proceedings. 2004;17:391-99
- 2 Kesley R, Guittmann G, Mello E. Linfadectomia do ligamento hepatoduodenal: estação 12. In: Eduardo Linhares, Laercio Lourenço, Takeshi Sano. Atualização em cancer gástrico, 293-02. Tecmedd, São Paulo, 2005.
- 3 Potecá T, Potecá A, Sajin M et al. Biological prognostic parameters in gastric carcinomas. Chirurgia (Bucur). 2014;109:347-54
- 4 Thuler LC. Situação atual do câncer de estômago no Brasil. In: Eduardo Linhares, Laercio Lourenço, Takeshi Sano. Atualização em cancer gástrico, pg. 23-25. Tecmedd, São Paulo, 2005.
- 5 Dilley P, Bennett M. Pathology of benign, malignant and premalignant oesophageal and gastric tumors. In S. Michael Griffin, Simon A Raimes (eds). Upper Gastrointestinal Surgery. London. W.B.Saunders. 2001.
- 6 Siewert JR, Sendler A. The current management of gastric cancer. Advances in Surgery. 1999; 33: 69-93.
- 7 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2014; 136:E359-E386
- 8 Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the german gastric cancer study. Ann Surg. 1998; 228: 449-61.
- 9 Joyce W, Shams R, Nadia S. Prognostic Impact of Lymph Node Retrieval and Ratio in Gastric Cancer: a U.S. Single Center Experience. J Gastrointest Surg. 2013;17:2059-2066.
- 10 J.-T Hsu, C.-J. Lin, C.-M. Sung et al. Prognostic significance of examined lymph nodes in node-negative gastric adenocarcinoma. EJSO. 2013;39:1287-1293.
- 11 Chen GX, Zheng LH, Liu SY et al. rAd-p53 enhances the sensitivity of human gastric cancer cells to chemotherapy. World J Gastroenterol. 2011; 17: 4289-97.
- 11 Pelengaris S, Khan M. The barriers to cancer. Regulation of growth. In Pelengaris S, Khan M. The molecular Biology of Cancer. Oxford. Blackwell Publishing, 2006.
- 12 Assumpção PP, Burbano RR. Genética e Cancer Gástrico. In: Eduardo Linhares, Laercio Lourenço, Takeshi Sano. Atualização em cancer gástrico, pg. 95-107. Tecmedd, São Paulo, 2005.
- 13 Huang SP, Wu MS, Shun CT, et al. Tumor angiogenesis increases with nuclear p53 accumulation in gastric carcinoma. Hepatogastroenterology. 2002; 49: 1453-56.
- 14 Fondevila C, Metges JP, Pera M et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. Br J Cancer. 2004; 90: 206-15.
- 15 Lim J H, Lee DH, Shin CM et al. Clinicopathologic features and surgical safety of gastric cancer in elderly patients. J Korean Med Sci – 2014; 29: 1639-45.
- 16 Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. Genet Med. 2011; 13: 651-7.
- 17 Jang BG, Kim WH. Molecular pathology of gastric carcinoma. Pathobiology. 2011; 78:302-10.
- 18 Busutill R A, Zapparoli GV, Haupt S. et al. Role of p53 in the progression of gastric cancer. Oncotarget. 2014. Sept. 3 (Epub)
- 19 André AR, Ferreira MV, Mota RM et al. Gastric adenocarcinomas and helicobacter pylori: correlation with p53 mutation and p27 immunoeexpression. Cancer Epidemiol. 2010; 34: 618-25.
- 20 Buti L, Spooner E, Van der Veen AG et al. Helicobacter pylori Cytotoxin-associated gene A (CagA) subverts the apoptosis-stimulating protein of p53 (ASPP2) tumor suppressor pathway of the host. Proc Natl Sci USA. 2011; 108: 9238-43.
- 21 Coopmbs N, Sompallae R, Olbermann P et al. Helicobacter pylori affects the cellular deubiquitinase USP7 and ubiquitin-regulated components TRAF6 and the tumour suppressor p53. Int J Med Microbiol. 2011; 301:213-24.
- 22 Ruggiero P. Helicobacter pylori infection: what's new. Curr Opin Infect Dis. 2012; 25: 337-44
- 23 Wei J, Noto JM, Zarker E. Bacterial CagA protein induces degradation of p53 protein in a p14ARF-dependent manner. Gut. 2014. Jul 20 (Epub).
- 24 Chang KH, Kwon JW, Kim BS et al. p53 overexpression in gastric adenocarcinoma with *helicobacter pylori* infection. Yonsei Med J. 1997; 38: 117-24.
- 25 Lan J, Xiong YY, Lin YX et al. Helicobacter pylori infection generated gastric cancer through p53-Rb tumor-suppressor system mutation and telomerase reactivation. World J Gastroenterol. 2003;9:54-8
- 26 Zhang XF, Huang CM, Zheng CH et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. World J Gastroenterol. 2004; 10: 3405-08.
- 27 Shun CT, Wu MS, Lin JT, Chen SY et al. Relationship of p53 and c-erb-B2 expression to histopathological features, *Helicobacter pylori* infection and prognosis in gastric cancer. Hepatogastroenterology. 1997; 44: 604-09.
- 28 Wu MS, Shun CT, Sheu JC et al. Overexpression of mutant p53 and c-erb-B2 proteins and mutations of the p15 and p16 genes in human gastric carcinoma: with respect to histological subtypes and stages. J Gastroenterol Hepatol. 1998; 13: 305-10.
- 30 Feng CW, Li Dong Wang, LianHua Jiao et al. Expression of p53, inducible nitric oxide synthetase. BMC Cancer. 2002; 2-8
- 31 Sugai T, Habano W, Nakamura S et al. Analysis of genetic alterations associated with DNA diploidy, aneuploidy and multiploidy in gastric cancers. Oncology. 2005; 68: 548-57.
- 32 Macdonald F, Ford CHJ. Oncogenes. In: Macdonald F, Ford CHJ Oncogenes and Tumor Suppressor Genes, pg. 1-16. Bios Scientific Publishers, Oxford, 1991.



- 33 Lee HK, Lee HS, Yang HK et al. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in gastric cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18: 518-25.
- 34 Karim S, Ali A. Correlation of p53 over-expression and alteration in p53 gene detected by polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism in adenocarcinoma of gastric cancer patients from India. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 1381-7.
- 35 Chen BF, Marrogi AJ, Freeman SM, Clejan S. Gastric carcinoma: recent issues in prognostic factors. *J La State Med Soc.* 1995; 147: 138-45.
- 36 Zhang ZF, Karpch MS, Lawers GY et al. Risk factors and p53 nuclear overexpression in early stage intestinal-type adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Detect Prev.* 1995; 19: 156-64.
- 37 Sugai T, Nakamura S, Uesugi N et al. Role of DNA aneuploidy, overexpression of p53 gene product and cellular proliferation in the progression of gastric cancer. *Cytometry.* 1999; 38: 111-17.
- 38 Silva TC, Leal MF, Calcagno DQ et al. hTERT, MYC and p53 deregulation in gastric preneoplastic lesions. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 85
- 39 Trakal E, Guidi A, Butti AL et al. Detection of the risk of adenocarcinoma in Barrett's esophagus by means of tumor markers (p53 and Ki67). *ActaGastroenterol Latinoam.*;2010; 40:211-5.
- 40 Tytgat GN. Recent developments in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: ANNO 2012. *J Dig Dis.* 2012; 13: 291-5
- 41 Romiti A, Moretti A, Vecchione A et al. Analysis of p53 expression in precancerous and malignant gastric mucosa. *Oncol Rep.*1998; 5: 109-13.
- 42 Nimura H, Takayama S. Clinicopathological study of background gastric mucosa during long-term conservative maintenance therapy for intractable peptic ulcer. *J Gastroenterol.*1999;34:18-27
- 43 Takeno S, Noguchi T, Kikuchi R et al. Analysis of early gastric cancer with submucosal invasion: surgical management and possibility to schedule less invasive surgery. *Ann SurgOncol.* 2001; 8: 605-10.
- 44 Lin JT, Wu MS, Shun CT et al. Occurrence of microsatellite instability in gastric carcinoma is associated with enhanced expression of erbB-2 oncoprotein. *Cancer Res.* 1995; 55: 1428-30.
- 45 Ojima H, Fukuda T, Nakajima T, Nagamachi Y. Infrequent overexpression of p53 protein in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res.* 1997; 88: 262-66.
- 46 Lee WJ, Shun CT, Hong RL et al. Overexpression of p53 predicts shorter survival in diffuse type gastric cancer. *Br J Surg.* 1998; 85: 1138-42.
- 47 Conde AR, Martins G, Saraiva C et al. Association of p53 instability with the glutathione S-transferase null genotype in gastric cancer in the Portuguese population. *J ClinPatholMolPathol.* 1999; 52: 131-34.
- 48 Azarhoush R, Keshtkar AA, Amiriani T, Kazemi-Nejad V. Relationship between p53 expression and gastric cancers in cardia and antrum. *Arch Iran Med.* 2008; 11: 502-6.
- 49 Bonelli P, Tucillo FM, Calemma R et al. Changes in the gene expression profile of gastric cancer cells in response to ibuprofen: a gene pathway analysis. *Pharmacogenomics.*2011; 11:412-28.
- 50 Oliveira C, Ferreira P, Nabais S, et al E-Cadherin (CDH1) and p53 rather than SMAD4 and Caspase-10 germline mutations contribute to genetic predisposition in Portuguese gastric cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 1897-03.
- 51 Yokobori T, Mimori K, Iwatsuki M et al. p53-Altered FBXW7 expression determines poor prognosis in gastric cancer cases. *Cancer Res.* 2009; 69: 3788-94.
- 52 Ye YW, Dong RZ, Zhou Y et al. Prognostic analysis of familial gastric cancer in Chinese population. *J SurgOncol.*2011; 104: 76-82.
- 53 Sakurai S, Sano T, Maeshima A. Gastric adenoma-carcinoma sequence with special reference to p53 and Ki-ras gene alterations. *Virchows Arch.* 1995; 427: 119-24.
- 54 Sakurai S, Sano T, Nakajima T. Clinicopathological and molecular biological studies of gastric adenomas with special reference to p53 abnormality. *Pathol Int.* 1995; 45: 51-57.
- 55 Nogueira A M F, Carneiro F, Seruca R, et al. Microsatellite instability in hyperplastic and adenomatous polyps of the stomach. *Cancer.* 2000; 86: 1649-56
- 56 Kolodziejczyk P, Yao T, Oya M et al. Long-term follow-up study of patients with gastric adenomas with malignant transformation. An immunohistochemical analysis. *Cancer.*1994;74:2896-07.
- 57 Carneiro F, David L, Seruca R, et al. Hyperplastic polyposis and diffuse carcinoma of the stomach. A study of a family. *Cancer.* 1993; 72: 323-29.
- 58 Wurl P, Weigmann F, Meyer A et al. Detection of p53 autoantibodies in sera of gastric cancer patients and their prognostic relevance. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32: 1147-51
- 59 Shiota G, Ishida M, Kawasaki H et al. Clinical significance of serum p53 antibody in patients with gastric cancer. *Res CommunMolPathol-Pharmacol.* 1998; 99: 41-51.
- 60 Maehara Y, Tomoda M, Hasuda S et al. Prognostic value of p53 protein expression for patients with gastric cancer-a multivariate analysis. *Br J Cancer.* 1999; 79: 1255-61.
- 61 Maeta M, Saito H, Oka S, et al Mutated p53 in tumors, mutant p53 and p53-specific antibodies in the circulation in patients with gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000; 19: 489-95.
- 62 Wang JY, Hsieh JS, Chen CC et al. Alterations of APC, c-met and p53 genes in tumor tissue and serum of patients with gastric cancers. *J Surg Res.* 2004; 120: 242-48.



- 63 Nakajima K, Suzuki T, Shimada H et al. Detection of preoperative serum anti-p53 antibodies in gastric cancer. *Tumor Biol.* 1999; 20: 147-52.
- 64 Wu CW, Lin YY, Chen GD et al. Serum anti-p53 antibodies in gastric adenocarcinoma patients are associated with poor prognosis, lymph node metastasis and poorly differentiated nuclear grade. *Br J Cancer.* 1999; 80:483-88.
- 65 Lazar D, Taban S, Sporea I et al. The immunohistochemical expression of the p53-protein in gastric carcinomas. Correlation with clinicopathological factors and survival of patients. *Rom J MorpholEmbryol.* 2010; 51: 249-57.
- 66 Tang H, Hokita S, Baba M et al. Comparison of p53 expression in proximal and distal gastric cancer: histopathological correlation and prognostic significance. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4: 470-74.
- 67 Wei K, Jrang L, Wei Y et al. The prognostic significance of p53 expression in gastric cancer: a meta-analysis. *J. Cancer Reser Clin Oncology.* 2014. Oct. 15 (Epub).
- 68 Lin JT, Wu MS, Shun CT et al. Occurrence of microsatellite instability in gastric carcinoma is associated with enhanced expression of erbB-2 oncoprotein. *Cancer Res.* 1995; 55: 1428-30.
- 69 Takeno S, Noguchi T, Shigeo Y et al. Analysis of the survival period in resectable stage IV gastric cancer. *Ann SurgOncol.* 2001; 8: 215-21.
- 70 Wu MS, Shun CT, Sheu JC et al. Overexpression of mutant p53 and c-erb-B2 proteins and mutations of the p15 and p16 genes in human gastric carcinoma: with respect to histological subtypes and stages. *J GastroenterolHepatol.* 1998; 13: 305-10.
- 71 Lee HK, Lee HS, Yang HK et al. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in gastric cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18: 518-25.
- 72 Li GC, Zhang Z, Ma XJ et al. Are biomarkers correlated with recurrence patterns in patients with resectable gastric adenocarcinomas. *Mol Biol Rep.* 2012;39:399-405.
- 73 Maeda K, Kang SM, Onoda N. Expression of p53 and vascular endothelial growth factor associated with tumour angiogenesis and prognosis in gastric cancer. *Oncology.* 1998; 55: 594-99.
- 74 Fondevila C, Metges JP, Pera M et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer.* 2004; 90: 206-15.
- 75 Gryco M, Pryczynicz A, Guzinska-UutymowiczK, Kamocki Z et al. Immunohistochemical assessment of apoptosis-associated proteins: p53, Bcl-xL and Bak in gastric cancer cells in correlation with clinical and pathomorphological factors. *Adv Med Sci.* 2012; 1; 57: 77-83
- 76 Lee T-P, Leung W K, Chan M W Y et al. Detection of gene promoter hypermethylation in the tumor and serum of patients with gastric carcinoma. *Clinic Cancer Res.* 2002; 8: 1761-66.
- 77 Lee MA, Hong YS, Kang JH et al. Detection of Epstein-Barr virus by PCR and expression of LMP1, p53, CD 44 in gastric cancer. *Korean J Intern Med.* 2004; 19: 43-47.
- 78 Lee WJ, Shun CT, Hong RL et al. Overexpression of p53 predicts shorter survival in diffuse type gastric cancer. *Br J Surg.* 1998; 85: 1138-42.
- 79 Liu XP, Tsushimi M, Kawauchi S et al. Expression of p21 and p53 proteins in gastric carcinoma: its relationships with cell proliferation activity and prognosis. *Cancer Lett.* 2001; 170: 183-89.
- 80 Takeno S, Noguchi T, Shigeo Y et al. Analysis of the survival period in resectable stage IV gastric cancer. *Ann SurgOncol.* 2001; 8: 215-21.
- 81 Kakeji Y, Korenaga D, Tsujitani S, Baba H et al. Gastric cancer with p53 overexpression has high potential for metastasizing to lymph nodes. *Br J Cancer.* 1993; 67: 589-93.
- 81 Radovanovic D, Knezevic M, Canovic D et al. Correlation between p53 expression and clinical-pathological characteristics of gastric cancer. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68: 832-6.
- 82 Kim JP, Oh ST, Hwang Ts et al. The prognostic significance of c-erb-B2 and p53 protein expression in gastric carcinoma-a multivariate analysis of prognostic factors. *J Korean Med Sci.* 1994; 9: 248-53.
- 83 Starzinska T, Markiewski M, Domagala W et al. The clinical significance of p53 accumulation in gastric carcinoma. *Cancer.* 1996; 77: 2005-12.
- 84 Maehara Y, Tomoda M, Hasuda S et al. Prognostic value of p53 protein expression for patients with gastric cancer-a multivariate analysis. *Br J Cancer.* 1999; 79: 1255-61.
- 85 Sanz-O J, Steinberg SM, Moro E et al. Comparative study of tumor angiogenesis and immunohistochemistry for p53, c-erb-B2, c-myc and EGFR as prognostic factors in gastric cancer. *HistolHistopathol.* 2000; 15: 455-62.
- 86 Takeno S, Noguch T, Kikuchi R et al. Analysis of early gastric cancer with submucosal invasion: surgical management and possibility to schedule less invasive surgery. *Ann SurgOncol.* 2001; 8: 605-10.
- 87 Graziano F, Cascinu S, Catalano G et al. Potential role and chronology of abnormal expression of the deleted in colon cancer (DCC) and the p53 proteins in the development of gastric cancer. *BMC Cancer.* 2001; 1:9.
- 88 Joo M, Lee HK, Kang YK. Expression of E-cadherin, beta-catenin, CD44s and CD44v6 in gastric adenocarcinoma: relationship with lymph node metastasis. *Anticancer Res.* 2003; 23: 1581-88.
- 89 Kim JP, Oh ST, Hwang Ts et al. The prognostic significance of c-erb-B2 and p53 protein expression in gastric carcinoma-a multivariate analysis of prognostic factors. *J Korean Med Sci.* 1994; 9: 248-53.
- 90 Ji F, Jin X, Jiao CH et al. FAT10 level in human gastric cancer and its relation with mutant p53 level, lymph node metastasis and TNM staging. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 2228-33.
- 92 Shiota G, Ishida M, Kawasaki H et al. Clinical significance of serum p53 antibody in patients with gastric cancer. *Res CommunMolPathol-Pharmacol.* 1998; 99: 41-51.



- 93 Takeda Y, Yashima K, Hayashi A et al. Expression of AID, p53 and Mlh1 proteins in endoscopically resected differentiated-type early gastric cancer. *World J gastrointest Oncol.* 2012;4:131-7
- 94 Pan W, Ishii H, Ebihara Y, Gobe G. Prognostic use of growth characteristics of early gastric cancer and expression patterns of apoptotic, cell proliferation and cell adhesion proteins. *J SurgOncol.* 2003; 82: 104-10.
- 95 Kunisaki C, Shimada H, Takahashi M et al. Prognostic factors in early gastric cancer. *Hepatogastroenterology.*2001;48:294-98
- 96 Kanai T, Konno H, Baba M et al. p53 overexpression and proliferative activity do not correlate with lymph node metastasis in early gastric cancer. *EurSurg Res.* 1997; 29: 35-41.
- 97 Kakeji Y, Maehara Y, Sugimachi K et al. Long-term survival of patients with stage IV gastric carcinoma. *Cancer.* 1998; 82:2307-11
- 98 Takeno S, Noguchi T, Shigeo Y et al. Analysis of the survival period in resectable stage IV gastric cancer. *Ann SurgOncol.* 2001; 8: 215-21.
- 99 Kunisaki C, Shimada H, Yamaoka H et al. Indications for paraortic lymph node dissection in gastric cancer with paraaortic lymph node involvement. *Hepatogastroenterology.*2000;47:586-89.
- 100 Sasako M, Takeshi S, Yamamoto S et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:453-62.
- 101 Seruca R, David L, Castedo S, et al. p53 alterations in gastric carcinoma: a study of 56 primary tumors and 204 metastases. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994; 75: 45-50.
- 102 Kakeji Y, Korenaga D, Tsujitani S, Baba H et al. Gastric cancer with p53 overexpression has high potential for metastasizing to lymph nodes. *Br J Cancer.* 1993; 67: 589-93.
- 103 Victorzon M, Nordling S, Haglund C, et al. Expression of p53 protein as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer.* 1996; 32: 215-20.
- 104 Gabbert HE, Muller W, Schneiders A, et al. The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer.* 1995; 76: 720-26.
- 105 Nakata B, Chung KH, Maeda K, et al. p53 protein overexpression as a predictor of the response to chemotherapy in gastric cancer. *Surg Today.* 1998;28:595-98
- 106 Boku N, Chin K, Hosokawa K et al. Biological markers as a predictor for response and prognosis of unresectable gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil and cis-platinum. *Clin Cancer Res.* 1998; 1469-74.
- 107 Kikuyama S, Inada T, Shimizu K et al. p53, bcl-2 and thymidine phosphorylase as predictive markers of chemotherapy in patients with advanced and recurrent gastric cancer. *Anticancer Res.* 2001; 21: 2149-53.
- 108 Fondevila C, Metges JP, Pera M et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer.* 2004; 90: 206-15.
- 109 Cheng LL, Itahana Y, Lei ZD et al. TP53 Genomic Status Regulates Sensitivity of Gastric Cancer Cells to the Histone Methylation Inhibitor 3-deazaneplanocin A (DZNep). *Clin Cancer Res.* 2012; 5 (Epub ahead of print)
- 110 Zha Y, Cun Y, Zhang Q et al. Prognostic value of Expression of Kit67, p53, Tpolla and GSTP1 for Curatively Resected Advanced Gastric Cancer Patients Receiving Adjuvant Paclitaxel plus Capecitabine Chemotherapy. *Hepatogastroenterology.*2012; 59: 1327-32.
- 112 Kimura H, Konishi K, Kaji M et al. Apoptosis, cell proliferation and expression of oncogenes in gastric carcinomas induced by preoperative administration of 5-fluoracil. *Oncol Rep.* 2000;7:971-76
- 113 Bataille F, P Rumele, W Dietmair et al. Alterations in p53 predict response to preoperative high dose chemotherapy in patients with gastric cancer. *MolPathol.* 2003; 56: 286-92.
- 114 Sirak I, Petera J, Hatlova J et al. Expression of p53, p21 and p16 does not correlate with response to preoperative chemoradiation in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology.*2009; 56: 1213-8.
- 115 Sousa J P, Silva F, David L, et al Clinicopathological significance and survival influence of p53 protein expression in gastric carcinomas. *Histopathology.*2004; 44: 323-31.
- 116 Brito D et al (Grupo de Investigação de Cancro Digestivo). Recomendações para o diagnóstico e tratamento do adenocarcinoma gástrico. *Rev Port Cir.* 2014; (II série) 28: 45-56.

Correspondência:

CALDEIRA FRADIQUE

e-mail: afradique@chlc.min-saude.pt

Data de recepção do artigo:

27/02/2012

Data de aceitação do artigo:

27/07/2015



Impacto do suporte nutricional precoce na morbimortalidade em doentes submetidos a cirurgia de ressecção por adenocarcinoma gástrico

Impact of the early nutritional support on hospital morbidity and mortality in patients undergoing resection for gastric adenocarcinoma

Elisa A. Ruivo¹, Francisco Q. Fazeres², Jesus Ventura², Eduardo Vasconcelos², Helena Terleira³, Manuel Veiga⁴, Alberto J. Midões⁵

¹ Nutricionista, Serviço de Nutrição; ² Cirurgião Geral; ³ Oncologista; ⁴ Anátomopatologista; ⁵ Diretor de Serviço de Cirurgia

Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE

RESUMO

A neoplasia gástrica possui elevada incidência e mortalidade, compreendendo o seu tratamento cirurgia *major*. O suporte nutricional precoce diminui a morbidade e mortalidade associadas ao tratamento cirúrgico, contribuindo para a redução de custos. **Objetivos:** Avaliar o impacto do suporte nutricional perioperatório nos doentes submetidos a cirurgia de ressecção por adenocarcinoma gástrico, do ponto de vista nutricional, e sua associação com morbimortalidade e custos hospitalares. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo caso-controlo, com 152 doentes. A análise foi realizada através do grupo controlo, com 39 doentes que receberam suporte nutricional apenas no pós-operatório e 113 do grupo de intervenção precoce, que o iniciaram no pré operatório. **Resultados:** A maioria dos doentes era do sexo masculino e idade média de $67,95 \pm 11,9$ anos. Do total de cirurgias realizadas, 63,8% foram gastrectomias totais e 36,2% subtotais. A totalidade da amostra apresentava no primeiro dia de internamento, IMC de $25,8 \pm 4,8 \text{ Kg/m}^2$ e uma percentagem de perda de peso de $7,7 \pm 7,3\%$, verificando-se que indivíduos com IMC mais baixos apresentavam uma maior perda de peso ($p = 0,03$). No grupo de intervenção, doentes com IMC mais baixo ($p = 0,001$), maior perda de peso ($p = 0,000$) e valores mais baixos de proteínas totais e albumina sérica ($p = 0,001$) realizaram suplementação nutricional prévia. A ocorrência de complicações foi mais frequente no grupo controlo (59,0 vs 38,9%, $p = 0,03$), sendo que segundo Classificação Clavien-Dindo, o Grau IIIb foi o mais frequente neste grupo, ocorrendo em 17,9% dos casos. No grupo de intervenção, a complicação mais frequente foi a IIIa (18,6%), reduzindo a IIIb para 5,3% da amostra. A mortalidade hospitalar ocorreu em 5,3% dos casos, em ambos os grupos. A média de dias de internamento foi menor no grupo de intervenção precoce (20,4 vs 29,2, $p = 0,035$). **Discussão:** Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas entre a morbidade dos doentes com suporte nutricional precoce e sem ele. A intervenção nutricional permitiu uma redução em cerca de 30% dos custos. **Conclusão:** Confirma-se o forte impacto do suporte nutricional precoce sobre o tempo de internamento e morbimortalidade hospitalar.

Palavras chave: Avaliação nutricional; Suporte nutricional precoce; Neoplasia gástrica; Gastrectomia total ou subtotal.



ABSTRACT

Gastric cancer has high incidence and mortality, including its treatment major surgery. Early nutritional support decreases the morbidity and mortality associated with surgical treatment, contributing to cost reduction. **Objectives:** To evaluate the impact of perioperative nutritional support to the patients underwent resection for gastric adenocarcinoma, from the nutritional point of view and its association with morbidity and mortality and hospitals costs. **Methods:** A retrospective case control study was conducted with 152 patients. The analysis was performed by the control group, with 39 patients receiving nutritional support only in the postoperative period and 113 of the early intervention group, who initiated preoperatively. **Results:** Most patients were male and mean age of 67.95 ± 11.9 years. Of all surgical procedures performed, 63.8% were total gastrectomy and 36.2% sub totals. The entire sample had on the first day of hospitalization, BMI $25.8 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$ and a percentage of weight loss of $7.7 \pm 7.3\%$ and it was observed that individuals with lower BMI, had a larger weight loss ($p = 0.03$). In the intervention group, patients with lower BMI ($p = 0.001$), greater weight loss ($p = 0.000$) and lower levels of total protein and albumin levels ($p = 0.001$) performed prior nutritional supplementation. The occurrence of complications was more frequent in the control group (59.0 vs. 38.9%, $p = 0.03$), and second rating Clavien-Dindo, the Grade IIIb was the most frequent in this group, occurring in 17.9 % of cases. In the intervention group the most common complication was IIIa (18.6%), reducing the IIIb to 5.3% of the sample. In-hospital mortality occurred in 5.3% of cases in both groups. The mean length of hospitalization was lower in the early intervention group (20.4 vs. 29.2, $p = 0.035$). **Discussion:** We found statistically significant differences between the morbidity of patients with early or no nutritional support. Nutritional intervention allowed a reduction of about 30% of the costs. **Conclusion:** It is confirmed the strong impact of early nutritional support on the length of stay and hospital morbidity and mortality.

Key words: Nutritional assessment; Early nutritional support; Gastric cancer; Total or subtotal gastrectomy.

INTRODUÇÃO

Recentemente a *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) clarificou a definição de desnutrição. Segundo a ESPEN a desnutrição diagnosticada em doentes hospitalizados é frequentemente uma combinação de caquexia (síndrome multifatorial caracterizado por perda acentuada de peso corporal, perda de massa muscular e gordura e aumento do catabolismo proteico devido à doença subjacente) e inadequada disponibilidade de nutrientes. Assim, a nível hospitalar a desnutrição resulta de uma relação entre a doença subjacente, alterações metabólicas relacionadas com a doença e reduzida disponibilidade de nutrientes por reduzida ingestão alimentar e/ou absorção prejudicada e/ou aumento das perdas.

Apesar de negligenciada, pouco diagnosticada e pouco tratada, as consequências negativas da desnutrição têm sido amplamente descritas na literatura. Estas podem ter consequências para o doente e para a unidade de saúde, tendo a desnutrição um elevado impacto clínico e económico. A desnutrição predis-

põe, co-morbilidades, está associada ao aumento do tempo de internamento, da mortalidade e custos com os cuidados de saúde.

Com o tratamento nutricional precoce tenta-se evitar ou reverter a desnutrição.

O cancro é uma doença associada a uma deterioração do estado nutricional e qualidade de vida dos doentes. Os doentes oncológicos são mais suscetíveis à deterioração do estado nutricional devido aos efeitos combinados da doença maligna e do seu tratamento.

A desnutrição é um problema recorrente, estando presente em 40-80% dos casos de cancro. A sua frequência varia com o tipo de tumor, localização, estadió da doença, tipo de tratamento a que o doente é submetido e método de avaliação nutricional utilizado.

Este estado pode dever-se a ingestão alimentar reduzida por dificuldades na deglutição, obstrução mecânica do trato gastrointestinal, dor, a alterações metabólicas induzidas pelo tumor, ao aumento do gasto energético e a alterações psicológicas. A reação inflamatória sistémica que se desenvolve em muitos tipos de cancro é também, um fator importante na perda de apetite (anorexia) e de peso



A desnutrição presente no doente oncológico é geralmente uma desnutrição calórico-proteica, muitas vezes acompanhada de déficit de nutrientes específicos, que pode evoluir para caquexia. A caquexia é uma condição comum nestes doentes, estando presente em mais de 50% dos casos, com efeitos adversos profundos na qualidade de vida e sobrevida dos doentes. A sua fisiopatologia caracteriza-se por um balanço negativo de energia e proteína desencadeado por uma combinação variável de reduzida ingestão alimentar e metabolismo alterado. A caquexia do cancro é definida como uma síndrome metabólica multifatorial caracterizada por perda acentuada de peso corporal e de massa muscular esquelética, com ou sem perda de massa gorda, não totalmente revertida pelo suporte nutricional convencional, que leva a uma incapacidade funcional progressiva. Caracteriza-se por um consumo intenso e generalizado dos tecidos corporais, causando atrofia do músculo esquelético e do tecido adiposo resultando numa perda de peso progressiva e involuntária, anemia, astenia, balanço azotado negativo, alterações imunitárias e metabólicas, acompanhada com anorexia.

Por estar intensamente relacionada com a anorexia, a expressão síndrome da anorexia-caquexia (SAC) tem sido cada vez mais utilizada. A anorexia acompanha frequentemente a caquexia mas parece não ser a única responsável pelas alterações de composição corporal observadas, particularmente a perda de massa magra. Além disso a caquexia pode ocorrer mesmo na ausência de anorexia. A libertação de substâncias químicas pelo tumor ou pelo sistema imunitário do hospedeiro podem induzir anorexia. Várias citocinas têm efeito no apetite, incluindo as interleuquinas IL-1 α , IL-1 β e IL-6, bem como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α).

O aumento do consumo energético induzido pelo tumor, a libertação de fatores que agem no centro da saciedade diminuindo o consumo alimentar e as citocinas e fatores tumorais produzidos pelo hospedeiro e pelo tumor, respetivamente, levam às alterações metabólicas características desta síndrome. Esta síndrome envolve múltiplas vias: sinais pró-caquéticos

e pró-inflamatórios das células tumorais, inflamação sistémica no hospedeiro e mudanças metabólicas generalizadas (aumento do gasto energético em repouso e alterações no metabolismo das proteínas, lípidos e hidratos de carbono).

As células neoplásicas utilizam preferencialmente a glucose como substrato energético. Esta utilização é 10 a 50 vezes superior à utilizada pelas células normais, o que indica que a presença do tumor aumenta o consumo de glucose. Consomem ativamente glucose por glicólise anaeróbia, com aumento da produção de lactato e conseqüente acidose metabólica. A IL-6 estimula a conversão do lactato proveniente das células tumorais em glucose. A glucose é degradada até lactato nas células musculares e o lactato é reconvertido em glucose no fígado (Ciclo de Cori). Esta reconversão tem um consumo de seis moléculas de ATP, levando a um aumento do gasto energético que contribui para a degradação tecidual, perda de massa corporal e de peso nestes doentes.

Uma parte da perda de peso observada na caquexia oncológica deve-se à perda de gordura corporal. Esta perda ocorre por aumento da lipólise, associada à diminuição da lipogénese, em conseqüência da queda da lipoproteína lípase (LPL) e libertação de fatores tumorais lipolíticos. A lipólise é potenciada pelo fator tumoral mobilizador de lípidos (*Lipid Mobilizing Factor - LMF*) e pelo fator tumoral glicoproteína zinco- α 2 (*Factor Zinc-alpha-2 Glycoprotein - ZAG*) que têm um efeito lipolítico direto e tornam os adipócitos sensíveis a estímulos lipolíticos. O LMF age diretamente na lipólise do tecido adiposo, hidrolisando os triglicéridos a ácidos gordos livres e glicerol, por meio do aumento intracelular do AMPc, de modo análogo as hormonas lipolíticas, com conseqüente mobilização e utilização dos lípidos. O TNF- α é também responsável pelo aumento da atividade lipolítica, pelo aumento de lípases habitualmente ativadas por hormonas de resposta ao *stress*, aumentando a capacidade de mobilização de ácidos gordos a partir dos triglicéridos armazenados no tecido adiposo. Este pode igualmente inibir a expressão de enzimas intervenientes na síntese de ácidos gordos como a acetil-CoA carboxi-



lase. A perda de tecido adiposo está também em parte relacionada com a supressão da atividade da LPL pelo TNF- α e pelo Interferon gama (IFN- γ), levando a uma captação diminuída de triglicéridos exógenos pelos adipócitos e a um aumento dos triglicéridos circulantes. A diminuição da lipoproteína lípase leva à dislipidemia. A hipercolesterolemia, a hipertriglicéridemia, o aumento dos ácidos gordos livres, assim como a depleção das reservas de gordura e a diminuição dos níveis de LPL são fenómenos frequentemente observados em doentes oncológicos caquéticos.

A perda de músculo esquelético na caquexia resulta de uma redução na síntese de proteínas combinada com um aumento do catabolismo da proteína muscular. As depleções proteicas manifestam-se com atrofia do músculo esquelético, miopatia e hipoalbuminemia, sem alterações na proteína visceral. A síntese de proteínas, é retardada pela falta de aminoácidos disponíveis para atuar como substrato, por terem sido

desviados para a neoglicogénese e para o aumento da síntese de proteínas hepáticas de fase aguda em resposta à lesão tecidual, infeção ou inflamação. A diminuição da síntese proteica também pode resultar da diminuição da concentração plasmática de insulina e/ou da resistência do músculo esquelético à ação da insulina. O catabolismo muscular está aumentado para fornecer ao organismo aminoácidos para a neoglicogénese e síntese de proteínas de fase aguda (alanina) e para as células tumorais (glutamina), com subsequente depleção da massa muscular esquelética.

A Unidade Local de Saúde do Alto Minho, possui desde 2009 uma equipa multidisciplinar, designada consulta multidisciplinar de patologia esófago-gástrica, constituída por cirurgiões, anatomopatologista, oncologista e nutricionista, que em reunião semanal, analisam todos os doentes enviados com diagnóstico de patologia esófago gástrica. Como descrito na figura 1,

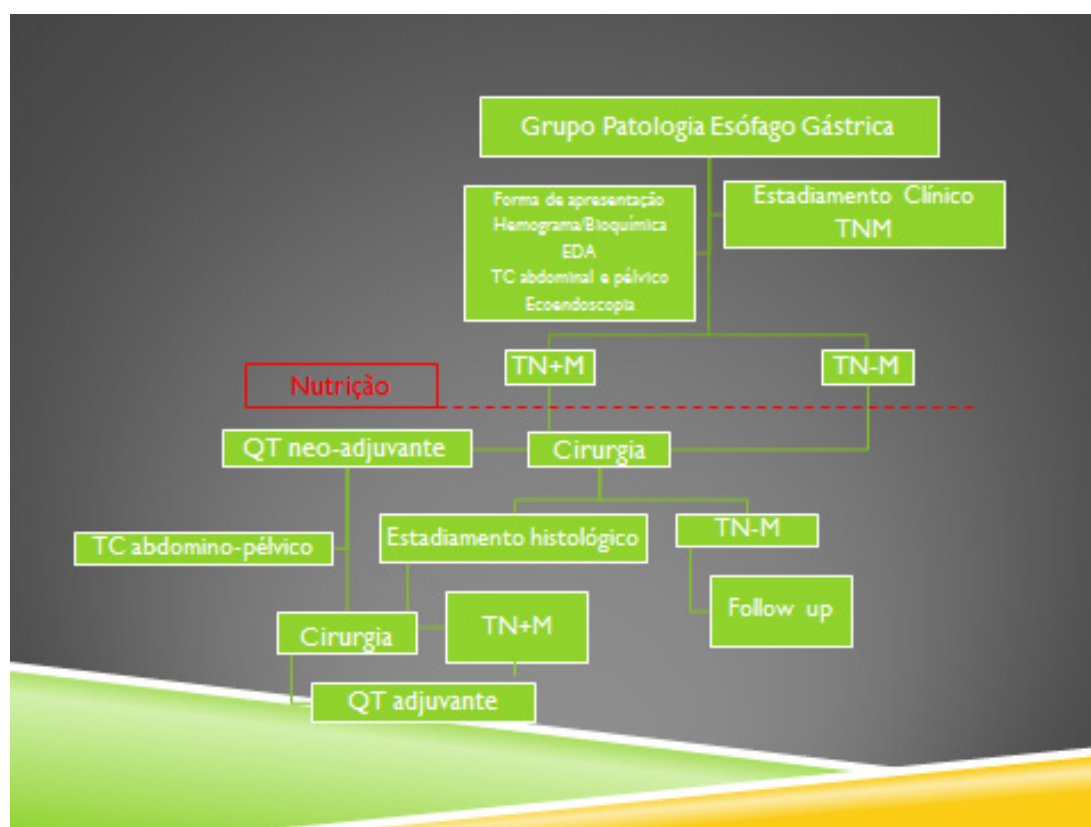


FIGURA 1 – Fluxograma de atuação da Consulta Multidisciplinar de Patologia Esófagogástrica da ULSAM,EPE



dados clínicos, como: forma de apresentação, antecedentes pessoais e familiares, resultados bioquímicos, de endoscopia digestiva alta, histologia biópsia gástrica e tomografia computadorizada abdominal, são recolhidos numa primeira abordagem, para classificação do estadiamento clínico da doença, com o qual é decidido o tratamento.

O estadiamento é determinado com base na classificação TNM, elaborado pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pelo International Union Against Cancer (UICC), em que T designa o tumor primário, N os gânglios linfáticos regionais e M metástases à distância.

Doentes que apresentam N positivo ou T superior ou igual a 3, realizam quimioterapia perioperatória com Cisplatina e capecitabina, seguido de cirurgia. A técnica cirúrgica, é definida com base na localização do tumor.

OBJETIVOS

Caraterizar o estado nutricional dos doentes submetidos a cirurgia de ressecção gástrica por adenocarcinoma;

Avaliar o impacto do suporte nutricional precoce na evolução clínica do doente;

Identificar possíveis relações entre o estado nutricional pré-operatório e morbilidades associadas ao ato cirúrgico;

Caraterizar as complicações cirúrgicas de acordo com classificação de Clavien-Dindo.

Tipo de estudo:

Estudo retrospectivo, tipo caso controlo.

Metodologia:

O estudo foi realizado através da recolha de dados, dos processos clínicos dos doentes admitidos em consulta multidisciplinar de patologia esófago gástrica, desde 2009, sendo incluídos, neste trabalho, apenas os que apresentavam como diagnóstico adenocarcinoma gástrico e que foram submetidos a

cirurgia de ressecção com intuito curativo. Foram excluídos outros tipos patológicos, como GIST ou displasias de alto grau, doentes que recusaram tratamento e que não foram submetidos a cirurgia de ressecção.

Foram criados 2 grupos de trabalho, o primeiro referente ao período 2009-2011, considerado o grupo controlo ou grupo 1, no qual o suporte nutricional foi instituído apenas no pós operatório e o grupo de intervenção ou grupo 2, referente ao período 2012-2014, no qual o mesmo suporte foi iniciado numa fase pré operatória.

A avaliação nutricional inclui os seguintes parâmetros nutricionais: Índice de Massa Corporal (IMC), percentagem de perda de peso (%PP), contagem total de linfócitos (%), valores de proteínas totais e albuminas séricas, por serem métodos de fácil e rápida aplicação.

Foi ainda aplicada a Avaliação Global Subjectiva Gerada Pelo Doente (AGS-GD) na 1ª avaliação nutricional, no grupo de intervenção.

O IMC foi calculado através da fórmula $\text{Peso em Kg} / \text{Estatura em m}^2$, considerando um IMC inferior a $18,5 \text{Kg/m}^2$ presença de desnutrição, a %PP, através de $(\text{Peso habitual} - \text{Peso Actual}) / \text{Peso habitual} \times 100$, considerando uma percentagem de perda de peso superior a 10% nos últimos 3 meses como factor de risco, e o IRN através da fórmula $(15,19 \times \text{albumina g/dl}) + (\text{peso habitual} - \text{Peso actual} \times 0,417 \times 100)$ considerando um valor de IRN inferior a 83,5, presença de risco de desnutrição grave e um valor superior, a 83,5 mas inferior a 97,5, como risco moderado.

Foram ainda caraterizados os estadios histológicos, técnicas cirúrgicas realizadas, dias de internamento e a ocorrência e tipo de complicações medico-cirúrgicas.

As complicações cirúrgicas foram classificadas segundo CLAVIEN-DINDO:



Grau I – Pequena alteração no pós-operatório sem necessidade de tratamento farmacológico ou intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica. Pode incluir antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, soros e fisioterapia.

Grau II – Necessidade de tratamento farmacológico para além do referido no grau I. Necessidade de transfusões ou de nutrição parentérica

Grau III – Necessidade de intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica.

IIIa – Intervenção sem anestesia geral

IIIb – Intervenção com anestesia geral

Grau IV – Complicações graves (incluindo do SNC) a necessitar de UCI ou de Cuidados Intermediários

IVa – Insuficiência orgânica (incluindo diálise)

IVb – Insuficiência multiorgânica

Grau V – morte do doente

A análise estatística foi efectuada através da IBM SPSS Statistics 19®, sendo feita uma análise descritiva e várias correlações de Pearson e Spearman's.

Os doentes que participaram neste estudo consentiram voluntariamente a sua participação, após explicados os objectivos do estudo e métodos a usar.

Resultados:

A amostra apresenta uma idade média de $67,95 \pm 11,9$ anos.

A forma de apresentação da doença mais frequente, foram as epigastralgias, dispepsia e vómitos, seguindo-se a anemia e o emagrecimento não intencional, ocorrendo em cerca de 49% e 37% respectivamente.

O estado nutricional do grupo de intervenção, foi avaliado numa consulta pré cirurgia, onde foi instituído um plano alimentar individualizado, adequado às necessidades nutricionais.

No primeiro dia de internamento, o grupo de controlo apresentava um IMC $26,6 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ e uma variação ponderal de $9,5 \pm 10,5\%$. O grupo de intervenção apresentava um IMC de $25,5 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ e uma variação ponderal de $7,6 \pm 7,0\%$.

TABELA 1 – Avaliação nutricional

	Média	Desvio padrão
Controlo		
IMC	26,6	5,4
%PP	9,5	10,5
Caso		
IMC	25,5	4,5
%PP	7,6	7,01

Verifica-se que apenas 4,8% do total da amostra apresentava IMC inferior a $18,5 \text{ Kg/m}^2$ e que 31,6% apresentava uma perda de peso superior a 10% nos últimos 3 meses. A variação ponderal foi mais elevada no grupo 1 ($p < 0,05$), atingindo em alguns casos os 20%.

Em 41,6% dos casos do grupo de intervenção foi realizada suplementação nutricional prévia, enquanto que no grupo controlo apenas 1 doente a efectuou.

TABELA 2 – Suplementação nutricional prévia

Grupos	Frequência	%
1	não	38
	sim	1
2	não	66
	sim	47



Doentes com albumina sérica inferior a 3,5mg/dl, realizaram nutrição parentérica prévia, como suplementação à dieta e suplementação nutricional oral. (p<0,05)

TABELA 3 – Composição nutricional média da suplementação nutricional prévia realizada

	Nº	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Suplementação Proteica (g)	26	12,5	25,0	16,7	6,02
Suplementação Glicídica (g)	10	120,0	600,0	360,0	145,6
NPT (Kcal)	11	1300,0	2200,0	1490,91	277,3

Quando aplicada a correlação de Pearson, constata-se que indivíduos com IMC pré-operatórios mais baixos, apresentam maior percentagem de perda de peso (p=0,0001), menor percentagem de linfócitos (p=0,021) e valores de albumina sérica mais baixos (p=0,003).

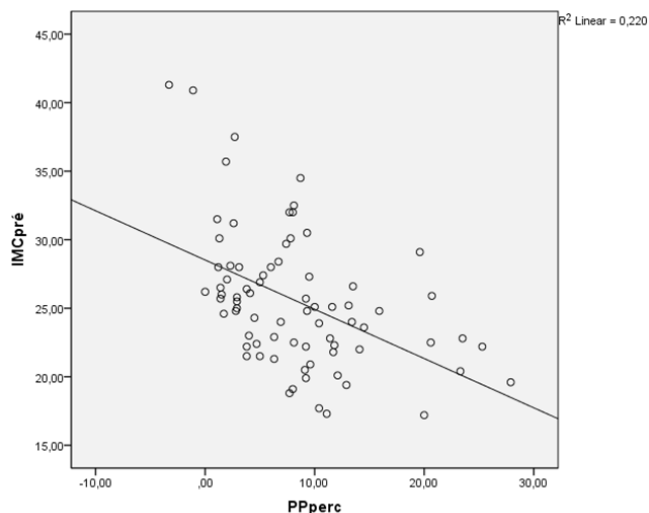


GRÁFICO 1 – Relação IMC prévio e Percentagem de Perda de Peso

Foram realizadas 97 gastrectomias totais e 55 sub-totais, após as quais em 40.0% dos casos ocorreu uma complicação cirúrgica. No grupo 1 a ocorrência de

complicação foi mais elevada do que no grupo de intervenção (59.0%; 38.9%; p<0,05).

O “leak anastomótico” cirúrgico foi a complicação mais frequente, seguida da deiscência da anastomose e da infeção do local cirúrgico.

TABELA 4 – Frequência de complicações cirúrgicas

% Complicações Cirúrgicas	40.0% (n= 61)
“leak anastomótico” cirúrgico	14,0%
Deiscência da anastomose	8,0%
Evisceração, infeção ferida operatória	7,0%
Estenose anastomose	4,0%
Outras	7,0%
Sem complicações	60,0%

Sendo que segundo Classificação de Clavien-Dindo, o Grau IIIb foi o mais frequente neste grupo, ocorrendo em 17,9% dos casos. No grupo de intervenção a complicação mais frequente foi a IIIa (18,6%), reduzindo a IIIb para 5,3% da amostra. A mortalidade hospitalar ocorreu em 5,3% dos casos, em ambos os grupos.

TABELA 5 – Classificação segundo Clavien-Dindo

	Grupos	Frequência	%
1,00	I	23	59,0
	II	3	7,7
	III-a	2	5,1
	III-b	7	17,9
	IV	2	5,1
	V	2	5,1
	Total	39	100,0
2,00	I	68	60,2
	II	11	9,7
	III-a	21	18,6
	III-b	6	5,3
	IV	1	0,9
	V	6	5,3
	Total	113	100,0



Grupos		N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
1,00	DiasInter	39	10,00	205,00	29,2	34,3
	ValorInt	39	2802,70	57455,40	8185,3	9620,3
	Iniciodietaoral	39	3	128	14,7	23,0
2,00	DiasInter	113	5,00	114,00	20,4	16,5
	ValorInt	113	1401,40	31950,80	5712,1	4619,5
	Iniciodietaoral	113	3	88	11,2	13,6

Verificou-se a existência de uma correlação negativa significativa entre a suplementação prévia e a ocorrência de complicações. ($p > 0,05$)

A dieta oral foi iniciada ao $14,7 \pm 23,0^{\circ}$ dia no grupo 1 e ao $11,2 \pm 13,0^{\circ}$ dia no grupo 2. Considera-se dieta oral, a dieta gastrectomizados 1, do serviço de nutrição e alimentação, de 700Kcal.

O reinício de dieta oral, foi mais tardio, nos doentes em que ocorreram complicações cirúrgicas, no entanto o suporte nutricional foi assegurado através da nutrição parentérica total, nomeadamente nos casos de deiscência da anastomose ($p < 0,05$).

A nutrição entérica foi realizada apenas, em 6,5% dos doentes, utilizando-se nestes casos formulas isocalóricas, administradas através de jejunostomias cirúrgicas.

Aquando da Alta Hospitalar a amostra apresentava um IMC médio de $24,0 \pm 4,57 \text{ Kg/m}^2$, e uma perda ponderal de 5,5% em relação ao peso do 1º dia de internamento (desvio padrão 5,0%).

Indivíduos que realizaram Quimioterapia Neo-adjuvante perderam mais peso durante internamento hospitalar. ($p = 0,009$)

O tempo de internamento foi mais prolongado aquando ocorrência de complicações cirúrgicas ($p = 0,0001$), nomeadamente deiscência de anastomoses ($p = 0,001$). O grupo 1 apresenta um tempo médio de internamento $29,2 \pm 34,3$ dias, contra os $20,4 \pm 16,4$ dias do grupo de intervenção. O grupo 1 teve um custo médio com o internamento de $8185,3 \pm 9620,3$ euros, enquanto que o de intervenção $5712,0 \pm 4619,5$ euros, ao qual corresponde uma diferença de 30%.

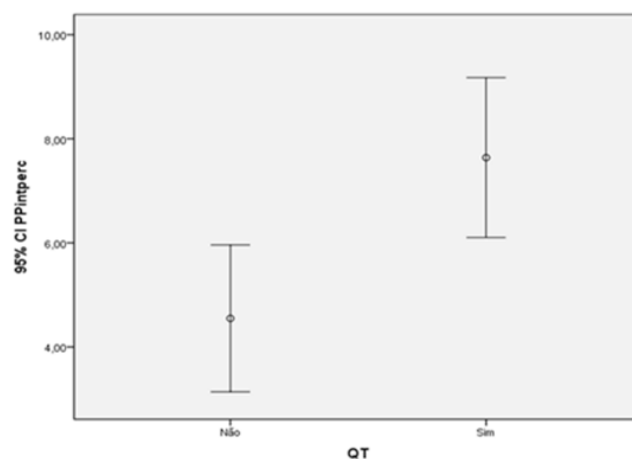


GRÁFICO 2 – Comparação das médias de perda de peso nos dois grupos, intervalo de confiança de 95%

DISCUSSÃO

A desnutrição energético proteica associada à doença, é muito frequente nos casos de neoplasia gástrica, devido à fisiopatologia da própria doença, assim como aos sintomas associados à mesma. Em muitos casos os sintomas interferem na ingestão alimentar, levando a que o doente ingira um valor energético diário inferior às suas necessidades nutricionais, contribuindo assim para um desequilíbrio nutricional. Desta forma, é necessária uma atenção redobrada para com estes doentes. Uma avaliação nutricional atempada, promoverá um suporte nutricional mais equilibrado e adequado que na maioria dos casos, contribui para uma evolução clínica mais favorável.



A cirurgia de ressecção continua a ser o tratamento de eleição nos casos de neoplasia gástrica, que associada a tratamentos quimioterápicos, contribuem para elevar consideravelmente a sobrevida destes doentes.

Segundo bibliografia, as complicações pós-operatórias imediatas mais comuns são as respiratórias, incluindo atelectasias pulmonares entre 12 e 20%, pneumonias em cerca de 9%, insuficiência respiratória em média de 3% e tromboembolismo pulmonar 0,05%.

Dentre as complicações locais são citados as eviscerações em 4%, e abscessos e infecções do local cirúrgico totalizando 3%.

Outras complicações menos frequentes mencionadas são a trombose venosa de membros inferiores em 2%, abscesso subfrênico em 1% e a pancreatite aguda em 1% dos casos.

As fístulas da anastomose esofagojejunal são as que mais preocupam o cirurgião, uma vez que a sua incidência é bastante elevada na literatura, variando de 10 a 22%, aumentando significativamente o tempo de internamento hospitalar e causando morbidade e mortalidade não desprezíveis. O seu tratamento incluiu manutenção de jejum prolongado e a prescrição de antibioterapia de amplo espectro, elevando significativamente os custos do tratamento.

Com este trabalho confirma-se que o "leak" anastomótico e a deiscência de anastomose, são as complicações mais frequentes, ocorrendo em 14% e 8% da amostra estudada.

Num estudo observacional equiparado à presente análise, realizado no Departamento de Cirurgia Geral do Complexo Hospitalar do Orense (Espanha), entre 2005 e 2006, verificou-se que 53% dos 80 doentes avaliados, apresentavam uma perda de peso superior a 10% nos últimos 3 meses, e que os níveis séricos de albumina eram inferiores a 3,5mg/dl em 49% dos casos. No estudo actual, a perda de peso superior a 10%, é menor, atingindo apenas cerca de 32% da amostra. Esta percentagem deve-se à intervenção precoce do nutricionista, nomeadamente na realização da avaliação e instituição de suporte nutricional adequado num período pré cirurgia.

Nesta fase a suplementação nutricional com suplementos nutricionais comerciais, foi fundamental. A suplementação nutricional está indicada para a satisfação das necessidades nutricionais dos doentes que não conseguem alcançar as suas necessidades proteicas e energéticas unicamente através da sua alimentação habitual, o que no caso deste grupo é muito frequente.

Várias publicações demonstram que, em desnutridos graves ou moderados, a terapia nutricional pré-operatória por 7 a 14 dias está associada a redução de infecções pós-operatórias e do tempo de internamento. Entendendo-se por risco nutricional grave a existência de, pelo menos, um destes itens: Perda de peso > 10% em 6 meses; IMC < 18,5 kg/m²; Avaliação Global Subjectiva = C; ou albumina sérica < 3 mg/dl (sem evidência de disfunção hepática e renal).

Em meta-análise envolvendo 1.250 doentes cirúrgicos, com diagnóstico de neoplasia gastrointestinal e desnutrição, verificou-se que a nutrição parenteral instituída no período pré-operatório (por 7 a 10 dias) é capaz de diminuir o risco de complicações em 10%.

Com base nestas evidências, a nutrição parentérica pré-operatória foi realizada em aproximadamente 13% da amostra, durante 8,2 dias (desvio padrão de 3,8), não sendo encontrado significado estatístico entre a realização de nutrição parentérica pré-operatória e a ocorrência de complicações cirúrgicas.

Após cirurgia, o reinício do suporte nutricional foi realizado o mais precocemente possível, sendo realizado até ao 5º dia pós-operatório em aproximadamente 75% da amostra, como indicado pela Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) que recomenda fortemente (nível A) a realimentação precoce após cirurgias gastrintestinais.

Apesar das guidelines da ASPEN e ESPEN recomendarem a nutrição entérica como suporte nutricional no doente cirúrgico, na prática não é frequente nesta unidade hospitalar, devido ao facto da maioria dos doentes reiniciarem dieta oral até ao sétimo dia pós-operatório, o que associado ao risco de ocorrência de complicações associadas à técnica de confecção de jejunostomia, desmotiva a equipa cirúrgica.



CONCLUSÕES

- O suporte nutricional precoce reduziu a ocorrência de complicações cirúrgicas em doentes com adenocarcinoma gástrico, submetidos a cirurgia de ressecção;
- A gravidade da complicação é menor quanto mais precoce for o suporte nutricional;
- Indivíduos com IMC mais baixo perdem mais peso e apresentam valores de albumina sérica e de linfócitos mais baixos;
- Indivíduos com suporte nutricional precoce apresentam menor percentagem de perda de peso;
- Doentes sujeitos a tratamentos quimioterápicos perdem mais peso durante o internamento hospitalar;
- O tempo de internamento e custos associados é inferior no grupo acompanhado nutricionalmente no perioperatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, B. J. W. W. Coebergh, C. D. H. Comber, D. Forman, A. Bray. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1374-1403
- Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. *J hum Nutr Diet* (2010); 23(4): 393-401
- Perioperative nutrition in malnourished surgical cancer patients—a prospective, randomized, controlled clinical trial. KlekS, sierzeza M, Szybinski P, scislo L, Walewska E, Kuli j. *Clin Nutr* (2011); 30(6): 708-13
- ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery Braga M, Ljungqvist O, Soeters, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F, *clinical Nutrition* (2009); 28: 378-86
- Gastric cancer: ESMO- ESSO- ESTRO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cnningham D, Cervantes A & Arnold D; *Annals of Oncology* (2013); 24(6): 57-63
- Perioperative nutrition support. Who and how. Salvino RM, Dechicco R, Seidner D, *Cleveland clinic journal of medicine*; (2010), 71(4): 345-515.
- Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. *J hum Nutr Diet* (2010); 23(4): 393-401
- Perioperative Nutritional Status Changes in Gastrointestinal Cancer Patients. Shim H, Cheong JH, Lee Ky, Lee H, Lee JG. *J Yonsei Med.* (2013); 54(6): 1370-76
- Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. *J hum Nutr Diet* (2010); 23(4): 393-4013
- Postoperative complications after total gastrectomy in the gastric cancer. Analysis of 300 patients Andreollo NA, Lopes LR, Coelho Neto JS, *ABCD Arq Bras Cir Dig* (2011); 24(2): 126-130
- Hyponutrition prevalence among patients with digestive neoplasm before surgery, Cid Conde L, Fernández López T, Neira Blanco P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ, Gómez Lorenzo FF. *Nutr Hosp.* (2008); 23(1): 46-53
- Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology, Bing Hu, Nassim El Hajj, Scott Stiller, Lammert Nancy, Barne Robert, Meloni-Ehrig A, *Journal of gastrointestinal oncology* (2012); 3(3): 251-261
- Disease-Related Malnutrition and Enteral Nutrition Therapy: A Significant Problem With a Cost-Effective Solution, National Alliance for Infusion Therapy and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Public Policy, *Nutr Clin Pract* (2010) 25: 548
- Preoperative immunomodulating nutrition in patients with gastric cancer, Ferraz, L. E.; Campos, A. C. F. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2012; 32(3): 43-46
- Perioperative Nutritional Status Changes in Gastrointestinal Cancer Patients, Hongjin Shim, Jae Ho Cheong, Kang Young Lee, Hosun Lee, Jae Gil Lee, and Sung Hoon Noh, *Yonsei Med J.* (2013) 53(6): 1370-74
- Complicações pós-operatórias em pacientes com Cancer gastrointestinal: o papel conjunto do estado nutricional e do suporte nutricional. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. *Clin Nutr*, 2007; 26(6): 698-709
- A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 633 Patients and Results of a Survey. Classification of Surgical Complications Daniel Dindo, MD, Nicolas Demartines, MD, and Pierre-Alain Clavien, MD, PhD, *FRCS, FACS. Ann Surg.* 2004 Aug; 240(2): 205-213.

Correspondência:

ELISA RUIVO

e-mail: elisa.ruivo77@gmail.com

Data de recepção do artigo:

07/04/2015

Data de aceitação do artigo:

31/08/2015



Apresentação pseudotumoral de tuberculose pancreática

A pseudotumoral presentation of pancreatic tuberculosis

*Diana Teixeira¹, Ricardo Moreira¹, Jorge Magalhães¹,
Manuel Ferreira², Carlos Alpoim², Pinto Correia³*

¹ Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral, ² Consultor de Cirurgia Geral, ³ Diretor de Serviço de Cirurgia Geral

Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães

RESUMO

Introdução: A tuberculose é uma doença crónica, extremamente comum nos países em desenvolvimento, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. O principal órgão atingido é o pulmão. Em 12% dos casos cursa com envolvimento gastrointestinal, estando o pâncreas envolvido em 0,25% de todos os casos de tuberculose disseminada. A apresentação clínica é variável, podendo mimetizar qualquer patologia intra-abdominal. A tomografia computadorizada abdominal é o exame auxiliar de diagnóstico *goldstandard*, permitindo boa visualização da massa tumoral. Todavia, não permite o diagnóstico definitivo. **Métodos e resultados:** Paciente de 68 anos de idade, do sexo feminino, com antecedentes de HTA, depressão e pancreatite aguda, referenciada por quadro clínico de dor abdominal epigástrica, náuseas e anorexia. O estudo etiológico revelou nódulo no processo uncinado com 27mm e espessamento parietal da 2ª e sobretudo 3ª porção do duodeno, com dilatação desta última. O diagnóstico de pancreatite crónica bacilar com linfadenite granulomatosa associada foi confirmado no exame histopatológico após duodenopancreatotomia cefálica. **Discussão/Conclusão:** O diagnóstico de tuberculose pancreática requer alto nível de suspeita, e embora seja uma condição rara, deve ser considerada como diagnóstico diferencial nos pacientes com lesão pancreática, especialmente aqueles com sintomas constitucionais.

Palavras chave: *pancreatite bacilar, tuberculose.*

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is a very common chronic disease in developing countries, caused by *Mycobacterium tuberculosis*. The main target organ is the lung. In 12% of cases it presents with gastrointestinal involvement: the pancreas is involved in 0.25% of all cases of disseminated tuberculosis. The clinical presentation is variable and can mimic any intra-abdominal pathology. Abdominal CT is the best imaging study, allowing good visualization of a mass. However, it does not allow definitive diagnosis. **Methods and Results:** 68 years old female with past history of hypertension, depression and acute pancreatitis, referred to emergency department with epigastric pain, nausea and anorexia. The etiological study revealed a nodule in the uncinuate process with 27mm and wall thickening of the 2nd and 3rd of duodenum with dilatation of the latter. The diagnosis of bacterial chronic pancreatitis associated with granulomatous lymphadenitis was confirmed by histopathological examination after Whipple procedure. **Discussion / Conclusion:** The diagnosis of pancreatic tuberculosis requires a high level of suspicion, and although it is a rare condition, should be considered as a differential diagnosis in patients with pancreatic disease, especially those with constitutional symptoms.

Key words: *bacillary pancreatitis, tuberculosis.*



INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença crônica extremamente comum nos países em desenvolvimento, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. O principal órgão atingido é o pulmão, condicionando necrose focal e destruição. Em 12% dos casos cursa com envolvimento gastrointestinal, estando o pâncreas envolvido em 0,25% de todos os casos de tuberculose disseminada. Os primeiros casos foram descritos por Auerbach em 1944.⁽¹⁾

A patogênese da tuberculose pancreática não é bem conhecida. Alguns estudos sugerem que os bacilos alcançam o pâncreas por disseminação linfo-hematogénica de uma tuberculose primária ou secundária. A lesão primária pode ser intestinal com envolvimento pancreático através da disseminação pelos gânglios retroperitoneais.⁽¹⁻⁴⁾

A apresentação clínica é variável, podendo mimetizar qualquer patologia intra-abdominal, incluindo neoplasia pancreática.^(2,3)

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de uma doente do sexo feminino, 68 anos de idade, referenciada ao ser-

viço de urgência, por quadro clínico caracterizado por dor abdominal epigástrica com 1 mês de evolução, mas agravada nas 72 horas prévias ao recurso aos cuidados de saúde. A dor abdominal apresentava irradiação dorsal surgindo cerca de 2 horas após as refeições. Concomitantemente apresentava náuseas e anorexia, sem perda ponderal ou outras queixas constitucionais. Como antecedentes pessoais apresentava HTA, depressão e um episódio prévio de pancreatite aguda.

Ao exame objetivo apresentava-se ligeiramente descorada, com abdómen mole e depressível, ligeiramente doloroso à palpação profunda do epigastro e sem massas palpáveis ou organomegalias.

Foi solicitado estudo analítico que não revelava quaisquer alterações. Ainda no serviço de urgência efetuou TC toraco-abdomino-pélvica que revelou: *“Pâncreas de dimensões aumentadas na região cefálica e processo uncinado, com área hipodensa nodular no processo uncinado, mal definida, com cerca de 27 mm. Densificação da gordura e infiltrado / exsudado inflamatório peri-pancreático, com espessamento parietal da 2ª e sobretudo 3ª porção do duodeno, com dilatação desta última”*. A lesão apresentava clivagem preservada com as estruturas vasculares e o estômago e não revelava outras alterações (figura 1).

Optou-se por internamento para controlo algico e posterior investigação.

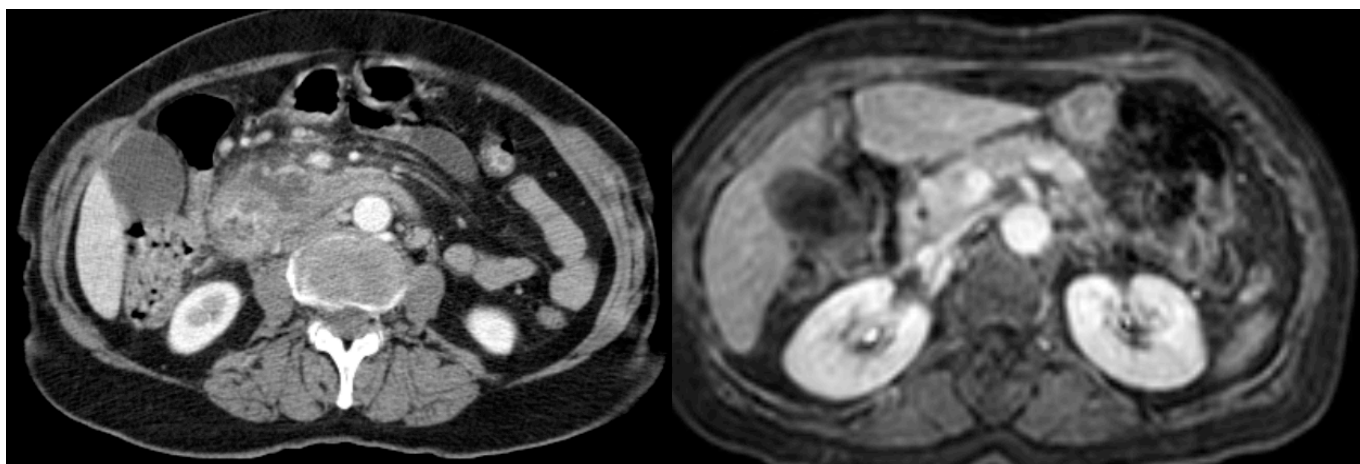


FIGURA 1 – Imagens de TC abdominal (esquerda) e colangiogramaRMN (direita) revelando área hipodensa nodular no processo uncinado, com 27 mm. Densificação da gordura e infiltrado / exsudado inflamatório peri-pancreático, com espessamento parietal da 2ª e sobretudo 3ª porção do duodeno.



Durante o internamento efetuou ainda marcadores tumorais que se apresentavam dentro dos parâmetros da normalidade, endoscopia digestiva alta (para esclarecimento do espessamento parietal do duodeno) que revelou *provável invasão duodenal de neoplasia cefalopancreática* (figura 2) e colangioRMN (que confirmou os achados da TC – figura 1).

Perante a hipótese de neoformação pancreática, aparentemente ressecável, sem sinais de metastização nos exames de estadiamento (marcadores tumorais e TC toracoabdominopélvico), optou-se pelo tratamento cirúrgico.

A doente foi submetida a duodenopancreatectomia cefálica, sem preservação pilórica, com gastrojejunosomia em Y de Roux, pancreaticojejunosomia terminolateral, sobre dreno tutor, e hepaticojejunosomia em dupla camada, após verificação intraoperatória de neoformação ao nível da cabeça e istmo pancreático, com planos de clivagem preservados em relação às estruturas vasculares, nomeadamente a veia mesentérica superior. O exame histopatológico afirmou o diagnóstico de **pancreatite crónica bacilar** com linfadenite granulomatosa associada (figura 3 B), apesar da coloração Ziehl-Neelsen ser inconclusiva. O pós-operatório e seguimento até ao momento (4 meses) decorreu sem intercorrências, tendo sido instituída terapêutica médica dirigida.

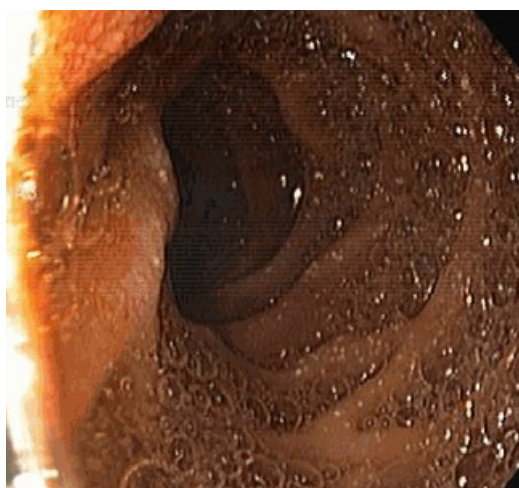


FIGURA 2 – Aspeto endoscópico digestivo alto revelando provável invasão duodenal de neoplasia cefalopancreática



Figura 3 – Imagens intra-operatórias de duodenopancreatectomia cefálica (A: aspeto região cefalopancreática e processo uncinado; B: O exame histopatológico afirmou o diagnóstico de pancreatite crónica bacilar com linfadenite granulomatosa associada, apesar da coloração Ziehl-Neelsen inconclusiva).

DISCUSSÃO

O atingimento pancreático, extremamente raro mesmo em países onde a incidência de tuberculose (TB) pulmonar é alta, geralmente está associado à forma miliar com prevalência de 0,25% dos casos. No entanto, o atingimento de forma isolada aparece em poucos casos relatados. Mesmo nos imunodeprimidos, o envolvimento pancreático é raro, sendo também a literatura a respeito muito escassa.

Numa revisão da literatura, verificou-se que a incidência em homens e mulheres tem uma relação de 1:1, com idade média de 40 anos.⁽⁴⁾



A sua patogênese não é bem conhecida. Sugere-se a disseminação linfo-hematogênica onde o foco primário pode ser pulmonar ou extrapulmonar com acometimento pancreático a partir dos linfáticos retroperitoneais ou por contiguidade a partir de um foco intestinal envolvido, secundariamente, pela ingestão de secreções infetadas.

A tuberculose pancreática manifesta-se, em geral, por sintomas sistêmicos inespecíficos como anorexia, astenia, perda de peso e dor abdominal epigástrica. Casos de abscesso pancreático, icterícia obstrutiva, pancreatite aguda ou crônica, hemorragia gastrintestinal por erosão da parede duodenal e trombose da artéria esplênica são manifestações resultantes do efeito de massa, podendo mimetizar doença maligna. As alterações endócrinas também podem mascarar o quadro.^(2,3,4)

Os achados radiológicos não são específicos. A radiografia do tórax é normal em 50% a 80% dos casos.^(1,4) A ecografia, tomografia computadorizada (TC) e a TC helicoidal ou ainda a ressonância magnética nuclear (RMN), geralmente revelam massa pancreática, a qual pode mimetizar, na maioria dos casos, lesão expansiva neoplásica ou abscesso. Outra forma de apresentação que pode surgir é a apresentação cística, capaz de mimetizar um pseudocisto ou cistoadenocarcinoma pancreáticos. A presença de outras evidências de tuberculose abdominal, como adenomegalias na região peripancreática e/ou mesentérica, espessamento mural afetando a região ileocecal, lesões noutros órgãos ou ascite, podem auxiliar no raciocínio diagnóstico. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), por sua vez, pode demonstrar obstrução decorrente do efeito de massa ou formação de estenose.⁽²⁾

Os bacilos ácido-álcool resistentes são apenas identificados em 20 a 40% dos casos, e os exames culturais são positivos em cerca de 70% das situações, mesmo quando se trata de amostras colhidas durante a intervenção cirúrgica. Os granulomas caseosos são observados em 75 a 100% dos casos.⁽⁴⁾ Contudo, a sua ausência não exclui o diagnóstico de tuberculose, concluindo-se, assim, que o diagnóstico histológico

não é indiscutível. No sentido de maior sensibilidade e possibilidade de realizar um diagnóstico mais rápido face à microscopia ou exames culturais, o exame de quantificação de *M. tuberculosis* pela PCR (polimerase chain reaction) constitui uma alternativa para os casos de culturas negativas.

A apresentação clínica e imagiológica mimetiza lesão neoforativa do pâncreas, sendo o diagnóstico de tuberculose pancreática raramente colocado inicialmente, exceto quando há elevado grau de suspeição, relacionado com a história pessoal e familiar, assim como na existência de comportamentos de risco.^(2,4)

O caso clínico que apresentamos retrata essa dúvida, pois trata-se de uma doente cujos antecedentes pessoais não fariam antever o diagnóstico. A clínica e os exames laboratoriais, tal como na maioria dos casos descritos, eram pouco específicos (o exame físico não apresentava evidência clínica de tuberculose pulmonar: hipersudorese, perda ponderal ou hemoptises) e os exames de imagem, ao alertar para a presença de uma lesão a nível cabeça/processo uncinado do pâncreas, levantaram a suspeita de lesão neoforativa. Sendo este o diagnóstico mais provável e, na elevada possibilidade de ressecabilidade desta massa, a opção foi o tratamento cirúrgico. Não foi efetuado lavado brônquico dada a ausência clínica de suspeita de tuberculose pulmonar.

Não obstante a opção adotada, a American Joint Commission of Cancer assume como consenso que a biópsia aspirativa por agulha fina guiada por ecoendoscopia (EUS-FNA) constitui o método de diagnóstico de escolha para o estudo de massas pancreáticas.⁽⁵⁾ No caso relatado não foi efetuada ecoendoscopia pré-operatória, dada a elevada suspeita de lesão maligna ressecável, em detrimento de tuberculose pancreática.

A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes no exame histopatológico é virtualmente diagnóstica. A ecoendoscopia e biópsia por agulha fina associada é um procedimento seguro e valioso. Nas lesões sólidas tem uma acuidade elevada, apesar de não poderem ser menosprezadas as suas limitações na presença de



alterações inflamatórias, que podem levar a diagnósticos falsos negativos ou falsos positivos. Assim, os resultados devem ser interpretados cautelosamente, de acordo com o contexto clínico e suspeita de malignidade, podendo eventualmente ser útil a repetição da punção. A análise bioquímica isolada dos níveis de CEA do fluido aspirado apresentou um papel relevante na distinção do potencial de malignidade das lesões. A ecoendoscopia e biópsia por agulha fina associada teriam provavelmente conduzido ao diagnóstico, evitando a necessidade de medidas invasivas. Um alto índice de suspeição e perspicácia clínica deve ser mantido para ajudar a evitar a necessidade de laparotomia em tais pacientes.

O tratamento da tuberculose gastrointestinal é médico com esquema triplo com isoniazida, pirazinamida e rifampicina, por um período de 9 a 12 meses.

Nos doentes com infecção pelo VIH, e devido à maior taxa de resistências aos tuberculostáticos, dever-se-á adicionar outro anti-bacilar (etambutol ou estreptomina) com a eventual necessidade de prolongamento do tempo de terapêutica. A terapêutica cirúrgica fica assim reservada para complicações gastrintestinais da tuberculose como perfuração, hemorragia ou obstrução, ou caso existam dúvidas no diagnóstico, nomeadamente suspeita de lesão neoplásica.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de tuberculose pancreática requer alto nível de suspeição e, embora seja uma condição rara, deve ser considerada como diagnóstico diferencial em pacientes com lesão pancreática suspeita de malignidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lopes AJ, Capone D, Mogami R et al; Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem; Pulmão RJ 2006; 15(4):253-261
2. Henrique Pereira Faria et al. Tuberculose pancreática: relato de caso e revisão da literatura. Radiol Bras 2007; 40(2):143-145
3. Small PM, Fujiwara PI. Medical Progress-Management of Tuberculosis in the United States; N Eng J Med 2001; 345:189-200.
4. S.K.Ahlawat, A.Pishvaian, J.H. Lewis, N. G. Haddad, Pancreatic tuberculosis diagnosed with endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration. J. Pancreas (on line) 2005; 6(6):598-602.
5. Exocrine pancreas. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. AJCC Cancer Staging Handbook, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002: 182.

Correspondência:

DIANA TEIXEIRA

e-mail: teixeira.diana@gmail.com

Data de recepção do artigo:

23/02/2014

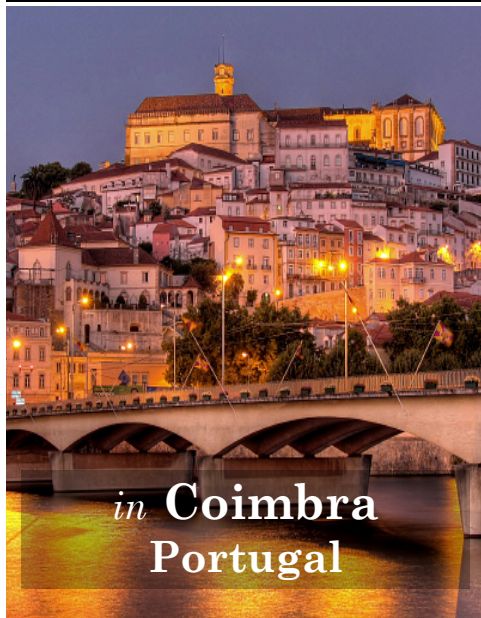
Data de aceitação do artigo:

31/08/2015



4ª Edição / 4th Edition

Inscrição / Registration: sepsday@yahoo.com



25 Maio 2016
25th May 2016

DIA DA SEPS / SEPS DAY

Director / Chairman: Prof. Dr. Costa Almeida
disponível / available in iBooks Store



Técnica de Porta Única
Single port technique

VS

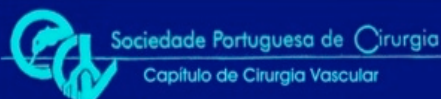
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Hospital Geral Cirurgia C / Surgery C Department

Organização / Organization: Dr. CE Costa Almeida

Agradecimentos / Thanks to:



Apoios / Contributors:



Dia 1

20:00 Jantar
Confraternização

Dia 2

7:45 Café para acordar

8:00 Introdução teórica

- tratamento das perfurantes (revisão de técnicas)
- porta única vs duas portas

8:45 - 13:30 Bloco operatório

- componente prática com participação activa dos visitantes

14:00 Almoço de despedida

Day 1

20:00 Come together
dinner

Day 2

7:45 Wake-up coffee

8:00 Theoretical
introduction

- treatment of perforators (review of techniques)
- single port vs two port

8:45 - 13:30 Operation room

- active participation of visitors (Hands-on)

14:00 Farewell lunch

Pâncreas ectópico: forma rara de apresentação

Ectopic pancreas: a less common presentation

J. Marques¹, J. Castro², H. Oliveira³

¹ Interno Complementar de Cirurgia Geral; ² Assistente Graduado de Cirurgia Geral;

³ Director do Serviço de Cirurgia Geral

Centro Hospitalar Tondela-Viseu – Unidade de Viseu – Serviço de Cirurgia 2

RESUMO

Pâncreas ectópico é uma malformação congénita definida pela presença de tecido pancreático em localização diferente da habitual. A localização a nível jejunal é rara, tal como a apresentação na forma de oclusão intestinal. A maioria são achados incidentalmente, sendo clinicamente evidentes quando complicados. O caso clínico reporta-se a uma paciente de setenta e quatro anos de idade que recorreu ao Serviço de Urgência com um quadro de oclusão intestinal condicionada por massa sólida na dependência do jejuno. Foi submetida a cirurgia com ressecção da neoformação. A histologia revelou pancreatite aguda em pâncreas ectópico em ansa de delgado. Sendo a histologia fundamental, o uso de exame extemporâneo intra-operatório poderá evitar cirurgias excessivamente radicais. Este caso é apresentado com o objectivo de manter presente esta entidade no diagnóstico diferencial de situações de oclusão intestinal.

Palavras chave: *pâncreas ectópico; oclusão intestinal.*

ABSTRACT

Ectopic pancreas is a congenital malformation, defined by the presence of normal pancreatic tissue outside its usual location. It is unusual to affect the jejunum. It is usually an incidental finding, becoming clinically evident when complicated. This clinical case reports a seventy-four years-old patient that presents in the Emergency Department with an intestinal obstruction caused by a solid mass in the jejunum. After surgical resection, histology revealed acute pancreatitis in ectopic pancreas adherent to a small bowel loop. Histology is mandatory for diagnostic. Frozen sections may help avoiding a radical surgery. We present this case to keep in mind this entity on differential diagnosis of intestinal obstruction.

Key words: *ectopic pancreas; intestinal obstruction.*

INTRODUÇÃO

Pâncreas ectópico refere-se à presença de tecido pancreático em localização que não a sua habitual [1], sem continuidade anatómica com o pâncreas e pos-

suindo vascularização e sistema ductal próprios. Embora raro, desconhece-se com exactidão a sua frequência. É, pela ausência de sintomas ou inespecificidade dos mesmos, habitualmente um achado incidental. Os sintomas dependem da sua localização



e tipo de complicação associada (inflamação, sangramento, obstrução intestinal, malignização).

CASO CLÍNICO

O presente caso reporta a história de uma doente do sexo feminino, de 74 anos de idade, sem antecedentes médicos nem cirúrgicos, que recorre ao SU por dores abdominais generalizadas e paragem de emissão de gases e fezes, com 3 dias de evolução.

Ao exame objectivo encontrava-se subfebril, com ruídos peristálticos normais, com dor e defesa à palpação do flanco e fossa ilíaca esquerdos, sem massas palpáveis. Sem evidência de defeitos herniários.

A radiografia simples de abdómen (Figura 1) revelava imagens de níveis hidro-aéreos.

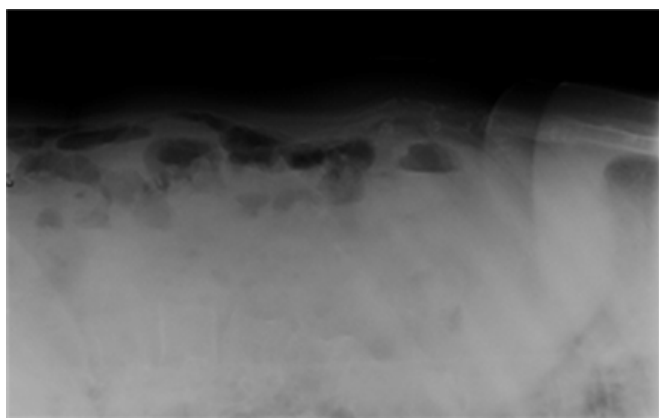


FIG. 1 – Radiografia simples de abdómen (raios tangenciais)

Analiticamente apresentou-se com elevação da contagem de leucócitos / neutrófilos e da Proteína C Reactiva.

Foi solicitada Tomografia Axial Computorizada abdominal e pélvica (Figuras 2 e 3): “Na dependência do jejuno proximal massa sólida, com 3.4x3.0x2.0 cm de diâmetros, compatível com neoplasia. Esta ansa tem um marcado espessamento parietal com edema e zonas com ar intra-parietal, não se podendo

QUADRO I – Valores analíticos da doente no Serviço de Urgência

Parâmetro	Valor	Unidade	Normal
Leucócitos	16.7	X10 ⁹ /L	4.5-11.5
Neutrófilos	83.7	%	
Hemoglobina	11.6	g/dL	12-15
Hematócrito	33.5	%	35-49
Plaquetas	268	X10 ⁹ /L	150-450
Tempo Protrombina	15.3	Segundos	9.9-12.8
Protrombinémia	66	%	70-100
Ureia	35	mg/dL	16-42
Creatinina	1.2	mg/dL	0.5-1.2
Sódio	137	mEq/L	136-145
Potássio	3.9	mEq/L	3.4-4.4
Cloro	104.4	mEq/L	98-107
Amilase	88	UI/L	8-53
Lipase	170	UI/L	6-51
Proteína C Reactiva	21.85	mg/dL	< 0.5

excluir isquémia. A gordura adjacente apresenta-se marcadamente densificada, com formações ganglionares infracentimétricas. Ligeira quantidade de derrame peritoneal livre no fundo de saco de *Douglas*”.

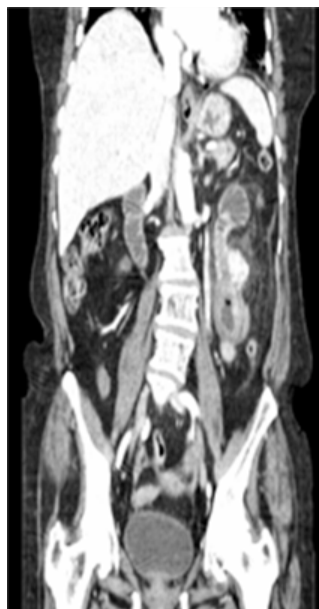


FIG. 2 – Imagem de TAC (corte sagital)

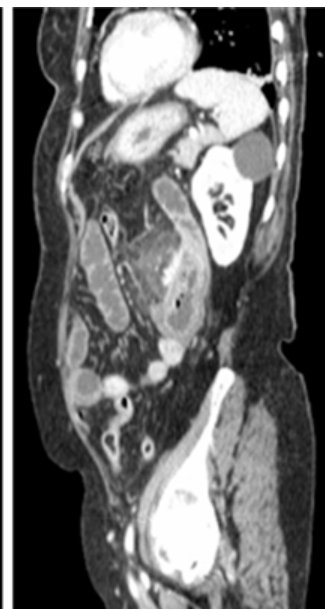


FIG. 3 – Imagem de TAC (corte coronal)



Proposta laparotomia exploradora de urgência, que a doente aceitou e consentiu. Verificou-se existência de neo-formação com atingimento da primeira ansa de jejuno e aparente atingimento do cólon transverso. Realizada ressecção em bloco de primeira ansa de jejuno e cólon transverso. Foi restabelecido o trânsito com entero-enterostomia látero-lateral e transverso-transversostomia látero-lateral, ambas mecânicas.

No pós-operatório apresentou boa evolução clínica. A anatomia patológica veio a revelar “Lesão nodular constituída por ácinos e ductos revestido por epitélio sem atipia e ilhéus de células neuroendócrinas, aspectos próprios de tecido pancreático ectópico, com lesões necro-inflamatórias que envolvem o mesentério do segmento entérico e o meso do segmento do cólon transverso aderente na peça. Mucosa entérica e cólica sem alterações. Gânglios linfáticos com alterações reativas e inespecíficas. Não há sinais de malignidade”.

DISCUSSÃO

Pâncreas ectópico é uma entidade rara, habitualmente assintomática, descoberta durante intervenção cirúrgica (por outra causa) ou autópsia^[2].

A fisiopatologia desta malformação congénita não está totalmente compreendida. Existem duas teorias possíveis sobre a sua origem, sendo a primeira de fragmentação e separação de tecido pancreático durante embriogénese e a segunda de metaplasia tecidual. Embriologicamente o pâncreas tem origem em invaginações de tecido endodérmico do duodeno primitivo. A porção ventral dá origem à porção cefálica e a porção dorsal dá origem ao corpo e cauda do pâncreas. A primeira teoria assenta na deslocalização de fragmentos pancreáticos durante o processo de rotação do intestino primitivo, podendo posteriormente esses fragmentos de tecido adulto localizar-se em qualquer parte do tubo digestivo. A segunda teoria defende que a ectopia pancreática tem origem em fenómenos de metaplasia de tecido endodérmico que depois migra para a submucosa durante o desenvolvimento embriológico do tracto gastro-intestinal.

A incidência precisa é desconhecida, atingindo 0.1% a 0.2% em estudos de autópsia, com uma relação homens:mulheres de 3:1. Localiza-se em qualquer parte do tracto gastro-intestinal, encontrando-se 90% dos casos descritos no tracto gastro-intestinal alto e tendo dentro deste como localização preferencial o estômago (duodeno e jejuno são menos frequentes). Kilman e Berk reportaram uma série de 20 casos de pâncreas ectópico gástrico, 65% dos quais no antro, 30% no piloro e 5% no canal pilórico. Localizações menos habituais são: divertículo de Meckel, vesícula biliar, umbigo, mediastino, trompas, esófago, pulmão, via biliar comum, ducto cístico, ampola de Vater, baço, fígado, mesentério, omento, pele e gânglios linfáticos^[3].

Apesar do seu carácter congénito, habitualmente manifesta-se apenas na idade adulta por volta da sexta década de vida. O diâmetro habitual, no diagnóstico, é de 1-2 cm (no caso clínico apresentado era de 3.4 cm). A sua localização submucosa torna-o difícil de distinguir de outras entidades como Tumores do Estroma Gastro-Intestinal. Apesar de habitualmente assintomática, com o tempo e o crescimento do tecido ectópico (> 1.5 cm) e sua localização mais próxima da mucosa, esta condição pode produzir sintomas muitas das vezes inespecíficos como dor abdominal (45.5%), desconforto epigástrico (12.0%), náuseas e vômitos (9.6%), hemorragia (8.0%) e outros (24%). O mecanismo de produção de sintomas está relacionado com produção local de hormonas e enzimas causando inflamação, irritação e espasmo, conduzindo algumas vezes a quadros clínicos que podem ser confundidos com síndromes carcinóides. Para além da dimensão, a clínica está também dependente da localização da lesão ^[1,2]. Quando envolve a camada muscular pode exercer efeito de corpo estranho resultando em espasmo, dismotilidade e vômitos persistentes. Os sintomas obstrutivos estão intimamente associados à localização da lesão que, quando adjacente ao esfíncter de Oddi pode levar a quadro de icterícia obstrutiva enquanto que, em localização pré-pilórica conduz a obstrução pilórica com vômitos incoercíveis. A obstrução de intestino delgado parece



menos provável atendendo ao seu maior diâmetro e elasticidade própria da sua parede.

O pâncreas ectópico pode ainda apresentar-se através de complicações semelhantes às habitualmente associadas ao tecido pancreático, tais como pancreatite, formação de pseudo-quistos ou malignização. Podem ainda desenvolver-se tumores dos ilhéus pancreáticos como insulinosas, gastrinomas e tumores secretores de hormona de crescimento, sendo estes tumores complicados de hipoglicémia, Síndrome de Zollinger-Ellison e acromegália, respectivamente. O prognóstico associado a estas lesões malignas é no entanto mais favorável relativamente aos carcinomas que se desenvolvem no pâncreas em localização normal [4].

O diagnóstico pré-operatório é difícil, apesar dos avanços imagiológicos e endoscópicos. Estão disponíveis vários exames complementares de diagnóstico capazes de ajudar na obtenção de um diagnóstico, sendo importante lembrar que muitas das vezes se recorre a eles para estudo de situações gastro-intestinais mais frequentes, acabando as lesões de pâncreas ectópico por ser um achado incidental. Não existe um marcador específico de pâncreas ectópico. Classicamente, os estudos radiológicos revelam defeito de preenchimento regular nos trânsitos com bário ou uma imagem em TAC contrastado com um realce semelhante ao tecido pancreático normal. No entanto, a inflamação local torna os achados radiológicos frequentemente inespecíficos. Endoscopicamente apresenta-se como uma lesão submucosa de base larga e com depressão central [4] secundária a ducto pancreático subjacente. Mais uma vez, o espasmo tantas vezes induzido pelo processo inflamatório local dificulta o acesso endoscópico. Mesmo em lesões identificadas endoscopicamente, as biópsias muitas vezes acabam apenas por revelar tecido superficial com características inflamatórias crónicas não permitindo o diagnóstico de lesões submucosas. A ecografia endoscópica é o exame *gold-standard* para avaliação de lesões submucosas do tracto gastro-intestinal, sendo um instrumento valioso para estabelecer diagnóstico diferencial com Tumores do Estroma Gastro-Intestinal [1]. A ecografia endoscópica permite diagnóstico de lesões

de pâncreas ectópico com dimensão entre 0.5-2 cm e quando associada a biópsia guiada permite obtenção de estudos citológicos com níveis de sensibilidade de 80% a 100%. Apenas o estudo histológico da peça operatória permite um diagnóstico definitivo. Histologicamente a classificação é feita em função do tipo de estruturas pancreáticas que são encontradas na lesão. Heinrich classificou pâncreas ectópico em três diferentes tipos (Quadro II).

QUADRO II – Classificação de Heinrich para pâncreas ectópico.

Tipo I	Ductos, ácinos e ilhéus endócrinos
Tipo II	Ductos e ácinos
Tipo III	Ductos com poucos ácinos ou apenas ductos ectasiados, denominado adenomioma

Outras classificações descreveram quatro tipos de lesões (Quadro III).

QUADRO III – Classificação com quatro tipos de pâncreas ectópico.

Tipo I	Contendo todo o tipo de células – ectopia total
Tipo II	Contendo apenas ductos – ectopia canalicular
Tipo III	Contendo apenas células acinares – ectopia exócrina
Tipo IV	Contendo apenas células dos ilhéus pancreáticos – ectopia endócrina

Histologicamente, a lesão da doente do caso clínico apresentado classificou-se como Tipo I de Heinrich.

A orientação a dar a cada doente é ainda controversa, quer no que respeita a intervenção cirúrgica, quer no que se refere a vigilância.

Perante situações sintomáticas, nas quais se tenham excluído as causas mais comuns de queixas abdominais, está indicada a ressecção sobretudo se não houver um resultado histológico confiável [2].

Lesões assintomáticas benignas não requerem habitualmente intervenção cirúrgica. No entanto, lesões que levantam dúvidas quanto ao seu potencial de



malignidade têm indicação para cirurgia de ressecção.

Perante um achado intra-operatório, é mandatória a excisão total da lesão. A realização de procedimentos mais radicais com ressecção em bloco de estruturas adjacentes, embora deva ser evitada, pode ser por vezes a solução para evitar dúvidas diagnósticas ou reduzir a probabilidade de uma re-operação tecnicamente mais exigente [5].

Perante situações sintomáticas ou achados incidentais em cirurgia, a realização de procedimentos menos radicais como excisão parcial ou biópsia podem levar a recorrência / persistência de sintomas.

Não sendo ainda consensual a orientação terapêutica para doentes assintomáticos, a necessidade de um diagnóstico histológico torna a cirurgia muitas vezes inevitável. Contudo, há que salientar o papel que a

análise extemporânea intra-operatória poderá ter para a realização de uma cirurgia com uma radicalidade menos excessiva.

CONCLUSÃO

Apesar de rara, a condição de pâncreas ectópico deve ser tida em conta no diagnóstico diferencial de situações de oclusão intestinal alta. Sendo difícil o diagnóstico pré-operatório, a cirurgia de ressecção e exame histológico impõem-se como passos fundamentais para o estabelecimento diagnóstico desta condição.

No entanto, continua ainda por definir qual a melhor estratégia de seguimento de lesões assintomáticas de pequenas dimensões e não suspeitas de malignidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jyothi AR, Sharmila PS, Rajaram T. Pancreatic Heterotopia in Jejunum presenting as small Bowel Obstruction. Medica Innovatica, June 2013, Volume 2, Issue 1
2. Gupta MK, Karlitz JJ, Raines DL, et al. Heterotopic pancreas. J La State Med Soc, 2010; 162: 310-313
3. Ormarsson OT, Gudmundsdottir I, Marvik R. Diagnosis and treatment of gastric heterotopic pancreas. World J Surg 2006; 30: 1682-1689
4. Christodoulidis G, Zacharoulis D, Barbanis S, et al. Heterotopic pancreas in the stomach: a case report and literature review. World J Gastroenterol 2007; 13: 6098-6100
5. Chandra N, Campbell S, Gibson M, Reece-Smith H, Mee A. Intussusception caused by a heterotopic pancreas. Case report and literature review. JOP. J Pancreas (Online) 2004; 5: 476-479

Correspondência:

JÚLIO MARQUES

e-mail: julio.tondela@clix.pt

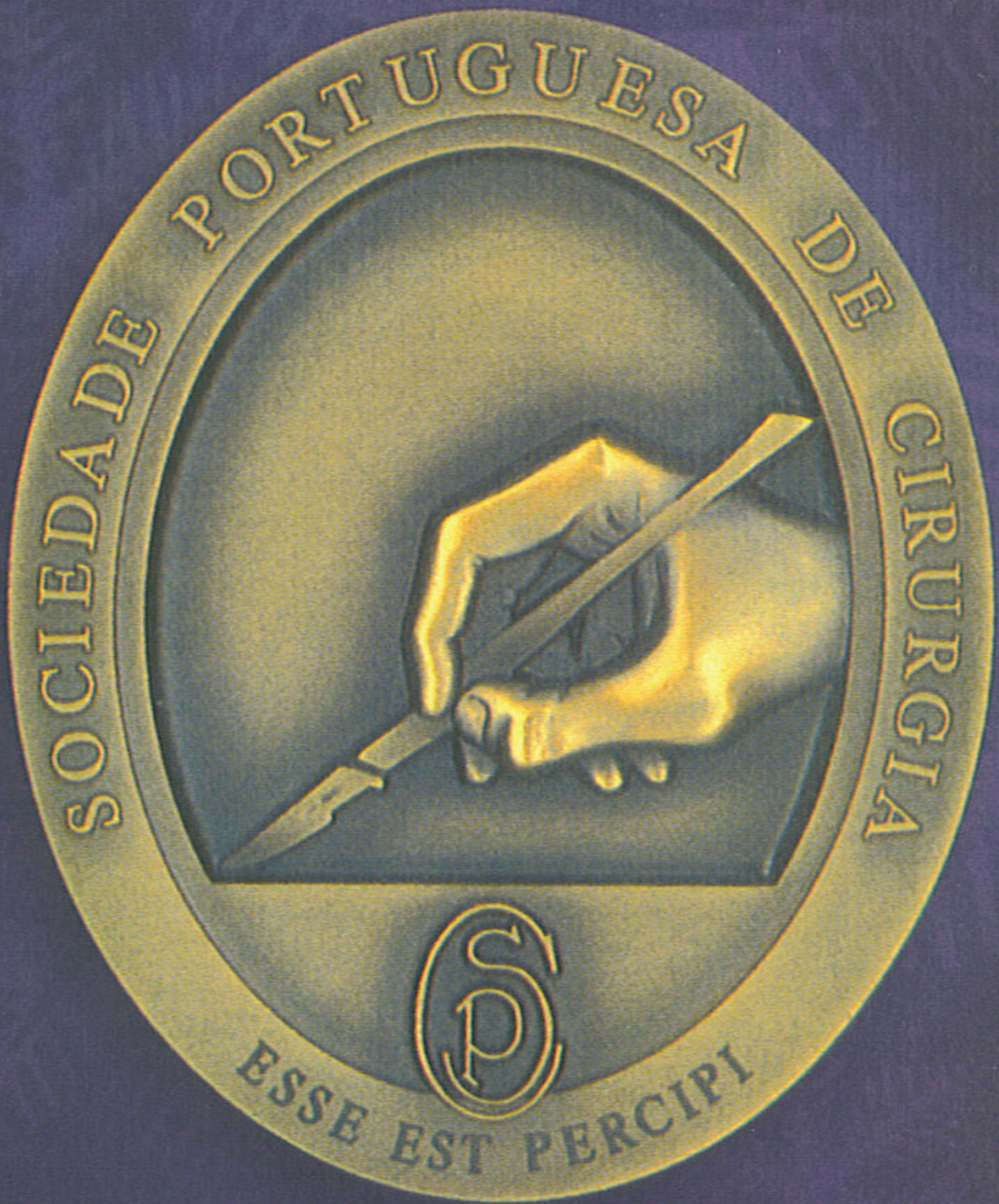
Data de recepção do artigo:

06/03/2015

Data de aceitação do artigo:

27/07/2015





Obstrução intestinal alta por Bandas de Ladd

Duodenal obstruction caused by Ladd's bands

*Helena Devesa¹, Bárbara Lima², Aires Martins², Manuel Ferreira²,
Eduardo Vasconcelos¹, Rui Torres⁴, Alberto Midões⁵*

¹ Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral; ² Interno de Formação Específica de Cirurgia Geral;

³ Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral; ⁴ Chefe de Serviço

Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Portugal

RESUMO

As bandas de Ladd são uma patologia característica da infância, rara na idade adulta, exigindo o seu diagnóstico um elevado grau de suspeição nesta faixa etária. Os doentes sintomáticos podem ter uma apresentação crónica ou aguda, com vôlvo, isquémia intestinal ou hérnia interna. O exame complementar de diagnóstico com maior acuidade é a tomografia computadorizada do abdómen, embora muitas vezes o diagnóstico seja feito incidentalmente através de exames efectuados por outros motivos, ou em cirurgias por motivos não relacionados, ou por oclusão intestinal do intestino delgado. Neste artigo, apresentamos o caso de um homem de 54 anos, com sintomas crónicos, que se apresentou com um quadro agudo de obstrução duodenal.

Palavras chave: *bandas de Ladd; mal-rotação intestinal; obstrução duodenal.*

ABSTRACT

Ladd's bands are a condition typical of the childhood, being rare in adulthood, whose diagnosis requires a high level of suspicion. The symptomatic patients may present with chronic or acute complaints, with volvulus, intestinal ischaemia or an internal hernia. The best exam to make a diagnosis is abdominal computerized tomography, although most commonly the diagnosis is made incidentally in exams undertaken for other complaints, or during surgery carried out for unrelated diagnosis, or for obstruction of the small bowel. In this paper, we present the case of a 54 year-old man, with chronic complaints, that presented with an acute form of duodenal obstruction.

Keywords: *Ladd's bands; intestinal malrotation; duodenal obstruction.*

INTRODUÇÃO

As Bandas de Ladd são uma patologia característica da infância, com 90% dos casos diagnosticados no primeiro ano de vida. Apesar de ser rara na idade adulta, com incidência desconhecida, pelos estudos

de cadáveres estima-se que esta seja 1% da população total.

Este artigo apresenta o caso de um homem de 54 anos, com uma apresentação aguda de mal-rotação intestinal, mas com antecedentes de sintomas de cronicidade desta patologia, desde a infância.



CASO CLÍNICO

Homem de 54 anos que recorreu ao Serviço de Urgência por vômitos aquosos com 3 dias de evolução, acompanhados de dor abdominal tipo moedreira, ausência de trânsito intestinal para gases e fezes e anorexia, quadro compatível com oclusão intestinal alta.

Da sua história pregressa, o doente referia história de enfartamento e mau-estar pós-prandial, desde a infância, sem vômitos. Tinha efectuado endoscopia digestiva alta em ambulatório, sem alterações. Sem antecedentes cirúrgicos.

Ao exame objectivo, apresentava-se emagrecido e desidratado. O abdómen não tinha alterações à inspecção, era doloroso à palpação profunda do mesogastro, sem sinais de irritação peritoneal e com ruídos hidro-aéreos escassos. Ao toque rectal não apresentava alterações.

Foi colocada sonda nasogástrica com saída de 1000 ml de conteúdo aquoso e alimentar digerido.

Analiticamente, apresentava leucocitose discreta e insuficiência renal aguda pré-renal por desidratação, sem outras alterações.

Imagiologia

A radiografia abdominal de pé mostrava o sinal da dupla bolha (figura 1).



Figura 1

Efectuou tomografia computadorizada (TC) abdominopélvica que mostrou um espessamento parietal irregular ao nível do antro gástrico e sinais de uma torção da raiz do mesentério (volvo), com inversão da posição da artéria mesentérica superior relativamente à veia mesentérica superior, associada a uma ligeira ectasia hídrica do duodeno (figuras 2A e 2B).



FIGURA 2A – Identificação do ângulo de Treitz à direita da coluna e do cego em posição alta



FIGURA 2B – Identificação dos vasos mesentéricos superiores (artéria e veia) em espiral

Tratamento

Foi submetido a laparotomia urgente. Intra-operatoriamente, encontraram-se bandas fibrosas de fixação do duodeno ao cego e ao peritoneu parie-



tal (figura 3A), com presença de rotação da raiz do mesentério e cego em posição anômala (figura 3B), sub-hepático. Boa viabilidade do intestino delgado, apesar de se constatar estase venosa das veias ileais e da veia cólica direita, condicionada por malrotação da raiz do mesentério. Eixo vascular dos vasos mesentéricos superiores sem rotação. Procedeu-se a operação de Ladd, com redução do volvo em sentido anti-horário, mobilização do cólon direito e duodeno (através de descolamento da goteira parietocólica direita), secção das bandas de Ladd, alargamento da base do mesentério e apendicectomia.

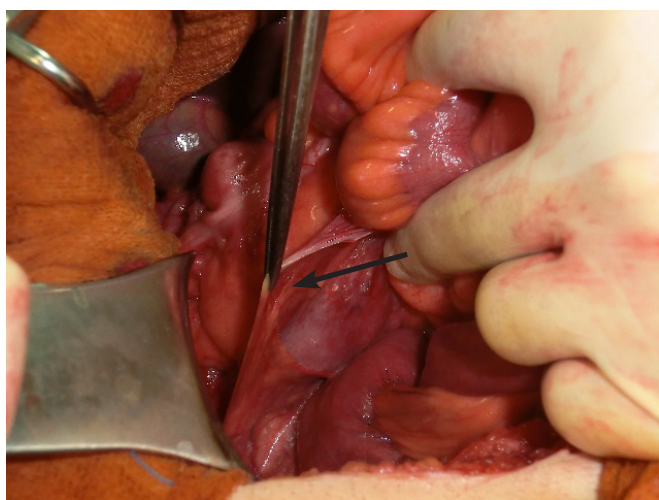


FIGURA 3A

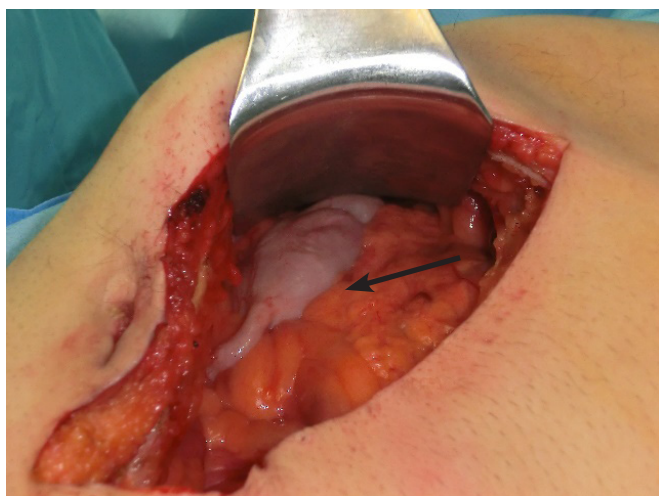


FIGURA 3B

O pós-operatório decorreu sem intercorrências, e o doente teve alta ao 7º dia pós-operatório.

Ao 4º mês de vigilância, o doente encontrava-se clinicamente bem, com aumento ponderal, sem mais episódios de dor abdominal nem de enfartamento pós-prandial após a cirurgia.

DISCUSSÃO

Embriologia

A malrotação do intestino delgado é um desvio da rotação normal anti-horária de 270º do intestino que ocorre durante o período embrionário. Na quinta semana de embriogênese, o intestino delgado inicia um processo de rápido alongamento e excede a capacidade da cavidade abdominal, o que leva a uma herniação fisiológica temporária para o cordão umbilical por volta da 6ª semana. Durante este período, o intestino delgado sofre uma rotação anti-horária de 270º à volta do eixo da AMS. A redução progressiva da hérnia fisiológica do intestino delgado começa durante a 10ª semana de desenvolvimento e completa-se cerca da 11ª semana de desenvolvimento embrionário. (4,5)

As anomalias de rotação do intestino ocorrem quando a normal rotação e fixação embriológica falha. (3) A falha desta rotação fisiológica normal leva a vários graus de anomalia, sendo uma das anomalias possíveis o desenvolvimento, pelo mesentério do intestino delgado, de uma banda vertical estreita de fixação, com persistência das bandas fibrosas de peritoneu que fixam o duodeno e o cego à parede abdominal. Estas bandas congénitas estendem-se da parede abdominal lateral direita ou peritoneu posterior, através do duodeno, ligam-se ao cego não descido e são conhecidas como bandas de Ladd. (2,4,5) As bandas de Ladd comprimem o duodeno podendo causar obstrução por compressão ou “kinking” da 2ª ou 3ª porção do duodeno. (2,4) A malrotação do intestino e a localização anômala do cego produzem um pedículo vascular mesentérico superior estreito, por oposição ao mesentério do intestino delgado habitual, de base larga. A AMS de base estreita e a falta de fusão



do peritoneu posterior predispõem à ocorrência subsequente do volvo do intestino delgado e oclusão com potencial catástrofe vascular. (4)

Demografia

As bandas de Ladd são uma anomalia congénita da embriogénese peritoneal e persistem durante toda a vida. Estima-se que esta malrotação atinja 1 em cada 500 nados-vivos. No entanto, a sua verdadeira incidência é difícil de determinar, visto que um número substancial de doentes permanecerá indetectado ao longo da sua vida. (4)

São mais frequentes na infância, com cerca de 90% dos doentes diagnosticados no primeiro ano de vida, 80% dos quais no primeiro mês. Podem surgir em qualquer idade, sendo uma entidade rara na vida adulta, com uma incidência reportada entre 0,0001% e 0,19%. Embora se desconheça a verdadeira incidência das anomalias de rotação intestinal, pelos estudos de cadáveres estima-se que seja 1% da população total. (2,3,4,5)

Apresentação clínica

A apresentação clínica varia com a idade. Na infância, apresentam-se como vómitos biliares secundários a uma obstrução duodenal distal à ampola de Vater, e o abdómen é habitualmente mole e depressível, a menos que haja isquémia. Se ocorrer isquémia, o abdómen torna-se distendido, apresenta sinais de irritação peritoneal, e os vómitos apresentam sangue. (5)

Nos adolescentes e nos adultos o diagnóstico é difícil, e a dificuldade advém da ausência de achados clínicos específicos e da baixa incidência na população adulta. Os sintomas na idade adulta são muitas vezes múltiplos, inespecíficos ou ausentes, o que leva a uma dificuldade e atraso no diagnóstico e no tratamento correcto. (1,4) O baixo índice de suspeição para este diagnóstico por parte dos cirurgiões também contribui para a dificuldade e atraso diagnósticos. (4)

Na idade adulta, a malrotação pode apresentar-se com sintomas obstrutivos de forma aguda ou crónica. (3,4)

A apresentação crónica é a mais frequente, caracterizando-se por dor abdominal recorrente, saciedade

precoce, eructações, náuseas, vómitos (alimentares ou biliares), diarreia, obstipação e perda ponderal que podem ocorrer durante meses ou anos. (1,3,4,5) A localização da dor abdominal pode variar entre o epigastro e o quadrante superior esquerdo, e a dor pode ser constante ou tipo cólica. Mais frequentemente, a dor é pós-prandial e pode durar desde vários minutos a uma hora. A dor é devida a episódios de obstrução duodenal intermitente causada pelas bandas, e a sua intensidade depende do grau e duração da oclusão vascular. (2)

Um segundo grupo de doentes apresenta sintomas de oclusão intestinal aguda e pode referir ou não uma história prévia de queixas abdominais. Esta apresentação pode ser com ventre agudo, com volvo do intestino delgado ou ileocecal, com ou sem isquémia intestinal, ou com hérnia interna provocada pelas bandas de Ladd. (4)

Oclusão intestinal, diarreia, mal-absorção, hematoquezias, dispepsia, úlcera péptica gástrica ou duodenal, peritonite e choque séptico, são apresentações mais raras, que se desenvolvem se a isquémia evoluir. (1,3)

Os sintomas podem ser confundidos com síndrome do cólon irritável, doença péptica, pancreatite aguda, colecistite aguda, e perturbações psiquiátricas, sendo muitos doentes erradamente rotulados com diagnósticos de patologia funcional ou psiquiátrica. (3)

Na ausência de uma catástrofe intra-abdominal, a maioria dos adultos com malrotação intestinal permanece assintomática durante toda a vida, sendo o diagnóstico feito, na maioria dos casos, através de exames imagiológicos efectuados por causas não relacionadas, intra-operatoriamente numa cirurgia por oclusão intestinal ou um motivo não relacionado, ou em autópsia. (2,3,4) Adicionalmente, o desconhecimento deste fenómeno pode levar a erros cirúrgicos numa laparotomia exploradora pela apresentação alterada da anatomia. (1)

Exames complementares de diagnóstico

A radiografia abdominal simples de pé pode ser normal ou mostrar o sinal da “dupla bolha”, causado pela dilatação do estômago e duodeno, com pouco gás distal. (2,5)



A ecografia abdominal mostra dilatação do duodeno com afunilamento distal, linha média do intestino fixa e torção do mesentério à volta do eixo da AMS, sinais estes denominados como o sinal do "whirlpool" (remoinho).⁽⁴⁾

O trânsito contrastado esofagogastroduodenal (EGD) mostra o duodeno e o ângulo de Treitz à direita da coluna, revelando uma obstrução ou uma imagem em saca-rolhas do ângulo de Treitz, a não cruzar a linha média.^(1,4,5)

A TC pode mostrar uma posição anómala da veia mesentérica superior (à esquerda ou anterior à artéria), as 3ª e 4ª porções do duodeno e ângulo de Treitz à direita da coluna, a imagem em "whirlpool", ou uma hérnia interna.^(4,5)

O exame complementar de eleição para o diagnóstico das bandas de Ladd é o trânsito contrastado EGD, visto que tem uma sensibilidade de 85-95%, uma especificidade elevada (os falsos positivos são raros), é fácil de realizar e, com operadores experientes, é fácil de interpretar (excepto se houver oclusão duodenal completa ou se o duodeno for redundante). A excepção à utilização do trânsito contrastado EGD como primeira linha para o diagnóstico das bandas de Ladd é se um atraso no tratamento cirúrgico comprometer o resultado terapêutico. A TC, não sendo o exame de eleição na suspeita de uma malrotação, é muitas vezes utilizada no contexto da dor abdominal, podendo detectar uma rotação intestinal anormal ou um volvo.⁽⁴⁾

Tratamento

A avaliação inicial num caso de apresentação aguda deve incluir ressuscitação do doente, colocação de sonda nasogástrica, correcção de distúrbios hidro-electrolíticos e antibioterapia de largo espectro.⁽⁵⁾

A cirurgia é o tratamento de eleição, uma vez que há um risco elevado de compromisso vascular e necrose intestinal, pelo que qualquer doente com malrotação sintomática deve ser submetido a cirurgia de urgência.^(1,5)

A orientação dos doentes assintomáticos é controversa. Uma vez que têm baixo risco de volvo intes-

tinal, há autores que defendem apenas a vigilância frequente, sem necessidade de exames de rastreio nem cirurgia. Pelo contrário, outros autores advogam que todos os doentes com malrotação intestinal devem ser submetidos a cirurgia independentemente da idade, visto que é impossível prever quais os doentes que vão desenvolver complicações catastróficas (20% dos doentes irão apresentar volvo ou isquémia, complicações potencialmente ameaçadoras à vida).^(3,4)

O tratamento cirúrgico é sempre o pilar da terapêutica, independentemente da idade de apresentação. O procedimento mais utilizado é a operação de Ladd, que inclui 4 partes: redução do volvo em sentido anti-horário (se presente); secção das bandas de Ladd que recobrem o duodeno; secção das bridas à volta da AMS, com alargamento da base do mesentério e mobilização do cólon direito e duodeno (para prevenir que o volvo se possa refazer); e apendicectomia profiláctica de um apêndice mal posicionado, para prevenir confusão diagnóstica no futuro. O intestino delgado é então posicionado no hemi-abdómen direito e o cólon no hemi-abdómen esquerdo.^(3,4,5) Têm sido introduzidas variações da técnica para prevenir recidiva do volvo, nomeadamente restabelecimento da normal anatomia do intestino, através de duodenopexia, cecopexia e fixação através de sutura do cólon ascendente à parede abdominal direita, em posição retroperitoneal.⁽³⁾

A complicação pós-operatória mais frequente desta cirurgia é a oclusão intestinal por bridas. A mortalidade após o procedimento de Ladd é baixa (2%), mas é mais elevada se houver isquémia intestinal e mais ainda se houver necrose ou perfuração intestinal, e nos doentes com co-morbilidades. A morbidade também é maior nestes grupos principalmente pelo desenvolvimento de síndrome de intestino curto.⁽⁵⁾

CONCLUSÃO

Dada a sua baixa frequência na idade adulta, as bandas de Ladd exigem um elevado grau de suspeição para o seu reconhecimento nesta faixa etária, não



só da sua apresentação aguda mas também das suas manifestações crónicas.

Concretamente, o doente apresentado neste caso tinha queixas desde a infância, tendo feito um

estudo complementar já na idade adulta, inconclusivo, e tendo sido apenas diagnosticado no contexto de um episódio agudo com obstrução intestinal alta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Burke MS, Glick PL. Gastrointestinal malrotation with volvulus in an adult. *Am J Surg* 2008, 195: 501-503.
- (2) Robles MDM, Mengual BMM, Tejón MJA, Arias FG, Martín AFS. Obstrucción duodenal por bandas de Ladd. *Emergencias* 2007, 19: 162-163.
- (3) Durkin ET, Lund DP, Shaaban AF, Schurr MJ, Weber SM. Age-related differences in diagnosis and morbidity of intestinal malrotation. *J Am Coll Surg* 2008, 206: 658-663.
- (4) Emanuwa OF, Ayantunde AA, Davies TW. Midgut malrotation first presenting as acute bowel obstruction in adulthood: a case report and literature review. *World Journal of Emergency Surgery* 2011, 6:22.
- (5) Mathews R, Thenabadu S, Jaiganesh T. Abdominal pain with a twist. *International Journal of Emergency Medicine* 2011, 4:21.

Correspondência:

HELENA DEVESA

e-mail: helenadevesa@gmail.com

Data de recepção do artigo:

23/03/2015

Data de aceitação do artigo:

31/08/2015



