



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 46 • Março 2020

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia



SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA

Revista Portuguesa de Cirurgia

II Série • n.º 46 • Março 2020

Editor Chefe

RENATO BESSA DE MELO
Centro Hospitalar Universitário São João

Editores Associados

ISABEL NASCIMENTO
Hospital Garcia de Orta

NUNO RAMA
Centro Hospitalar de Leiria

Editores Eméritos

JOSÉ MANUEL SCHIAPPA
Hospital CUF Infante Santo

JORGE PENEDO
Centro Hospitalar de Lisboa Central

VITOR RIBEIRO
Hospital Privado da Boa Nova, Matosinhos

Conselho Científico

A. ARAÚJO TEIXEIRA

EDUARDO BARROSO

FERNANDO JOSÉ OLIVEIRA

FRANCISCO OLIVEIRA MARTINS

GIL GONÇALVES

HENRIQUE BICHA CASTELO

JOÃO GÍRIA

JOÃO PATRÍCIO

JORGE MACIEL

JORGE SANTOS BESSA

JÚLIO LEITE

JOSÉ GUIMARÃES DOS SANTOS

JOSÉ LUÍS RAMOS DIAS

NUNO ABECASSIS

PEDRO MONIZ PEREIRA

RODRIGO COSTA E SILVA

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*

Joseph Amaral – *USA*

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 – *Egipto*

Nagy Habib – *Reino Unido*

Rainer Engemann – *Alemanha*

Robrecht Van Hee – *Bélgica*

Samuel Shuchleib – *México*

Sandro Rizoli – *Canadá*

Selman Uranues – *Austria*

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
João Pimentel	
REVISION PAPER	
<i>Achalasia: from diagnosis to treatment – new trends</i>	7
Jorge Nogueiro, Silvestre Carneiro	
RESEARCH ARTICLE	
<i>Repair of the recurrent laryngeal nerve: Experimental study</i>	19
Luís Silveira, Luís Antunes, Severiano Silva, David Ferreira, Salviano Soares, Maria Pinto, Pedro Lebre, Isabel Dionísio, Pedro Serralheiro	
CLINICAL CASES	
<i>Appendicitis as initial presentation of gastric adenocarcinoma</i>	33
João André Ferreira Capelo, Helder Miguel Oliveira Coelho, José Carlos dos Santos	
<i>Hepatic portal venous gas and intestinal ischaemia – a clinical case report</i>	43
Ricardo Souto, Daniela Sá Leão, Paulo Soares Mira	
<i>Parahiatal hernia with gastric volvulus incarceration: a rare case</i>	47
Daniela Machado, Rui Moreira, Joel Esteves, Eduardo Oliveira	
<i>Epiploic appendagitis – a rare cause of abdominal pain</i>	51
João Louro, José Barata	
IMAGES FOR SURGEONS	
<i>Giant gastrointestinal stromal tumor</i>	55
Carla Menezes, Carolina Morgado, David Andrade, Rosário Roque, Carlos Santa Rita	



Índice

PÁGINA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA (SPC)	5
João Pimentel	
ARTIGO DE REVISÃO	
<i>Acalásia: do diagnóstico ao tratamento – novas perspetivas de abordagem</i>	7
Jorge Nogueira, Silvestre Carneiro	
ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO	
<i>Reparação do nervo laríngeo recorrente – Estudo experimental</i>	19
Luís Silveira, Luís Antunes, Severiano Silva, David Ferreira, Salviano Soares, Maria Pinto, Pedro Lebre, Isabel Dionísio, Pedro Serralheiro	
CASOS CLÍNICOS	
<i>Apendicite como apresentação inicial de adenocarcinoma gástrico.</i>	33
João André Ferreira Capelo, Helder Miguel Oliveira Coelho, José Carlos dos Santos	
<i>Aeroportia e isquemia intestinal – a propósito de um caso clínico</i>	43
Ricardo Souto, Daniela Sá Leão, Paulo Soares Mira	
<i>Hérnia para-hiatal com volvo gástrico encarcerado: um caso raro</i>	47
Daniela Machado, Rui Moreira, Joel Esteves, Eduardo Oliveira	
<i>Apendicite epiplóica – uma causa incomum de dor abdominal.</i>	51
João Louro, José Barata	
IMAGENS PARA CIRURGIÕES	
<i>Volúmoso tumor do estroma gastrointestinal.</i>	55
Carla Menezes, Carolina Morgado, David Andrade, Rosário Roque, Carlos Santa Rita	



Indexações da Revista Portuguesa de Cirurgia



Journals for Free



Index Copernicus



Página da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

João Pimentel

Presidente da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Enquanto Presidente da Direcção da Sociedade Portuguesa de Cirurgia, escrevo-vos o último Editorial da minha responsabilidade na Revista Portuguesa de Cirurgia, já que em breve finalizará o nosso mandato.

Em termos de balanço deste biénio (2018-2020), penso poder afirmar, sem falsas modéstias, ter sido bastante positivo e conseguido. A maioria das metas a que nos propusemos foram alcançadas, não devendo deixar de realçar o relançamento da nossa Revista. Neste número, pensamos ter sido reunido um conjunto de temas candentes e actuais, por vezes controversos, que desejamos levem o leitor a dar por bem empregue o tempo que lhes vão dedicar.

As sementes para novos desígnios da nossa Sociedade foram lançadas, não podendo, contudo, ignorar os desafios que a esperam. Tudo o conseguido só foi possível graças à excelente Equipa Directiva com quem tive a honra de trabalhar, bem como à competência do Secretariado que sempre nos apoiou.

Reconhecemos que, eventualmente, muito mais poderia ter sido feito, reconfortando-nos, porém, a certeza de que aqueles que nos sucederão o irão efectivar.

A terminar, não posso deixar de vos lembrar que a XL edição do nosso Congresso teve de ser adiada, por motivos óbvios relacionados com a infecção por Covid 19. Esperamos realizá-lo, logo que os condicionalismos de Saúde Pública o permitam.

Até lá.

Correspondência:

JOÃO PIMENTEL

e-mail: joaomppimentel@gmail.com



Acalásia: do diagnóstico ao tratamento – novas perspetivas de abordagem

Achalasia: from diagnosis to treatment – new trends

Jorge Nogueiro^{1,2}, Silvestre Carneiro^{1,2}

¹ Centro Hospitalar Universitário de São João, Serviço de Cirurgia Geral, Porto, Portugal

² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

RESUMO

Introdução: A acalásia é uma doença rara da motilidade esofágica que cursa com peristalse esofágica anormal ou ausente e incapacidade de relaxamento do esfíncter esofágico inferior. Neste trabalho pretendemos apresentar uma perspetiva global e atual das diversas modalidades de abordagem da acalásia. **Materiais e Métodos:** Pesquisa sistemática da literatura, desde janeiro de 2000 até dezembro de 2015, na base de dados *Pubmed* utilizando a *query* (((*achalasia*) AND (*diagnosis*)) OR ((*achalasia*) AND (*treatment*))). Foram selecionados todos os artigos de revisão e ensaios clínicos. **Resultados e Discussão:** Obtiveram-se 442 artigos e, após leitura integral dos trabalhos relevantes, a informação foi dividida, genericamente, em duas partes: diagnóstico; tratamento. *Diagnóstico:* A acalásia apresenta uma sintomatologia inespecífica e a manometria esofágica constitui o método *gold-standard* de diagnóstico. O recente aparecimento da manometria de alta resolução (MAR) e a subclassificação da acalásia parece ter implicações prognósticas e de resposta às várias modalidades terapêuticas. *Tratamento:* A dilatação pneumática e a miotomia de Heller laparoscópica apresentam os melhores resultados terapêuticos, sendo que a cirurgia apresenta melhores resultados a longo prazo e uma menor incidência de refluxo gastroesofágico (RGE) iatrogénico. A miotomia esofágica peri-oral (POEM) parece apresentar resultados semelhantes aos da cirurgia, no controlo da sintomatologia, mas com uma maior proporção de RGE patológico. **Conclusão:** São necessários estudos randomizados para perceber as reais implicações prognósticas da MAR e o real impacto da POEM. A abordagem de escolha para cada doente deverá ser ponderada tendo em conta o risco cirúrgico, a experiência de cada centro e, eventualmente, o subtipo de doença.

Palavras-chave: *Acalásia, Manometria, Diagnóstico, Tratamento.*

ABSTRACT

Introduction: Achalasia is a rare disorder of esophageal motility featuring an abnormal or absent esophageal peristalsis with relaxing inability of the lower esophageal sphincter. In this paper, the authors present an overview of the different approach modalities of achalasia. **Methods:** Systematic literature research, from January 2000 to December 2015, in *Pubmed* database with the following query (((*achalasia*) AND (*diagnosis*)) OR ((*achalasia*) AND (*treatment*))). All review articles and clinical trials were selected. **Results and Discussion:** 442 articles were obtained and after careful reading of relevant papers, information was generically divided in two sections: diagnosis; treatment. *Diagnosis:* Achalasia has nonspecific symptoms and esophageal manometry is the gold-standard method for diagnosis. The recent emergence of high-resolution manometry (HRM) and the sub-classification of achalasia appear to have implications both on prognosis and on response to various therapeutic modalities. *Treatment:* Pneumatic dilation and laparoscopic Heller myotomy appear to have the best therapeutic results, with surgery having better long-term prognosis and a minor proportion of iatrogenic gastro-esophageal reflux disease (GERD). Peri-oral esophageal myotomy (POEM) seems to have similar results to surgery but at the expense of a higher proportion of patients with GERD. **Conclusion:** Randomized studies are necessary to understand the real prognostic implications of HRM and the real impact of POEM. The ideal approach for each patient should be weighed against the risk of surgery, the experience of each center and perhaps disease subtype.

Keywords: *Achalasia, Manometry, Diagnosis, Treatment.*



LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

JGE – Junção gastro-esofágica
EEI – Esfíncter esofágico inferior
RGE – Refluxo gastro-esofágico
HSV-1 – Herpes simplex vírus-1
IMC – Índice de massa corporal
DRGE – Doença de refluxo gastro-esofágico
TAC – Tomografia axial computadorizada
EDA – Endoscopia digestiva alta
MAR – Manometria de alta resolução
TPE – Topografia de pressão esofágica
CC – Classificação de Chicago
ITB – Injeção de toxina botulínica
DP – Dilatação pneumática
MHL – Miotomia de Heller laparoscópica
POEM – Miotomia esofágica peri-oral
cAMP – Monofosfato de adenosina cíclico
NOTES – Cirurgia endoscópica transluminal por orifícios naturais

INTRODUÇÃO

O esófago é um canal muscular que permite o transporte do bolo alimentar desde a orofaringe até ao estômago, sendo constituído por várias camadas – mucosa, submucosa, muscular própria e adventícia. A camada muscular própria subdivide-se numa porção interna de fibras musculares circulares e numa externa de fibras longitudinais. Os plexos submucoso e mioentérico são parte integrante do sistema nervoso entérico e contribuem, entre outras funções, para a motilidade, secreção e absorção ao longo de todo o trato gastro-intestinal. Encontram-se, respetivamente, entre as camadas submucosa e muscular própria e entre as porções interna e externa da muscular própria.

O transporte de alimentos é um mecanismo complexo de coordenação de neurónios inibidores e excitatórios que garantem a normal peristalse esofágica. A onda peristáltica contribui para transportar o bolo alimentar

até ao estômago atravessando a junção gastro-esofágica (JGE). Esta junção localiza-se numa zona de alta pressão denominada esfíncter esofágico inferior (EEI). O EEI não é um verdadeiro esfíncter e tem como principal função impedir o refluxo gastro-esofágico (RGE). A tonicidade do EEI resulta de algumas características anatómicas e fisiológicas dessa zona: um espessamento de 2-4cm da camada muscular do esófago; a existência de um segmento de esófago intra-abdominal; a membrana frenoesofágica; os pilares diafragmáticos, nomeadamente a orientação das suas fibras musculares e a camada intermédia da muscular externa do estômago, entre outras.¹ O EEI, no seu estado basal, encontra-se tonicamente encerrado e relaxa quando ocorre libertação de neurotransmissores inibitórios pelos neurónios intramurais.

A acalásia é uma doença da motilidade esofágica de etiologia desconhecida na qual existe degenerescência neuronal com perda funcional do plexo mioentérico do esófago.² A perda funcional destes neurónios resulta num relaxamento incompleto do EEI, numa peristalse esofágica ausente ou deficiente e num tónus de repouso do EEI muitas vezes elevado.³

O processo degenerativo do plexo mioentérico pode ser desencadeado por um processo inflamatório mediado por alterações imunológicas; verifica-se uma maior prevalência de doenças autoimunes em doentes com acalásia em relação à população em geral.⁴ Neste contexto, sugere-se que uma infeção vírica por *Herpes simplex vírus-1* (HSV-1) pode levar à autodestruição dos neurónios esofágicos em indivíduos geneticamente suscetíveis.⁵

A forma mais comum de acalásia é a idiopática. Outras entidades como a pseudo-acalásia (degeneração do plexo mioentérico resultante de infiltração neoplásica), que ocorre em 2-4% dos doentes com suspeita de acalásia,⁶ e a doença de Chagas (caracterizada pela degeneração do plexo mioentérico devido a infeção por *Trypanosoma cruzi*)^{7,8} podem apresentar-se clinicamente de forma semelhante à forma idiopática. A acalásia pode também constituir parte integrante de síndromes como o síndrome de Allgrove, síndrome de Down ou a neuropatia visceral familiar.⁹ Existem, ainda, relatos



de acalásia familiar com um padrão de transmissão autossômico dominante.¹⁰

A incidência anual de acalásia é aproximadamente 1-2/100000, com um pico de incidência entre os 30 e os 60 anos e uma idade média ao diagnóstico de 53,1 anos, não parecendo haver relação com a raça ou género do indivíduo.^{1,11,12}

Apresenta-se tipicamente com sintomas de disfagia, regurgitação de conteúdo alimentar e dor retroesternal, bem como sintomas respiratórios (tosse noturna, aspiração de conteúdo alimentar e pneumonia) e perda de peso.^{13,14}

Alguns avanços recentes no diagnóstico desta entidade, nomeadamente no âmbito da manometria esofágica de alta-resolução, bem como no tratamento, com a implementação da miotomia esofágica peri-oral, fazem-nos reconsiderar qual a melhor forma de abordagem desta doença.

Com esta monografia pretende-se apresentar as diversas modalidades de abordagem da acalásia, quer em termos de diagnóstico quer de tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura existente, desde janeiro de 2000 até dezembro de 2015, na base de dados *Pubmed* utilizando a seguinte *query* (((*achalasia*) AND (*diagnosis*)) OR ((*achalasia*) AND (*treatment*))). Foram selecionados todos os artigos de revisão e todos os ensaios clínicos em humanos escritos em português ou inglês, tendo-se obtido um total de 442 artigos. Os artigos potencialmente dirigidos a esta temática foram selecionados através da leitura dos seus resumos e após análise da versão integral dos trabalhos mais relevantes, foram analisadas também as suas referências bibliográficas. A seleção dos artigos foi feita tendo em conta a sua adequação aos objetivos desta revisão e a informação foi dividida, genericamente, em duas partes: diagnóstico; tratamento.

Diagnóstico

Sintomatologia

O sintoma mais frequente em doentes com acalásia é a disfagia (>90%) tanto para sólidos como para líquidos. Outros sintomas associados a esta patologia são: regurgitação de conteúdo alimentar (76-91%), dor retroesternal (25-77%), pirose retroesternal (16-52%), perda de peso (35-91%) e complicações respiratórias (tosse noturna e aspiração).^{13,15-17} A dor retroesternal é o único sintoma que parece ser mais frequentemente reportado no sexo feminino; todos os restantes sintomas não parecem ter relação com o género do doente.^{18,19} A dor retroesternal e a pirose retroesternal parecem ser os únicos sintomas relacionados com a idade, sendo mais prevalentes em doentes jovens.²⁰ Os doentes obesos (IMC>30) parecem ter mais frequentemente vómitos e aspiração traqueal que poderão estar relacionados com o aumento da pressão abdominal nestes indivíduos.²¹

A disfagia surge cerca de 24 meses antes de surgirem sintomas respiratórios, o que pode ser indicativo da natureza progressiva dos sintomas quando não se efetua tratamento.²² A elevada frequência de sintomas respiratórios deve-se ao facto de as anomalias motoras esofágicas resultarem numa diminuição do esvaziamento esofágico, predispondo a aspiração de conteúdo alimentar.¹

A dor retroesternal e a regurgitação, sintomas inaugurais frequentes em estadios iniciais, podem levar a um diagnóstico errado de doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) e a uma posterior cirurgia antirrefluxo que pode agravar a sintomatologia destes doentes. Uma vez que a clínica da acalásia é inespecífica, os atrasos no diagnóstico e subsequente tratamento têm impacto sobre o doente associando-se a uma maior diminuição do calibre da porção inferior do esófago com dilatação a montante aquando do diagnóstico.¹⁷

O *Score* de Eckardt (Tabela 1) é o sistema de graduação mais frequentemente utilizado para avaliar a sintomatologia e a eficácia do tratamento de doentes com acalásia. Tem em consideração quatro sintomas frequentemente presentes em doentes com acalásia:



TABELA 1 – **Score de Eckardt – Score clínico de acalásia**
Adaptado de *Torresan et al*¹²

Score	Disfagia	Regurgitação	Dor retroesternal	Perda de peso (kg)
0	Nunca	Nunca	Nunca	Nenhum
1	Ocasional	Ocasional	Ocasional	<5
2	Diariamente	Diariamente	Diariamente	5-10
3	Em todas as refeições	Em todas as refeições	Em todas as refeições	>10

perda de peso, disfagia, dor retroesternal e regurgitação. Cada sintoma é pontuado de 0 a 3 resultando daí quatro estadios clínicos. O estadio 0 corresponde a uma pontuação de 0-1, o estadio I de 2-3, o estadio II de 4-6 e o estadio III corresponde a uma pontuação superior a 6. Os estadios 0 e I indicam remissão da doença, enquanto que os estadios II e III indicam falência do tratamento.^{12,23}

Imagiologia e Estudo Endoscópico

O diagnóstico de acalásia requer elevado índice de suspeição e o primeiro passo no diagnóstico deve passar pela exclusão de obstrução maligna ou benigna, lesões anatômicas ou pseudo-acalásia, recorrendo-se para isso a métodos radiológicos ou endoscópicos, nomeadamente a endoscopia digestiva alta (EDA).^{12,16}

A suspeição clínica de pseudo-acalásia deve surgir em indivíduos de idade avançada com disfagia de rápida progressão e perda de peso significativa. A exclusão deste diagnóstico pode passar pela realização de ecoendoscopia ou TAC – exames fundamentais para a caracterização de lesões malignas e sua relação com estruturas adjacente, bem como para o seu estadiamento.^{16,24}

Nos estadios iniciais de acalásia, quer o estudo endoscópico quer o radiológico são menos sensíveis que a manometria e apenas identificam cerca de metade dos doentes.^{15,16,25} Em casos mais avançados, a endoscopia pode revelar um esófago dilatado com alimentos retidos e, por vezes, resistência aumentada à passagem do endoscópio na JGE.^{12,16}

O estudo radiológico com papa baritada revela uma aparência típica de “bico de pássaro” (Fig. 1) na região da JGE, com esófago dilatado a montante, por vezes com evidência de nível hidro-aéreo e ausência de ar no fundo gástrico. Em casos mais avançados, a dilatação grave do esófago com estase alimentar pode traduzir-se numa aparência “sigmoideia” (até 29% em algumas séries).^{12,13,16}

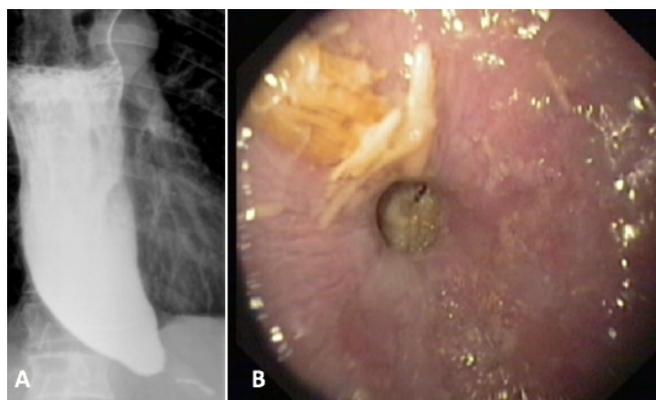


FIGURA 1 – A – Aparência típica de “bico de pássaro” em estudo radiológico de doente com acalásia com afunilamento progressivo da porção terminal do esófago e dilatação a montante. B – Imagem de transição esófago-gástrica endoscópica em doente com acalásia com estenose marcada do EEI

A EDA com biópsia é realizada para excluir DRGE erosiva, esofagite eosinofílica, lesões estruturais e neoplasia do esófago ou pseudo-acalásia, entre outras patologias.¹ Ainda que a EDA possa revelar características sugestivas de uma patologia da motilidade esofágica como um esófago tortuoso, impactação do bolo alimentar e resistência à passagem na JGE (Fig.1),



não dispensa a realização de uma manometria esofágica para confirmação do diagnóstico.

Manometria Esofágica

A manometria esofágica é o exame complementar de diagnóstico *gold-standard* para o diagnóstico de acalásia.^{12,16,26}

Na manometria convencional os traços característicos de acalásia são: ausência de peristalse e relaxamento incompleto do EEW (pressão residual >10mmHg) e por vezes, aumento da pressão intraesofágica e do tónus de repouso do EEI.^{12,27}

Recentemente, o surgimento da manometria de alta resolução (MAR) parece ter suplantado a utilização da manometria convencional pois apresenta maior sensibilidade e especificidade que o método convencional. Na MAR são posicionados sensores de pressão espaçados 1 a 2 cm entre si desde a hipofaringe até ao estômago. Desta forma, a pressão gerada ao longo de todo o esófago é medida em simultâneo e processada por um *software* que gera um mapa da topografia de pressão esofágica (TPE).²⁸

A MAR/TPE permite o diagnóstico mais preciso e confiável de doenças da motilidade esofágica que a manometria convencional.²⁷

A Classificação de Chicago (CC), que se baseia na análise dos resultados da MAR é, atualmente, o método de classificação mais utilizado para o diagnóstico de doenças da motilidade esofágica, nomeadamente da acalásia.²⁹ A mais recente atualização da CC ocorreu em 2014 com a CC v.3.0²⁹ que definiu três subtipos de acalásia (Fig. 2), diferenciados segundo o padrão de contractilidade do esófago, que podem ser definidos de forma simplificada como:

Tipo I (acalásia clássica) – Ausência completa de peristalse esofágica

Tipo II (com compressão esofágica) – Ausência completa de peristalse associada a pressurização panesofágica em >20% das deglutições

Tipo III (acalásia espástica) – Peristalse anormal associada a contrações esofágicas prematuras em >20% das deglutições

Esta classificação parece ter implicações prognósticas e de resposta às várias modalidades terapêuticas. Os doentes com acalásia tipo II parecem ter o melhor prognóstico (96% sucesso após 2 anos) quando submetidos a tratamento (DP ou MHL). A resposta ao tratamento de doentes com acalásia tipo I e tipo III parece ser mais reduzida, com 81% e 66% de sucesso, respetivamente.^{30,31} Parece, ainda, que doentes

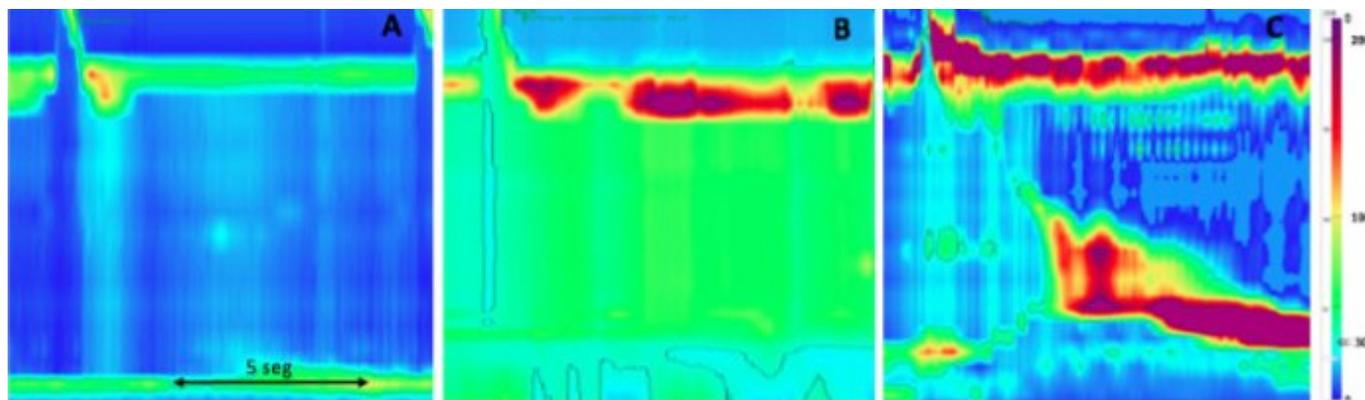


FIGURA 2 – Subtipos de acalásia de acordo com a Classificação de Chicago. (A) Tipo 1 – Acalásia clássica: Relaxamento anormal do EEI; Peristalse ausente; (B) Tipo 2 – Acalásia com compressão esofágica: Relaxamento anormal do EEI; Peristalse ausente; Pressurização panesofágica; (C) Tipo 3 – Acalásia espástica: Relaxamento anormal do EEI; Peristalse anormal; Contrações espásticas
Imagens cedidas pelo laboratório de endoscopia e motilidade digestiva ManopH



com acalásia tipo II respondem melhor à dilatação pneumática e doentes com acalásia tipo III respondem melhor à miotomia de Heller laparoscópica.³¹

Tratamento

As únicas terapêuticas de abordagem da acalásia disponíveis são de intenção paliativa e pretendem aliviar os sintomas primários da doença (disfagia, regurgitação e sintomas respiratórios).¹²

Atualmente, as terapêuticas disponíveis são: tratamento farmacológico; injeção endoscópica de toxina botulínica (ITB); dilatação pneumática (DP) endoscópica; miotomia de Heller laparoscópica (MHL) e miotomia esofágica endoscópica peri-oral (POEM).^{12,16}

Cerca de 2-5% de doentes evoluem para doença terminal, definida por dilatação maciça com retenção alimentar ou pela presença de lesões pré-neoplásicas, apesar do tratamento inicial ter sido adequado.^{32,33} Nestes casos, a ressecção esofágica com reconstrução pode ser necessária para melhorar a qualidade de vida dos doentes e evitar o risco de desenvolver adenocarcinoma invasor.^{16,33}

Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico oral visa o relaxamento do músculo liso esofágico para diminuir a pressão do EEI.³⁴ Os dois grupos de fármacos mais frequentemente utilizados são os nitratos e os bloqueadores dos canais de cálcio e constituem a opção menos eficaz de tratamento de acalásia.³⁵

Os nitratos aumentam a concentração de óxido nítrico nas células que, por sua vez, aumenta os níveis de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) promovendo o relaxamento muscular. O dinitrato de isossorbido tem um início de ação rápido e diminui a pressão do EEI entre 30% a 65%.^{12,36}

Os antagonistas dos canais de cálcio inibem a entrada de cálcio nas células impedindo a contração muscular.

A nifedipina sublingual em doses de 10-30mg é a formulação mais utilizada, devendo ser tomada 30-45 minutos antes das refeições.³⁵

A resposta à terapêutica farmacológica ocorre apenas a curto prazo, está longe de ser a pretendida e o seu uso prolongado associa-se a efeitos adversos importantes (cefaleias, hipotensão, edemas) chegando a atingir 30% dos doentes.^{16,35}

Desta forma, estes agentes são reservados para doentes nos estadios iniciais da doença com esófago não dilatado, que recusam ou não têm condições para cirurgia, ou para doentes em que o tratamento com toxina botulínica não tenha sido bem sucedido.^{12,35,36}

Toxina Botulínica

A toxina botulínica é uma neurotoxina derivada do *Clostridium botulinum* que provoca paralisia da musculatura esofágica pela inibição da libertação de acetilcolina nos neurónios colinérgicos pré-sinápticos do plexo mioentérico esofágico, bloqueando a contração do EEI.³⁷ A sua ação persiste em média por 3 a 4 meses.¹²

A ITB tem sido utilizada para o controlo sintomático da acalásia. Tem-se revelado um tratamento seguro, com muito poucos efeitos adversos, nomeadamente dor transitória após o procedimento^{37,38} e sintomas de refluxo gastro-esofágico.³⁹

Apesar da boa resposta terapêutica no 1º mês após o procedimento (78,7%), o alívio sintomático diminui de forma constante nos meses seguintes (70% aos 3 meses, 53,3% aos 6 meses e apenas 40,6% após 1 ano ou mais).¹⁹ Ao fim de 2 anos, apenas cerca de 30% dos doentes se mantêm assintomáticos quando apenas submetidos a uma única injeção. Por outro lado, 68% dos doentes submetidos a 2 injeções com 1 mês de intervalo ainda se encontravam em remissão aos 24 meses.⁴⁰

Zaninotto *et al* compararam os resultados obtidos com 2 injeções de toxina botulínica com 1 mês de intervalo com a miotomia de Heller laparoscópica associada a funduplicatura. Dois anos após a intervenção, apenas 34% dos doentes do primeiro grupo se encontravam



assintomáticos, enquanto que, dos doentes submetidos a cirurgia, 90% encontravam-se ainda assintomáticos.⁴¹

A ITB não deverá ser utilizada como tratamento de primeira linha sendo reservada para doentes que não são candidatos a cirurgia.^{1,19}

Dilatação Pneumática

A DP é uma técnica endoscópica que consiste no posicionamento de um balão cilíndrico ao longo do EEI que é posteriormente insuflado de forma a lacerar as suas fibras musculares.^{1,16}

Após uma única dilatação, a resposta terapêutica no 1º mês após o procedimento é de 84,8%, diminuindo para 73,8% aos 6 meses, 68,2% aos 12 meses e para 58,4% após os 36 meses.¹⁹ O recurso a uma dilatação gradual desde os 3 até aos 4cm de diâmetro permitiu uma resposta sintomática de 93% em 4 anos com baixo risco de complicações imediatas, ainda que até 40% dos dentes poderão desenvolver esofagite de refluxo.⁴²

Campos *et al* demonstraram que a melhoria sintomática ao fim de um ano foi significativamente superior com a DP relativamente à ITB. Reportaram também que 46,6% dos doentes submetidos a ITB necessitaram de tratamento adicional, em contraste com 25% dos doentes submetidos a DP.¹⁹ A ITB, executada previamente à dilatação, não parece alterar a eficácia da DP.⁴³

Apesar da MHL ter uma taxa de resposta superior a uma única dilatação pneumática, à luz do conhecimento atual, parece que uma série de dilatações constitui uma alternativa válida à cirurgia. Boeckxstaens *et al* compararam estas duas abordagens e demonstraram não haver diferenças estatisticamente significativas entre ambas, bem como taxa de complicações sobreponíveis quando a série de dilatações se iniciava com um balão de 30mm.⁴⁴

Como fatores preditivos de resposta à DP, apenas a idade parece ter algum impacto, sendo que idade mais avançada parece estar relacionada com um melhor resultado terapêutico.⁴⁵

A DP é o tratamento não cirúrgico mais eficaz no

alívio sintomático dos doentes com acalásia^{19,42} e deve ser considerada em doentes selecionados que recusem ou que sejam maus candidatos a cirurgia.⁴²

Miotomia

A miotomia cirúrgica da camada muscular do esófago distal e do EEI, também conhecida como miotomia de Heller, foi descrita pela primeira vez em 1913 pelo cirurgião alemão, Ernest Heller.⁴⁶ Desde a primeira descrição, foram adicionadas algumas modificações ao procedimento original, sendo que as duas mais importantes foram a secção das fibras musculares do cárdia apenas anteriormente⁴⁷ e, devido ao risco de se desenvolver uma DRGE iatrogénica, a adição de uma funduplicatura.⁴⁸

A miotomia de Heller consiste numa divisão das fibras musculares do esófago com uma extensão de cerca de 6cm proximais à JGE até cerca de 3cm distalmente à JGE e é considerada a abordagem cirúrgica de escolha para a acalásia pela sua segurança e eficácia (Fig. 3).^{49,50} A via laparoscópica é a preferida devido à baixa morbilidade comparada com a toracotomia e com a laparotomia.¹⁹



FIGURA 3 – Imagem da transição esófago-gástrica após realização de Miotomia de Heller por via laparoscópica

Richards *et al* demonstraram os benefícios de adicionar uma funduplicatura à miotomia de Heller laparoscópica,



demonstrando uma menor proporção de doentes com DRGE nos doentes submetidos a funduplicatura (9,1% vs 47,6%).⁵¹ Campos *et al* reportaram também que a incidência de sintomas de RGE é significativamente menor quando se adiciona uma funduplicatura à MHL (8,8% vs 31,5%).¹⁹

Não há, no entanto, consenso quanto ao melhor tipo de funduplicatura a aplicar. As queixas de disfagia pós-operatória parecem ser significativamente mais frequentes após uma funduplicatura de Nissen quando comparada com uma funduplicatura parcial anterior.⁵² Não parece haver diferenças significativas entre uma funduplicatura tipo Dor ou tipo Toupet.⁵³

Um estudo com *follow-up* de doentes submetidos a cirurgia revelou que, apesar da taxa de resposta após 5 anos ser de 95%, esta estaria reduzida a 75% após 15 anos.^{54,55}

Torquati *et al* identificaram como fatores preditores de sucesso da cirurgia o sexo masculino, idade inferior (<40anos), pressão do EEI superior a 30mmHg e a presença de um esôfago sem tortuosidades.⁵⁶

Na Tabela 2 encontram-se sumarizados ensaios clínicos comparativos de modalidades de tratamento para acalásia de 2005 a 2015.

POEM

Apesar da eficácia da terapêutica já disponível, a DP está associada a necessidade de reintervenção em 25% dos casos,¹² e a miotomia cirúrgica, ainda que com bons resultados, é um método invasivo e requer disseção da JGE.

Em 2008, uma nova técnica endoscópica, a POEM, foi realizada por Inoue *et al* em 17 doentes.⁵⁷ Os fundamentos deste procedimento baseiam-se em técnicas previamente efetuadas de disseção submucosa endoscópica e cirurgia endoscópica transluminal por orifícios naturais (NOTES).⁵⁸

A POEM consiste em criar um túnel na submucosa até ao estômago proximal com posterior disseção das fibras musculares desde 7cm acima da JGE até 2cm do estômago proximal. A incisão inicial é encerrada e

confirma-se a despressurização do EEI com a introdução do endoscópio pelo lúmen natural do esôfago.⁵⁷ Inoue *et al* reportaram, ainda que numa amostra reduzida, uma elevada taxa de melhoria da sintomatologia dos doentes e uma redução significativa da pressão do EEI. Reportaram também que uma miotomia mais longa (10,4cm) levou a uma melhoria da disfagia mais significativa quando comparada com uma miotomia de 5,9cm.⁵⁷

Teitelbaum *et al* reportaram uma taxa de sucesso de 92% ao fim de 1 ano em 41 doentes submetidos a POEM para tratamento da acalásia. No entanto, 15% dos doentes desenvolveram sintomas sugestivos de DRGE.⁵⁹ Num estudo multicêntrico prospetivo com 70 doentes da Europa e América do Norte, Von Renteln *et al* reportaram uma taxa de sucesso de 97% 3 meses após a intervenção. No entanto, a taxa de sucesso aos 6 e 12 meses foi de 88,5% e 82,4%, respetivamente, o que poderá indicar que a POEM poderá ser menos eficaz que a MHL a longo prazo.⁶⁰

Ainda que as taxas de sucesso e de complicações no peri-operatório pareçam semelhantes entre a POEM e a MHL,⁶¹ uma das potenciais desvantagens da POEM é não se associar a uma cirurgia antirrefluxo. Em 42% dos doentes submetidos a POEM observou-se esofagite aos 3 meses após a intervenção. Após 1 ano, 37% dos doentes continuaram a reportar sintomas sugestivos de DRGE.⁶⁰

Num estudo comparativo entre a POEM e a MHL com 101 doentes, Bhayani *et al* reportaram que o grupo submetido a POEM, no período pós-cirúrgico imediato, reportou um *Score* de Eckardt mais baixo que o grupo submetido a MHL. No entanto, ainda que estatisticamente não significativo, o grupo submetido a POEM estava associado a mais sintomas sugestivos de DRGE.⁶²

Talukdar *et al*, numa metanálise, revelaram que houve uma maior diminuição no *Score* de Eckardt nos doentes submetidos a POEM, ainda que não estatisticamente significativo. No entanto, não houve diferenças no grau de dor ou de analgesia entre os dois grupos, bem como na duração do internamento. Não revelaram também diferenças relativamente aos efeitos



TABELA 2 – Ensaios clínicos comparativos de modalidades de tratamento para acalásia (2005-2015)

Autor	Crítérios de inclusão	Amostra	Comparação	Outcomes
Mikaeli et al, 2006 ⁴³	Doentes com diagnóstico recente de acalásia	54 (ITB+DP=27; DP=27)	ITB 1 mês antes de DP vs DP	Taxa de remissão após 1 ano: 77% para ITB+DP vs 62% para DP (p=0,10)
Kostic et al, 2007 ⁶⁴	Doentes com diagnóstico recente de acalásia	51 (DP=26; MHL=25)	DP vs MHL com funduplicatura de Toupet	Falência do tratamento após 1 ano: 6 doentes submetidos a DP vs 1 doente submetido a MHL (p=0,04)
Rebecchi et al, 2008 ⁵²	Doentes com acalásia, incluindo doentes previamente submetidos a tratamento	138 (Dor=71; Nissen=67)	LHM com funduplicatura de Dor vs LHM com funduplicatura de Nissen	Após 60 meses: Incidência de DRGE semelhante em ambos os grupos; Reaparecimento de disfagia: 2,8% em Dor vs 15% em Nissen (p<0,001)
Zhu et al, 2009 ⁶⁵	Doentes com diagnóstico recente de acalásia	87 (ITB=29; DP=28; DP+ITB=30)	ITB vs DP vs DP + ITB 1mês depois	Após 2 anos: Taxa de resposta 13,79% vs 35,71% vs 56,67% (p<0,05)
Bakhshipour et al, 2010 ⁶⁶	Doentes com acalásia com falha do tratamento com DP com 30 e 35mm	34 (DP=18; DP+ITB=16)	DP vs DP + ITB	Remissão de sintomas aos 1, 6 e 12 meses: sem diferenças significativas (p=0,7; p=0,59; p=0,53)
Novais et al, 2010 ⁶⁷	Doentes com diagnóstico recente de acalásia	85 (DP=42; MHL=43)	DP vs MHL	Taxa de resposta aos 3 meses: 73,1% vs 88,3% (p=0,08) Incidência de DRGE: 31% vs 5% (p<0,0001)
Boeckxstaens et al, 2011 ⁴⁴	Doentes com diagnóstico recente de acalásia	201 (DP=95; MHL=106)	DP vs MHL com funduplicatura de Dor	Taxa de sucesso aos 2 anos: 86% vs 90% (p=0,46)
Rawlings et al, 2012 ⁵³	Doentes com acalásia, incluindo doentes previamente submetidos a qualquer tratamento	60 (Dor=36; Toupet=24)	MHL com funduplicatura de Dor vs MHL com funduplicatura de Toupet	Sem diferenças estatisticamente significativas quanto à presença de sintomas de DRGE, sintomas de disfagia ou no resultado após pHmetria 24h
Cai et al, 2013 ⁶⁸	Doentes com diagnóstico recente de acalásia	110 (ITB=51; DP=59)	ITB vs DP	Taxa de resposta aos 12 meses: 64,58% vs 81,28% (p<0,05) Taxa de resposta aos 36 meses: 4,2% vs 49,1% (p<0,01)
Kumagai et al, 2014 ⁶⁹	Doentes com diagnóstico recente de acalásia	42 (Dor=20; Toupet=22)	MHL com funduplicatura de Dor vs MHL com funduplicatura de Toupet	Melhoria sintomática mais significativa (p=0,044) no grupo submetido a funduplicatura de Toupet
Borges et al, 2014 ⁷⁰	Doentes com diagnóstico recente de acalásia	92 (DP=48; MHL=44)	DP vs MHL	Taxa de resposta aos 2 anos: 54% vs 60% (p=sem significado) Incidência de DRGE: 27,7% vs 4,7% (p=0,003)
Bhayani et al, 2014 ⁶²	Doentes com diagnóstico recente de acalásia	101 (MHL=64; POEM=37)	MHL vs POEM	Melhoria sintomática semelhante após 6 meses. Exposição ácida anormal em pHmetria – 32% vs 39% (p=0,7)
Persson et al, 2015 ⁷¹	Doentes com diagnóstico recente de acalásia	53 (DP=28; MHL=25)	PD vs MHL	Taxa de sucesso: aos 3 anos – 68% vs 96%; aos 5 anos – 64% vs 92%
Hamdy et al, 2015 ⁷²	Doentes com diagnóstico recente de acalásia	50 (DP=25; MHL=25)	PD vs MHL	Alívio sintomático após 1 ano: 76% vs 96% Sintomas de DRGE: 28% vs 16%



adversos entre os dois grupos, bem como não mostraram diferenças relativamente ao desenvolvimento de RGE sintomático.⁶³

CONCLUSÃO

A recente disponibilização da MAR como método de diagnóstico veio permitir a identificação de três subtipos de acalásia que parecem ter diferentes respostas ao tratamento farmacológico ou cirúrgico. No entanto, são necessários mais estudos que comparem o efeito das diversas modalidades terapêuticas sobre os três subtipos de acalásia.

Da literatura consultada parece-nos poder concluir que os doentes idosos de alto risco cirúrgico e doentes

com comorbilidades severas poderão ser considerados candidatos para ITB. Os restantes deverão ser considerados para correção cirúrgica por MHL ou para DP, decisão que pode depender da experiência de cada centro. A terapêutica farmacológica deverá ser reservada para doentes que aguardam uma intervenção mais duradoura (MHL ou DP) ou para doentes de alto risco cirúrgico quando a ITB não é possível ou não foi bem sucedida.

A POEM poderá vir a ser um procedimento adicional valioso na abordagem à acalásia. Porém, torna-se necessária a realização de ensaios clínicos randomizados com um longo seguimento dos doentes até que se possa perceber o real impacto desta nova técnica.

REFERÊNCIAS

1. Pandolfino JE, Gawron AJ. Achalasia: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(18):1841-1852.
2. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut*. 2001;49(1):145-151.
3. Boeckxstaens GE. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17 Suppl 1:13-21.
4. Booy JD, Takata J, Tomlinson G, Urbach DR. The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. *Dis Esophagus*. 2012;25(3):209-213.
5. Boeckxstaens GE. Achalasia: virus-induced euthanasia of neurons? *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1610-1612.
6. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, Dodds WJ, Harig JM, Hogan WJ. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med*. 1987;82(3):439-446.
7. Herbella FA, Aquino JL, Stefani-Nakano S, Artifon EL, Sakai P, Crema E, et al. Treatment of achalasia: lessons learned with Chagas' disease. *Dis Esophagus*. 2008;21(5):461-467.
8. Meneghelli UG, Peria FM, Darezzo FM, Almeida FH, Rodrigues CM, Aprile LR, et al. Clinical, radiographic, and manometric evolution of esophageal involvement by Chagas' disease. *Dysphagia*. 2005;20(1):40-45.
9. Gockel HR, Schumacher J, Gockel I, Lang H, Haaf T, Nothen MM. Achalasia: will genetic studies provide insights? *Hum Genet*. 2010;128(4):353-364.
10. Gordillo-Gonzalez G, Guatibonza YP, Zarante I, Roa P, Jacome LA, Hani A. Achalasia familiar: report of a family with an autosomal dominant pattern of inheritance. *Dis Esophagus*. 2011;24(1):E1-4.
11. Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(9):e256-261.
12. Torresan F, Ioannou A, Azzaroli F, Bazzoli F. Treatment of achalasia in the era of high-resolution manometry. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(3):301-308.
13. Vantrappen G, Hellems J, Deloof W, Valembois P, Vandebroucke J. Treatment of achalasia with pneumatic dilatations. *Gut*. 1971;12(4):268-275.
14. Ng KY, Li KF, Lok KH, Lai L, Ng CH, Li KK, et al. Ten-year review of epidemiology, clinical features, and treatment outcome of achalasia in a regional hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2010;16(5):362-366.
15. Fisichella PM, Raz D, Palazzo F, Niponmick I, Patti MG. Clinical, radiological, and manometric profile in 145 patients with untreated achalasia. *World J Surg*. 2008;32(9):1974-1979.
16. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet*. 2014;383(9911):83-93.
17. Eckardt VF, Kohne U, Junginger T, Westermeier T. Risk factors for diagnostic delay in achalasia. *Dig Dis Sci*. 1997;42(3):580-585.
18. Mikaeli J, Farrokhi F, Bishehsari F, Mahdavinia M, Malekzadeh R. Gender effect on clinical features of achalasia: a prospective study. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:12.



19. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstatter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2009;249(1):45-57.
20. Schechter RB, Lemme EM, Novais P, Biccias B. Achalasia in the elderly patient: a comparative study. *Arg Gastroenterol.* 2011;48(1):19-23.
21. Rakita SS, Villadolid D, Kalipersad C, Thometz D, Rosemurgy A. BMI affects presenting symptoms of achalasia and outcome after Heller myotomy. *Surg Endosc.* 2007;21(2):258-264.
22. Gupta M, Ghoshal UC, Jindal S, Misra A, Nath A, Saraswat VA. Respiratory dysfunction is common in patients with achalasia and improves after pneumatic dilation. *Dig Dis Sci.* 2014;59(4):744-752.
23. Eckardt AJ, Eckardt VF. Treatment and surveillance strategies in achalasia: an update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(6):311-319.
24. Jia Y, McCallum RW. Pseudoachalasia: Still a Tough Clinical Challenge. *Am J Case Rep.* 2015;16:768-773.
25. El-Takli I, O'Brien P, Paterson WG. Clinical diagnosis of achalasia: how reliable is the barium x-ray? *Can J Gastroenterol.* 2006;20(5):335-337.
26. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(8):796-806.
27. Ghoshal UC, Singh R, Misra A. Esophageal function tests in clinical practice: a review. *Trop Gastroenterol.* 2010;31(3):145-154.
28. Dustin A, Carlson M, MSci, and John E. Pandolfino, MD, MSci. High-Resolution Manometry in Clinical Practice. *Gastroenterology & Hepatology.* 2015;11(6):11.
29. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160-174.
30. Salvador R, Costantini M, Zaninotto G, Morbin T, Rizzetto C, Zanatta L, et al. The preoperative manometric pattern predicts the outcome of surgical treatment for esophageal achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(11):1635-1645.
31. Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology.* 2013;144(4):718-725; quiz e713-714.
32. Duranceau A, Liberman M, Martin J, Ferraro P. End-stage achalasia. *Dis Esophagus.* 2012;25(4):319-330.
33. Triadafilopoulos G, Boeckxstaens GE, Gullo R, Patti MG, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, et al. The Kagoshima consensus on esophageal achalasia. *Dis Esophagus.* 2012;25(4):337-348.
34. Patel DA, Kim HP, Zifodya JS, Vaezi MF. Idiopathic (primary) achalasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:89.
35. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(8):1238-1249; quiz 1250.
36. Vaezi MF, Richter JE. Current therapies for achalasia: comparison and efficacy. *J Clin Gastroenterol.* 1998;27(1):21-35.
37. Martinek J, Siroky M, Plottova Z, Bures J, Hep A, Spicak J. Treatment of patients with achalasia with botulinum toxin: a multicenter prospective cohort study. *Dis Esophagus.* 2003;16(3):204-209.
38. Dughera L, Battaglia E, Maggio D, Cassolino P, Mioli PR, Morelli A, et al. Botulinum toxin treatment of oesophageal achalasia in the old old and oldest old: a 1-year follow-up study. *Drugs Aging.* 2005;22(9):779-783.
39. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kallou AN. Intraspincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med.* 1995;332(12):774-778.
40. Annese V, Bassotti G, Coccia G, Dinelli M, D'Onofrio V, Gatto G, et al. A multicentre randomised study of intraspincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. GISMAD Achalasia Study Group. *Gut.* 2000;46(5):597-600.
41. Zaninotto G, Vergadoro V, Annese V, Costantini M, Costantino M, Molena D, et al. Botulinum toxin injection versus laparoscopic myotomy for the treatment of esophageal achalasia: economic analysis of a randomized trial. *Surg Endosc.* 2004;18(4):691-695.
42. Stefanidis D, Richardson W, Farrell TM, Kohn GP, Augenstein V, Fanelli RD, et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of esophageal achalasia. *Surg Endosc.* 2012;26(2):296-311.
43. Mikaeli J, Bishehsari F, Montazeri G, Mahdavinia M, Yaghoobi M, Darvish-Moghadam S, et al. Injection of botulinum toxin before pneumatic dilatation in achalasia treatment: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(6):983-989.
44. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1807-1816.
45. Tanaka Y, Iwakiri K, Kawami N, Sano H, Umezawa M, Kotoyori M, et al. Predictors of a better outcome of pneumatic dilatation in patients with primary achalasia. *J Gastroenterol.* 2010;45(2):153-158.
46. Heller E. Extramuköse kardioplastik beim chronischen kardiospasmus mit dilatation des oesophagus. *Mitt Grenzgeb Med Chir.* 1913;27:141-148.
47. Zaaier JH. Cardiospasm in the Aged. *Ann Surg.* 1923;77(5):615-617.
48. Dor J, Humbert P, Paoli JM, Miorclerc M, Aubert J. [Treatment of reflux by the so-called modified Heller-Nissen technic]. *Presse Med.* 1967;75(50):2563-2565.
49. Allaix ME, Patti MG. Endoscopic dilatation, heller myotomy, and peroral endoscopic myotomy: treatment modalities for achalasia. *Surg Clin North Am.* 2015;95(3):567-578.
50. Vale-Fonseca. T; Ferreira-Pinto LF-B, M; Carneiro, S. Qualidade de vida pós-cirúrgica, estado psicológico e perspectiva dos doentes relativamente à miotomia de Heller no tratamento da acalásia. *Acta Med Port.* 2016.
51. Richards WO, Torquati A, Holzman MD, Khaitan L, Byrne D, Lutfi R, et al. Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Ann Surg.* 2004;240(3):405-412; discussion 412-405.
52. Rebecchi F, Giaccone C, Farinella E, Campaci R, Morino M. Randomized controlled trial of laparoscopic Heller myotomy plus Dor fundoplication versus Nissen fundoplication for achalasia: long-term results. *Ann Surg.* 2008;248(6):1023-1030.



53. Rawlings A, Soper NJ, Oelschlager B, Swanstrom L, Matthews BD, Pellegrini C, et al. Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. *Surg Endosc.* 2012;26(1):18-26.
54. Csendes A, Braghetto I, Henriquez A, Cortes C. Late results of a prospective randomised study comparing forceful dilatation and oesophagomyotomy in patients with achalasia. *Gut.* 1989;30(3):299-304.
55. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Korn O, Csendes P, Henriquez A. Very late results of esophagomyotomy for patients with achalasia: clinical, endoscopic, histologic, manometric, and acid reflux studies in 67 patients for a mean follow-up of 190 months. *Ann Surg.* 2006;243(2):196-203.
56. Torquati A, Richards WO, Holzman MD, Sharp KW. Laparoscopic myotomy for achalasia: predictors of successful outcome after 200 cases. *Ann Surg.* 2006;243(5):587-591; discussion 591-583.
57. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy.* 2010;42(4):265-271.
58. Auyang ED, Santos BF, Enter DH, Hungness ES, Soper NJ. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES((R))): a technical review. *Surg Endosc.* 2011;25(10):3135-3148.
59. Teitelbaum EN, Soper NJ, Santos BF, Arafat FO, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, et al. Symptomatic and physiologic outcomes one year after peroral esophageal myotomy (POEM) for treatment of achalasia. *Surg Endosc.* 2014;28(12):3359-3365.
60. Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, Bauerfeind P, Vassiliou MC, Werner YB, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2013;145(2):309-311 e301-303.
61. Hungness ES, Teitelbaum EN, Santos BF, Arafat FO, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, et al. Comparison of perioperative outcomes between peroral esophageal myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(2):228-235.
62. Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, Sharata AM, Rieder E, Swanstrom LL. A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg.* 2014;259(6):1098-1103.
63. Talukdar R, Inoue H, Nageshwar Reddy D. Efficacy of peroral endoscopic myotomy (POEM) in the treatment of achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2015;29(11):3030-3046.
64. Kostic S, Kjellin A, Ruth M, Lonroth H, Johnsson E, Andersson M, et al. Pneumatic dilatation or laparoscopic cardiomyotomy in the management of newly diagnosed idiopathic achalasia. Results of a randomized controlled trial. *World J Surg.* 2007;31(3):470-478.
65. Zhu Q, Liu J, Yang C. Clinical study on combined therapy of botulinum toxin injection and small balloon dilation in patients with esophageal achalasia. *Dig Surg.* 2009;26(6):493-498.
66. Bakhshipour A, Rabbani R, Shirani S, Soleimani HA, Mikaeli J. Comparison of pneumatic dilation with pneumatic dilation plus botulinum toxin for treatment of achalasia. *Acta Med Iran.* 2010;48(2):107-110.
67. Novais PA, Lemme EM. 24-h pH monitoring patterns and clinical response after achalasia treatment with pneumatic dilation or laparoscopic Heller myotomy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(10):1257-1265.
68. Cai XB, Dai YM, Wan XJ, Zeng Y, Liu F, Wang D, et al. Comparison between botulinum injection and removable covered self-expanding metal stents for the treatment of achalasia. *Dig Dis Sci.* 2013;58(7):1960-1966.
69. Kumagai K, Kjellin A, Tsai JA, Thorell A, Granqvist S, Lundell L, et al. Toupet versus Dor as a procedure to prevent reflux after cardiomyotomy for achalasia: results of a randomised clinical trial. *Int J Surg.* 2014;12(7):673-680.
70. Borges AA, Lemme EM, Abrahao LJ, Jr., Madureira D, Andrade MS, Soldan M, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy for the treatment of achalasia: variables related to a good response. *Dis Esophagus.* 2014;27(1):18-23.
71. Persson J, Johnsson E, Kostic S, Lundell L, Smedh U. Treatment of achalasia with laparoscopic myotomy or pneumatic dilatation: long-term results of a prospective, randomized study. *World J Surg.* 2015;39(3):713-720.
72. Hamdy E, El Nakeeb A, El Hanfy E, El Hemaly M, Salah T, Hamed H, et al. Comparative Study Between Laparoscopic Heller Myotomy Versus Pneumatic Dilatation for Treatment of Early Achalasia: A Prospective Randomized Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015;25(6):460-464.

Correspondência:

JORGE NOGUEIRO
e-mail: nogueiro.jorge@gmail.com

Data de recepção do artigo:

05/09/2016

Data de aceitação do artigo:

24/05/2019



Reparação do nervo laríngeo recorrente – Estudo experimental

Repair of the recurrent laryngeal nerve: Experimental study

*Luís Silveira¹, Luís Antunes², Severiano Silva³, David Ferreira⁴, Salviano Soares⁵,
Maria Pinto⁶, Pedro Lebre⁷, Isabel Dionísio⁸, Pedro Serralheiro⁹*

¹ Assistente Graduado Sénior de Cirurgia Geral, aposentado. Professor Associado Convidado da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal. Diretor do Laboratório de Gestos Cirúrgicos da Faculdade de Ciências da Saúde da UBI, Covilhã, Portugal

² Professor Associado de Anestesiologia. Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal
Departamento de Ciências Veterinárias, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

³ Professor Associado. Departamento de Zootecnia da Escola de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

⁴ Professor Associado. MED – Mediterranean Institute for Agriculture, Environment and Development, Instituto de Investigação e Formação Avançada, Universidade de Évora, Pólo da Mitra, Ap. 94, 7006-554 Évora, Portugal

⁵ Professor Associado. UTAD/ECT Departamento de Engenharia, Vila Real, Portugal. IEETA, UA Campus, Aveiro, Portugal

⁶ Professor Associado. Laboratório de Histologia e Anatomia Patológica, Departamento de Ciências Veterinárias, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

⁷ Doutorando de Engenharia Elétrica e de Computadores. UTAD/ECT Departamento de Engenharia, Vila Real, Portugal

⁸ Assistente Hospitalar de cirurgia Geral, Hospital Pêro da Covilhã, Covilhã, Portugal

⁹ Assistente Hospitalar de cirurgia Geral, Hospital Pêro da Covilhã, Covilhã, Portugal. Doutorando de Cirurgia Geral

ABSTRACT

Intraoperative lesions of the recurrent laryngeal nerve (RLN) are rare, but have serious consequences. The authors present a new technique for repairing the RLN based on an experimental study using a vein-muscle graft between the tops of the RLN. The goal is to restore normal movements of the vocal cord. Nine animals were operated on, six in the nerve reconstruction group (NRG) and three in the control group (CG). Eleven months later, the vocal cord movements were analysed, the voice was recovered and the histological analysis of the graft was carried out. The results showed that all the goats (100 %) of the NRG regained movement of the vocal cords. In addition, in five animals, the reinnervation occurred with movements symmetrical to those of the other vocal cord and in another animal, they were almost symmetrical. The results for analysis of voice evolution of the NRG goats, obtained with objective and subjective tests, showed a good recovery of the “normal voice”. As for the histological study, only 50 % of the NRG cases demonstrated complete regeneration of the RLN. The results also showed that there was a selective / discriminative nervous tropism. Abductor and adductor fibres were attracted to similar ones on the other top, effectively reinnervating the laryngeal muscles. The method tested in this study, which was applied for the first time to repair RLN, is effective, inexpensive, simple and leaves no anatomical or functional sequelae. It is possible to extrapolate the results to humans.

Keywords: *recurrent laryngeal nerve; thyroid surgery; nervous per operator lesions; nervous repair.*



RESUMO

As lesões intraoperatórias do nervo laríngeo recorrente (NLR) são raras, mas com consequências graves. Os autores apresentam uma nova técnica para reparação do NLR, baseada num estudo experimental utilizando um enxerto de veia-músculo entre os topos do NLR. O objetivo é o restabelecimento dos movimentos normais da corda vocal. Foram operados nove animais, seis no grupo reconstrução do nervo (NRG) e três no grupo controle (CG). Onze meses depois foram analisados, filmes dos movimentos das cordas vocais, a recuperação da voz e efetuada análise histológica do enxerto. Os resultados mostraram que todas as cabras (100 %) do NRG recuperaram o movimento das cordas vocais. Além disso, em cinco animais, a reinervação ocorreu com movimentos simétricos aos da outra corda vocal e no outro animal foram quase simétricos. Os resultados para análise da evolução voz das cabras NRG, obtidos com testes objetivos e subjetivos, mostraram boa recuperação da “voz normal”. Quanto ao estudo histológico, apenas 50 % dos casos NRG demonstraram regeneração completa NLR. Os resultados também mostraram que houve um tropismo nervoso seletivo/discriminativo. As fibras abductoras e adutoras foram atraídas para as similares do outro topo, reinervando de forma eficiente os músculos da laringe. O método ensaiado neste estudo, que foi pela primeira vez aplicado para reparação do NLR, é eficaz, barato, simples e não deixa sequelas anatómicas ou funcionais. É possível a extrapolação dos resultados para o homem.

Palavras-chave: *Nervo recorrente laríngeo, cirurgia tiroideia, reparação nervosa.*

INTRODUCTION

Recurrent laryngeal nerve (RLN) is a concern for all surgeons performing thyroid lobectomies. The peroperative lesions are rare, but have very unpleasant or even serious consequences for the patient, depending on whether the damage is unilateral or bilateral. No method, so far tried, for nerve repair or remobilization of the vocal cord, has managed to achieve full recovery of the mobility of the vocal cord.

The restoration of the correct movement of the vocal cord, has had two lines of investigation: 1) that of repairing the RLN itself; 2) that comes from the research for peripheral nerve repair. Both are based on animal experimentation. The two lines have hardly crossed, except for in the last few decades. Direct neuroorrhaphy is the most successful and widely used repair method for peripheral nerves. However, Crumley¹ has shown that this type of repair is not effective in RLN. This happens because this nerve has, in the same trunk, fibres that command the adduction and others the abduction and when the tops are united, the regeneration is done not for the homologous fibres, but some for the ones of opposite nervous function. Brain orders for adduction may continue through an abductor fibre, and the vocal cord will become synkinetic², but without mobility.

The result will be the same if we use a sensory nerve graft³. Other methods have been described as: neurotization, reinnervation by nerve top implantation in injured muscle experienced by Su⁴ and developed by Millesi⁵; anastomoses of the RLN to the phrenic nerve in termino-terminal (T-T)^{7,8}; or termino-lateral (T-L)^{9,10}; neuromuscular flaps such as from the omohyoid for posterior cricoarytenoid (PCA)^{11,12,13}, combined or not with other techniques, such as the coupling of an electrode with a pacemaker to stimulate the nerve pedicle of the flap¹⁴; anastomosis of the RLN to the cervical loop of the hypoglossus, as advocated by Crumley^{15,16}; or directly to this nerve (XII)^{17,18}; or, finally, the neuromuscular flap with a branch of the ansa cervicalis and fragment of the sternohyoid muscle implanted in the thyroarytenoid muscle¹⁹. The authors had very irregular, and sometimes bad results with the application of these techniques.

Politis²⁰ described nervous chemotaxis, later confirmed by Lundborg²¹ and Frey²², and opened the door to the research of new methods of nerve repair, namely, for the development of techniques based on conducting channels of the regenerating nerve. The use of a vein as a conduit for nerve regeneration between two stumps was tested by Chiu²³ in 1982, but with frequent collapses of the vein. In 1984, Keynes²⁴ tested



and demonstrated that nerve regeneration through skeletal muscle was possible. Brunelli²⁵, in 1993, instituted the latter two methods and tested a vein graft filled with muscle, which avoids vein collapse, to reconstruct peripheral nerves with lesions between 1 and 2 cm (small and medium distances) in rats. In 2000, Battiston²⁶ advanced a little further and tested the application of this technique to nerve defects greater than 3 cm (great distance) in rats and in humans^{27,28}, also obtaining good results. This muscle vein graft has almost all the characteristics required of an ideal canal²⁹ and also maintains the distal stump protected and in good condition, a fundamental phenomenon, to promote the known chemotaxis between the stumps³⁰.

The authors proposed to test the reconstruction of the recurrent laryngeal nerve by interposing a peripheral vein graft filled with surrounding skeletal muscle between the stumps. This is the first time that this technique is applied for the reconstruction of the recurrent laryngeal nerve and described in the medical literature for this purpose. The hypotheses are: 1) to demonstrate that nerve regeneration is done through the protected muscle fed through the vein wall; and 2) that there is selective / discriminative tropism between the fibres of both stumps, in order to restore an effective movement of the vocal cord.

ANIMALS AND METHODS

Animal handling followed the guidelines of the EU Directive 86/609 / EEC on animal care, and experienced scientists performed all procedures with accreditation by the Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) category C.

Nine goats of the Serrana (*Capra hircus*) breed were used. They were non-pregnant and non-lactating, aged between three and six years (4.2 ± 1.2 years) and weighing between 32 and 43 kg ($37, 1 \pm 3.84$ kg). The selection of goats was made taking into account the ease of vocalization and age.

The nine animals included in the study were divided into two groups: Nerve Repair Group (NRG), with six goats (numbers 1, 2, 3, 4, 5 and 6) submitted to the caudal surgical section of the recurrent laryngeal nerve, followed by nerve repair; and a Control Group (CG), with three animals (numbers 7, 8 and 9) in which only a caudal surgical section of the RLN was performed.

Surgical Procedures

Approximately 30 minutes before the intervention the animals were medicated with Cephalexin (Ceporex Vet Inj®), 7 mg / kg administered intramuscularly in a single dose. After non-invasive hemodynamic monitoring a sufficient amount of *bolus* of 2 % Propofol (Lipuro, B. Braun Melsungen AG, Germany), 5-10 mg / kg, was administered to allow direct visualization of vocal cords (preoperative laryngoscopy). After tracheal intubation, anaesthesia was maintained with Isoflurane (Abbott, Amadora, Portugal) throughout the surgical procedure. After removing the intubation, the vocal cords were visualized (postoperative laryngoscopy).

In the NRG animals, the intervention began by harvesting a vein fragment from the saphenous vein in the right hind limb, which was washed and stored in saline solution. In both groups, after a median longitudinal cervicotomy of about 12 cm below the hyoid bone and withdrawal of the thyroid lobe, we visualized the left laryngeal caudal (corresponding to the laryngeal nerve in the human) nerve until its entry into the lateral cricoarytenoid, in an extension of about 6 cm. The nerve resection was performed 1 cm before its passage behind the cricopharyngeal muscle, and a 5-6 mm fragment was excised so as to obtain a clearance of 8-10 mm from the tops. At this point the operation on the goats of the CG ended.

In the NRG, a muscle fragment from the region was isolated, moulded to fit within the vein already harvested, where it was introduced (Figure 1).



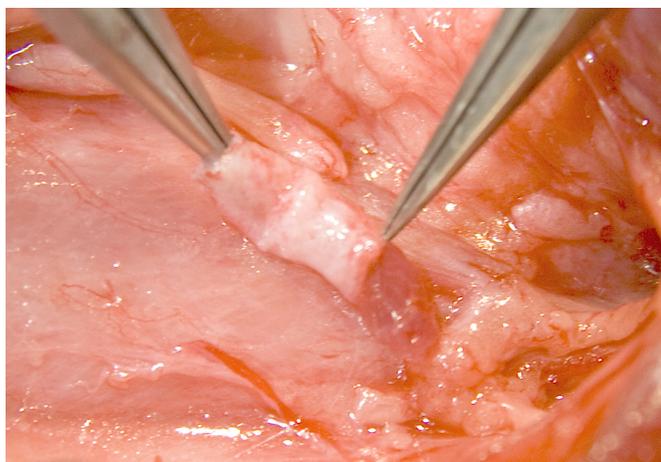


FIGURE 1 – Introduction of a muscle fragment inside the harvested vein.

The stumps of the RLN can be seen.

This muscle vein graft (vm) was placed between the stumps of the RLN and telescopically “anastomoses” were performed on the nerve ie the nerve stumps were introduced into the vein and a microsurgical suture was performed to the epineurium with Ethilon® 10 / 0 (Johnson & Johnson, Portugal) (Figure 2), for fixation. Wound closure.

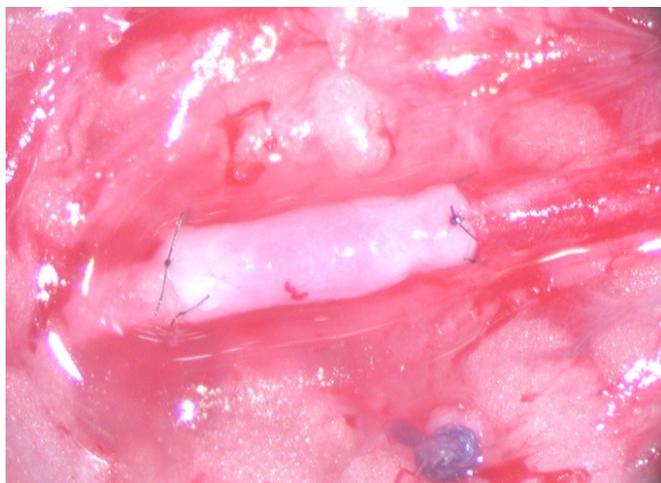


FIGURE 2 – Telescopic suture of the nervous stumps to the vein-muscle graft.

The same anaesthetic procedures were performed on the animals submitted to the second surgical procedure,

on average 367 days later, to evaluate the results and harvest the treated nerve tissue.

Direct visualisation of the vocal cords

The direct observation of the vocal cords (vc) was performed under general anaesthesia with a Fujinon UGI – FP7 fibroscope (Fuji Photo Optical, Japan). For each animal, four recordings of at least one abduction / adduction movement was performed: 1) before the first surgical intervention (V1 ic1), to document the normal movement of vc; 2) at the end of the first intervention (V2 ic1), to demonstrate paralysis of the homolateral vocal cord; 3) before the second operation (V1 ic2), to know the state of the movement of the vc; and 4) at the end of this (V2 ic2), to show that the vc had paralyzed again.

The videos were analysed and the observations classified according to the grid shown in Table 1.

TABLE 1 – Grid for classification of vocal cord mobility in second surgery pre-operative videos.

Classification	Justification of the criteria
4	The vocal cords move symmetrically or almost
3	The vocal cord is not paralyzed in middle position, it moves 2/3 of the amplitude of the other
2	The vc is not paralyzed in middle position, but hardly moves
1	The vc is almost paralyzed in middle position (diminutive movements)
0	The vc only flies or is stuck in the middle position

Study of the voice

The induction of bleating was done through sympathy or social interaction, suggested by Carbonaro³¹ and the recorded voice (96 kHz / 24 bit) in a lossless format,



was done in four different periods: preoperative, as voice control (VC) or “normal voice”; during the first week after surgery (1stV); between the 30th and 40th postoperative day (2ndV); and between 140 and 160 days after surgery (3rd V).

For the objective evaluation of the voice, as in other studies^{32,33,34}, two acoustic parameters were obtained using Praat software (P. Boersma & D. Weenink, University of Amsterdam, The Netherlands) to analyse the bleating: Jitter and Harmonics to Noise Ratio (HNR). Table 2 shows the grid for the classification of the records.

TABLE 2 – Grids for the classification of recovery of “normal voice” on objective (HNR in decibels and *Jitter* in %) and subjective tests (bs-best sample; gve-good voice evolution).

Classification	Objective Tests		Subjective Test
	HNR dB	<i>Jitter</i> %	
4	< 1.2	< 0.5	>80% 3 rd is the bs + >80% gve
3	1.21 – 2.4	0.51 – 1.0	>55% 3 rd is the bs + >55% gve
2	2.41 – 3.6	1.01 – 1.5	>30% 3 rd is the bs + >30% gve
1	3.61 – 4.8	1.51 – 2.0	>20% 3 rd is the bs + >20% gve
0	4.81 – 6.0	2.01 – 2.5	3 rd is not bs or <20% gve

In terms of the subjective techniques, an adaptation of the method for human voice *Comparison Category Rating* (CCR)³⁵ was implemented to evaluate the evolution of the voice or time recovery, compared to the “normal voice”, that is, the bleating preoperative period. The voice samples, recorded after the surgical procedures in all goats (NRG and GC), were heard sequentially, by the subjects, for each animal, comparing with the respective VC³⁶ recordings. Each individual classified the post-operative voice recordings according to the subjective test. The set of samples from each goat was heard twice, and after the second, the subjects identified the voice sample that was most similar to VC (best sample – bs), to evaluate if the bleating progressed to the preoperative state (good voice evolution – gve).

Histologic Study

In the second operation, after exposure of the v-m graft, the macroscopic characteristics were recorded and the grafts were resected, together with about 5 mm of each nerve top, for a histological study (n = 9).

The tissues were fixed in a solution containing 10% of phosphate buffered formaldehyde for eight hours at room temperature and then processed for routine embedding in paraffin. Paraffin-embedded tissue sections (3 µm) were deparaffinized with xylene, rehydrated through an ethanol water series, and stained with hematoxylin and eosin. Additionally, the Masson trichrome staining was also performed. The slides were sequentially submitted to Solution A (plasma stain), which contains acid fuchsin, xylydine Ponceau, glacial acetic acid, and distilled water, Solution B, that contains 1% of phosphomolybdic acid in distilled water, and finally Solution C fast green.

TABLE 3 – Grid for classification of histological studies of nerve anastomoses of operated animals.

Histological study classification	Justification of the criteria
4	Continuity of the fibers of the proximal and distal tops; regeneration with maintenance of normal histological pattern of peripheral nerve (perfect) or with some distortion
3	Nevroma, continuity of the fibers between the tops; regeneration equivalent at both ends; perineurium with increased production of mucopolysaccharides
2	Nevromas; without continuity of the fibers between the tops; regeneration more intense at the distal end; perineurium with increased production of mucopolysaccharides
1	Lack of fibers continuity between the tops; at the proximal end is not observed nerve; distal end with few images of regeneration
0	Lack of fibers continuity between the tops; absence of regeneration; nerve atrophy at both tops



Based on the microscopic observations of the muscle-vein graft pieces collected in the second intervention, a scoring system was established, presented in Table 3, with a five-point scale, similar to that used to evaluate other parameters.

Statistics

The comparisons within and between groups were performed using the Wilcoxon Signed test and the Mann-Whitney U test, respectively. As both samples were small (NRG-6 and CG-3) the results, according to the classification grids explained above, are given in absolute frequencies instead of percentages, and in the average score for each group of goats. Where relevant, Confidence Intervals were also calculated for the 95 % average.

RESULTS

There were no postoperative mortality nor early postoperative complications, such as vomiting or suture dehiscence, or delayed, such as cervical trauma that could condition anastomoses to the nerve or superficial or deep infection of the operative wound.

The operations and recoveries were uneventful and all of goats remained without intercurrent diseases during the observation period.

Movement of the vocal cords

Video analysis performed before the first intervention, V1 ic1, showed that in all of animals the vocal cords had coordinated and symmetrical movements, synchronized with breathing.

As expected, V2 ic1, performed after the first operation, showed all of vocal cords submitted to the work protocol paralyzed in the median region (0 points in Table 2), but it was not possible to obtain video recording in an NRG animal, goat 2, due to agitation and hypersalivation.

The same result was obtained in V2 ic2, post-operative videos of the second intervention.

Before the second intervention, on average 367 days after the first, in all animals of Group I (100 %), the remobilization of the vocal cord was reinnervated, while the CG animals this was not present ($p = 0.015$). In the NRG group, five goats ($5/6 = 83.3\%$) had completely symmetrical vocal cord movement (Figure 3), but in one animal ($1/6 = 16.7\%$) the movement was considered almost symmetrical ($P = 0.02$ when compared to post-lesion vocal cord function). We considered a 3 points result in goat number 2, because the vocal cord only moved $2/3$ of the movement it should, but the contralateral vocal cord moved $1/2$ to $2/3$ of the normal movement.



FIGURE 3 – Open vocal cords with completely symmetrical movement.

In all the goats, the vocal cords moved symmetrically and synchronously with the breathing.

In the CG, two goats had vc paralyzed in the median region ($2/3 = 66.7\%$), as expected, but in one ($1/3 = 33.3\%$), goat 7, vc moved almost symmetrically (Table 4).

In the NRG, $6/6$ goats (100 %) recovered after surgery. In CG, $1/3$ goats (33 %) recovered without surgery.



The evolution between the moments after the first operation and before the second, were different from zero with statistical significance, in the NRG (pNRG = 0.020 – Wilcoxon test), while the null hypothesis had to be maintained (pCG = 0.317 – Wilcoxon test). In addition, the results obtained before the second operation in NRG goats were significantly different from those obtained in CG (p = 0.015 – Mann-Whitney test).

TABLE 4 – Results of vocal cords movements

(V1 s1 – first surgery pre-operative video; V2 s1 – first surgery post-operative video;
V1 s2 – second surgery pre-operative video; V2 s2 – second surgery post-operative video).

Goat	Group	1 st s pre-op v	1 st s post-op v	2 nd s pre-op v	2 nd s post-op v
1	NRG	4	0	4	0
2		4	-	3	0
3		4	0	4	0
4		4	0	4	0
5		4	0	4	0
6		4	0	4	0
7	CG	4	0	3	0
8		4	0	0	0
9		4	0	0	0

Therefore, we can consider that the surgery was clinically significant in the recovery of goats from the NRG and that the recovery of movement in goat 7 from CG can be considered spontaneous non-significant.

Voice recordings

The voice induction method we used, by Carbonaro, failed, because the goats stopped vocalizing and we only managed to recordings that could be analyzed in four goats. Considering the objective and subjective evaluations of the grid application shown in Table 2, the results are shown in Table 5.

It was observed that in the NRG, except for the HNR in one case (goat 6), all were quoted with 3 and

4 points, i.e., there was a gradual approximation of the postoperative samples to the “normal voice” of the animals, for HNR, particularly in the third register.

Regarding the subjective tests, we would like to point out that for all NRG goats, most the subjects surveyed considered that the 3rd postoperative was the one that most resembled the preoperative and, because of this, the best sample. There was a concordance between objective and subjective tests, except for goat 6.

TABLE 5 – Results of voice control observations in four goats.

(CV – control voice; 1stV – 1st week after surgery; 2ndV – 30th to 40th days after surgery;
3rdV – 140th to 160th days after surgery; bs-best sample; gve-good voice evolution)

	Goat	Group	CV	1 st V	2 nd V	3 rd V	Score
Jitter	3	NRG	1.454	2.731	2.607	1.695	4
	5		0.517	2.595	2.646	0.402	4
	6		1.950	2.379	1.167	0.653	2
	7	CG	0.641	2.012	0.647	1.148	3
HNR	3	NRG	6.732	2.731	2.900	5.205	3
	5		7.409	1.027	2.785	5.515	3
	6		6.720	2.551	5.180	5.745	4
	7	CG	9.426	5.483	7.753	7.490	3
Subjec.	3	NRG	93.5% bs is 3 rd – 87.1% gve				4
	5		58.1% bs is 3 rd – 83.9% gve				3
	6		55.0% bs is 3 rd – 65.0% gve				3
	7	CG	45.0% bs is 2 nd – 65.0% gve				2

Due to difficulties in inducing the goats’ voices, it was not possible to define the moment, the day, when the animals recovered the voice quality they had before the intervention, the “normal voice”. Still, we can say that the three NRG goats recovered up to the 19th week and goat 5, in five weeks.

Comparing the 95%CI for the mean scores of the three NRG goats with the score obtained by the CG goat, the following results were obtained:



Jitter: the CG goat score = 3.00 stands within the limits of the NRG 95%CI = [2.027; 4.640], which means that the CG Jitter score must be considered equal to the NRG Jitter score ($p>0.05$).

HNR: CG goat score = 3.00 stands within the limits of the NRG 95%CI = [1.868; 4.132], which, likewise, means that the CG HNR score must be considered equal to the NRG HNR score ($p>0.05$).

Subjective: the CG goat score = 2.00 stands below the NRG 95%CI = [2.680; 3.986], thus allowing to conclude that the CG subjective score is poorer ($p=0.05$) than the NRG Subjective score.

Only in subjective tests, the NRG goats achieved better results than the CG goat; in Jitter, the results were negatively impaired by the score of goat 6, while in HNR the results are rather inconclusive.

Histological study

Applying the methods of Table 4 the results obtained are shown in Table 6:

In the NRG there was recovery of the normal nerve pattern in only goats 1 and 6 ($2/6 = 33\%$); despite the good results in terms of vocal cord mobility and normal voice recovery, in the other goats the results were: goat 4 – 3 points (16.7%); goats 3 and 5 – 1 point (33%); and goat 2 – 0 points (16.7%).

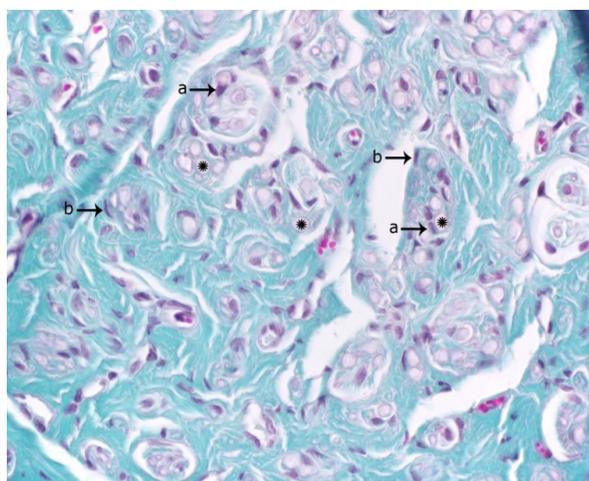


FIGURE 4 – *Axonal cytoplasm. Goat 1. Cross section of the middle portion of the graft. a) Schwann cells; b) fibroblasts. TM 60x.

In the CG, all animals had 1 point (100%).

Figure 5 (A and B) shows the histological slide of goat 1 (4 points) its graft has become a normal nerve.

TABLE 6 – Summary of the results of: 2nd surgery pre-operative video (2nd s pre-op v); voice with Jitter, HNR and Subjective tests (Subj); and histology (Histol)

	Goat	2 nd s	Voice			Histol
			pre-op v	Jitter	HNR	
NRG	1	4				4
	2	3				0
	3	4	4	3	4	1
	4	4				3
	5	4	4	3	3	1
	6	4	2	4	3	4
CG	7	3	3	3	2	1
	8	0				1
	9	0				1
mean	NRG	3,83	3,33	3,33	3,33	2,17
	CG	1,33	3,00	3,00	2,00	1,00
p-value		0,015	>0,05	>0,05	<0,05	0,394

The histological evaluation was inconclusive ($p = 0.394$).

DISCUSSION

This work demonstrates that the repair of the recurrent laryngeal nerve in goats with a muscle filled vein graft has promising results. It also shows that there was a selective / discriminative nervous tropism. The adductor and abductor fibres were attracted to the like on the opposite stump, efficiently reinnervating the laryngeal muscles.

Table 7 shows the comparison of the results obtained in this series with those of other publications that used animals for research^{37,38,39,40,10,41}. As you can see, the method we used is the only one that achieves 100%, both in voice recovery and in vocal cord mobility.



TABLE 7 – Comparison of results obtained in this series with those of other publications that used animals for research

Best series	Nº of animals	Employed technique	Lesion's localization	Time lesion-reconstruction	cv mobility recuperation	Voice recuperation
Lith-Bijl 1991	12 cats	RLN – phrenic anastomose	2,5 cm	9 months	33%	No reference
Green 1998	6 dogs	NLR – sternothyroid branch of ansa cervicalis anast	2 cm	Minutes	0%	No stimulation – 0% Stimulation – 100%
Nonomura 1993	18 dogs	Suture of cricothyroid to lateral crico-arytenoid	Before entry laryngeal muscles	Minutes	0%	Improvement
Debnath 2008	6 dogs	neurotization of the NLR to posterior crico-arytenoid	3 cm	Minutes	100% (?)	No reference
Liu 2005	15 rats	End to side RLN – phrenic anastomose	7º anel da traqueia	Minutes	0%	No reference
Silveira 2012	6 goats	Vein-muscle graft	1 cm	Minutes	100%	100%

We reaffirm what we refer to in the Introduction. The top-to-top anastomosis of the RLN is not effective, for the reasons presented¹ and confirmed by several authors, both in experimental animals and in humans. For this reason *it was not justified to use this method in the Control Group*.

From the various techniques described in the literature, we discussed nine different methods for RLN repair or vocal cord remobilization. The first one used neurotization, reinnervation of the thyroarytenoid muscle by the ansa cervicalis applied by SU⁴ in 2007: 30 % of patients recovered their normal voice; in 30 % it improved a lot; 20 % only improved; and 20 % did not improve, but no movement of the vocal chords or arytenoid was detected. Frazier⁶ described the second method, in 1924, testing the RLN anastomosis for the descending branch of the hypoglossal nerve, with good functional results in two months, but resulting in important sequelae in the tongue. The termino-terminal (T-T) RLN anastomosis to the phrenic nerve was described by Colledge⁷ in 1927 or Brøndbo⁸ in 1986. These techniques were abandoned because the vocal cord had very strong contractions and caused paralysis of the diaphragm. Another method was

proposed to avoid this inconvenience by Balance⁴² in 1924. It suggested a triple anastomosis: RLN at the proximal top of the phrenic in TT, from the distal top of the phrenic to the proximal of the *descendens noni* in TT, and from the distal top of this to the hypoglossus results, even, *ercetto secundum-lateral* (TL), to overcome the paralysis of the diaphragm. However, the problem remained. Colledge⁹ in 1928 and Liu¹⁰ in 2005 proposed T-L RLN-phrenic anastomosis. This method allowed only a quarter of the abduction movement of the vocal cord, which was sufficient to avoid a tracheostomy.

A sixth method, described by Tucker¹¹ in 1976, was based on neuromuscular flaps, from omohyoid to CAP. This technique only achieved 40 % of good results in vocal cord mobilization, but the patient breathed well; combined with surgical medialization, it was possible to restore loudness and tone of voice in 71 % of patients¹³. Broniatowski¹⁴ later refined this technique in collaboration with Tucker by applying an electrode to a pacemaker to stimulate the pedicle of the neuromuscular flap in cases of total paralysis of the larynx. They reported good mobilization of vocal cords and recovery of voice. However, this technique



has become very complicated and expensive, and has not yielded comparable results in the hands of other authors. Crumley in 1986¹⁵ and 1991¹⁶ performed the anastomosis of the RLN on the sternothyroid branch of the ansa cervicalis of the hypoglossal nerve. This method obtained 60 % of good results in voice recovery, but none of the vocal cords regained movement.

The eighth method, the direct anastomosis of the RLN to the XII, proposed by Paniello in 2000¹⁷ and 2001¹⁸ achieved some vocal cord mobilization, between five and ten months in five of the nine treated patients (55.6 %). However, it has the drawback of leaving a sequelae on the tongue, which is not negligible. The ninth and last method used a branch of the cervical loop and a fragment of the sternohyoid muscle. It was described by Yumoto¹⁹ in 2010 and achieved good recovery of all parameters of the voice, but poor mobility of the vocal cords.

These studies did not show satisfactory results. Many authors have obtained good and reasonable voice recovery, the most important parameter. But almost no technique was able to properly mobilize the vocal cords.

The location where the nerve is most frequently injured is between 0.5 and 1.5 cm before its passage below the cricopharyngeal^{43,44}. In addition, the lesion should not be larger than 8-10 mm, except in cancer surgery. Therefore, in the present study, it was decided to perform an injury of about 8-10 mm long, located about 1 cm before the entry of the recurrent laryngeal nerve in the laryngeal muscles. The lesion was repaired with a muscle filled vein (v-m) graft.

The good results obtained with this method may in the future be identical to some research materials in bioengineering⁴⁵. These may replace the muscle-vein graft described above but will be much more expensive and difficult to acquire. *The v-m graft*, because it uses components of the patient, *does not suffer rejection and the vein wall is an ideal channel for protection of nerve regeneration through the muscle*.

It was observed that regeneration was done through the muscle fibres inserted into a vein fragment and not by any other means, because when the nerve stumps and

muscle vein graft were excised for histological study, the vocal cords paralyzed again.

We used the histological study of the v-m graft, but most authors now suggest that biopsies of the muscles are more reliable to know whether or not they have been reinnervated.

Immediate repair may have contributed to the favourable results obtained. Also in human surgery, it is important that the lesion is identified immediately, so we believe that the intraoperative monitoring proposed by Randolph⁴⁶ may be useful. If the nerve does not respond to electrostimulation, injury should be investigated and, if confirmed, repair should be performed immediately.

Although this work has been done on goats, the authors consider this animal to be a good experimental model. The goat was chosen for this research, because the vocal tract is very similar to that of human^{47,48}. In addition, it usually vocalizes easily and has less cervical fat than sheep.

Regarding goat 2 it is difficult to explain the results, since both vocal cords move less than expected, not reaching the median region. One possible explanation – probable bilateral lesion by the endotracheal tube, in the first intervention. Unfortunately, this was the only animal in which it was not possible to obtain the postoperative video of the first intervention, in order to confirm this hypothesis.

Although the method used to induce bleating was not the best, as we said ago, it was only possible to analyze the records of four goats. Obviously if we had obtained good records of all animals, we are convinced that the results would confirm, with more vigor, those we have presented. Even so, the results obtained with the objective evaluation in all the NRG goats, where the voice was analysed, showed very good to excellent recovery of the “normal voice”, except for the HNR in goat 6. These tests should be applied to a larger number of animals in order to be validated. In the subjective tests, the results were also classified with 4 and 3 points.

Nerve repair through a muscle filled vein graft²⁵ has been known for more than 20 years, but has only been applied for the reconstruction of peripheral



nerves^{26,27,28,29,49} which have only one type of sensitive fibres (for a region) or motor (to perform a certain movement). *This is the first time that this method has been applied for the repair of the recurrent laryngeal nerve, which has two types of fibres with conflicting effects, and this is also the first time a selective and discriminative tropism has been demonstrated the adductor fibres were attracted to the other stump's adductor and the same happened to the abductor fibres in the nerve regeneration, through the vein-muscle graft, restoring the movements of the vocal cords with perfect symmetry and synchronously with the breathing.*

CONCLUSIONS

The technique of vein-muscle grafting to repair the recurrent laryngeal nerve is simple, cheap, easy to reproduce and without functional sequelae, and nerve regeneration results occurs in 100 %. These results are unique, considering the methods hitherto known. It is not known whether the application of this method in humans will provide the same results. However, if these results are confirmed when applied in humans, it will be a major evolution in the treatment of recurrent laryngeal nerve lesions.

Final comment

The authors are hopeful that in humans, it is also possible to obtain 100 % good results, solving a problem that led Frank Lahey⁵⁰ in 1938 to mention “One of the difficulties of suture of the recurrent laryngeal nerves is that of approximating abductor fibres with abductor fibres and adductor fibres with adductor fibres, as well as nerve carrying impulses to opposing muscles... It may be possible that it will never be effected in humans”. And Roger Crumley, in 1986¹⁵, to regret that “A voice could be regarded as normal only if the apposed vocal folds approximate without deficits on phonation. Significant improvement could occur if the paralyzed lateral cricoarytenoid (LCA) muscle, thyroarytenoid (TA) and PCA muscles could be reinnervated by re-anastomosing the *correct specific neural bundles* of the recurrent laryngeal nerve. This is of course not possible.” (p. 615).

With the muscle vein graft, it was possible to specifically connect the adductive nerve fibres to the adductors and the abductors to the abductors, the only way to obtain an integral reconstruction of the vocal cord function.

REFERENCES

1. Crumley RL (1989) Laryngeal synkinesis: its significance to the laryngologist. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98:87-92
2. Kingham PJ, Terenghi G (2006) Bioengineered nerve regeneration and muscle reinnervation. *J Anat* 209:511-526
3. Sato F, Ogura JH (1978) Neurotomy of the recurrent laryngeal nerve. *Laryngoscope* 88:1034-1041
4. Su W-F, Hsu Y-D, Chen H-C, Sheng H (2007) Laryngeal reinnervation by ansa cervicalis nerve implantation for unilateral vocal cord paralysis in humans. *J Am Coll Surg* 204:64-72
5. Millesi H (1967) Nerve transplantation for reconstruction of peripheral nerves injured by the use of the microsurgical technic. *Minerva Chir* 22:25-37
6. Frazier CH (1924) The treatment of paralysis of the recurrent laryngeal nerve by nerve anastomoses. *Ann Surg* 79:161-171
7. Colledge L, Balance C (1927) The surgical treatment of paralysis of the vocal cord and of paralysis of the diaphragm. *Br Med J* 1:553-559
8. Brøndbo K, Hall C, Teig E, Dahl HA (1986) Functional results after experimental reinnervation of the posterior cricoarytenoid muscle in dogs. *J Otolaryngol* 15:259-264
9. Colledge L, Balance C (1928) Anastomosis between the recurrent laryngeal and phrenic nerves. *Br Med J* 1:746-747
10. Liu H-J, Dong M-M, Chi F-L (2005) Functional remobilization evaluation of the paralyzed vocal cord by end-to-side neurotomy in rats. *Laryngoscope* 115:1418-1420
11. Tucker HM (1976) Human laryngeal reinnervation. *Laryngoscope* 86:769-79
12. Tucker HM (1989) Long-term results of nerve-muscle pedicle reinnervation for laryngeal paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98:674-676
13. Tucker HM (1997) Combined surgical medialization and nerve-muscle pedicle reinnervation for unilateral vocal fold paralysis: improved functional results and prevention of long-term deterioration of voice. *J Voice* 11:474-478



14. Broniatowski M, Grundfest-Broniatowski S, Hadley AJ, Shah NS, Barbu AM, Phillipbar SA, Strohl KP, Tucker HM, Tyler DJ (2009) Improvement of respiratory compromise through abductor reinnervation and pacing in a patient with bilateral vocal fold impairment. *Laryngoscope* 120:76-83
15. Crumley RL, Izdebski K (1986) Voice quality following laryngeal reinnervation by ansa hypoglossi transfer. *Laryngoscope* 96:611-616
16. Crumley RL (1991) Update: ansa cervicalis to recurrent laryngeal nerve anastomosis for unilateral laryngeal paralysis. *Laryngoscope* 101:384-387; discussion 388
17. Paniello RC (2000) Laryngeal reinnervation with the hypoglossal nerve: II. Clinical evaluation and early patient experience. *Laryngoscope* 110:739-748
18. Paniello RC, West SE, Lee P (2001) Laryngeal reinnervation with the hypoglossal nerve. I. Physiology, histochemistry, electromyography, and retrograde labeling in a canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:532-542
19. Yumoto E, Sanuki T, Toya Y, Kodama N, Kumai Y (2010) Nerve-muscle pedicle flap implantation combined with arytenoids adduction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:965-969
20. Politis MJ, Ederle K, Spencer PS (1982) Tropism in nerve regeneration in vivo. Attraction of regenerating axons by diffusible factors derived from cells in distal nerve stumps of transected peripheral nerves. *Brain Res* 253:1-12
21. Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N, Zhao Q (1994) Trophism, tropism and specificity in nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 10:345-354
22. Frey M, Koller R, Liegl C, Happak W, Gruber H (1996) Role of muscle target organ on the regeneration of motor nerve fibres in long nerve grafts: a synopsis of experimental and clinical data. *Microsurgery* 17:80-88
23. Chiu DTW, Janecka I, Krizek TJ, Wolf M, Lovelace RE (1982) Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery* 91:226-233
24. Keynes RJ, Hopkins WG, Huang LH (1984) Regeneration of mouse peripheral nerves in degenerating skeletal muscle: guidance by residual muscle fibre basement membrane. *Brain Res* 295:275-281
25. Brunelli GA, Battiston B, Vigasio A, Brunelli G, Marocolo D (1993) Bridging nerve defects with combined skeletal muscle and vein conduits. *Microsurgery* 14:247-251
26. Battiston B, Tos P, Geuna S, Giacobini-Robecchi MG, Guglielmone R (2000) Nerve repair by means of vein filled with muscle grafts. II. Morphological analysis of regeneration. *Microsurgery* 20:37-41
27. Battiston B, Tos P, Cushway T, Geuna S (2000) Nerve repair by means of vein filled with muscle grafts. I. Clinical results. *Microsurgery* 20:32-36
28. Tos P, Battiston B, Ciclamini D, Geuna S, Artiaco S (2012) Primary repair of crush nerve injuries by means of biological tubulization with muscle-vein-combined grafts. *Microsurgery* Mar 16. doi: 10.1002/micr.21957, [Epub ahead of print]
29. Hudson TW, Evans G, Schmidt CE (2000) Engineering strategies for peripheral nerve repair. *Orthop Clin North Am* 31:485-98
30. Tos P, Battiston B, Geuna S, Giacobini-Robecchi MG, Hill MA, Lanzetta M, Owen ER (2000) Tissue specificity in rat peripheral nerve regeneration through combined skeletal muscle and vein conduit grafts. *Microsurgery* 20:65-71
31. Carbonaro DA, Friend TH, Dellmeier GR, Nuti LC (1992) Behavioral and physiological responses of dairy goats to isolation. *Physiol Behav* 51:297-301
32. Lee J, Jeong S, Hahn M, Choi H (2008) Automatic voice quality measurement based on efficient combination of multiple features. *Bioinformatics and Biomedical Engineering ICBBE 978-1-4244-1748-3/08:1272-1275*
33. Qi Y, Hillman RE (1977) Temporal and spectral estimations of harmonics-to noise ratio in human voice signals. *Journal of Acoustic* 102:26-27
34. Bhuta T, Patrick L, Garnett J (2004) Perceptual evaluation of voice quality and its correlation with acoustic measurements. *Journal of Voice* 3:299-304
35. Neves F., Soares S., Assunção P., Tavares F., Cardeal S Methods for quality assessment in enterprise VoIP communications. *Sociotechnical Enterprise Information*.
36. Lebre P Identificação das alterações da voz após cirurgia ao nervo laríngeo recorrente (2011) *Electrical and Computer Engineering, MSc thesis, UTAD, Vila Real*
37. Green DC, Berke GS, Graves MC (1991) A functional evaluation of ansa cervicalis nerve transfer for unilateral vocal cord paralysis: Future directions for laryngeal reinnervation. *Oto-Laryngol Head Neck Surg* 104:453-466
38. Nonomura M, Kojima H, Omori K, Kanaji M, Honjo I, Nakamura T, et al (1993) Remobilization of paralyzed vocal cord by anticus-lateralis muscle suturing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119:498-503
39. Lith-Bijl JT van, Stolk RJ, Tonnaer J, Groenhout C, et al (1998) Laryngeal abductor reinnervation with a phrenic nerve transfer after a 9-month delay. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:393-398
40. Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Kojima H, et al (2003) Recurrent laryngeal nerve regeneration by tissue engineering. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112:492-8
41. Debnath I, Rich JT, Paniello RC (2008) Intrinsic laryngeal muscle reinnervation using the muscle-nerve-muscle technique. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 117:382-388
42. Ballance C (1924) Results obtained in some experiments in which the facial and recurrent laryngeal nerves were anastomosed with other nerves. *Br Med J* 2(3322):349-354
43. Hawe P, Lothian KR (1960) Recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 110:488-494



44. Silveira L, Botelho J, Carvalho P, Patrício J, Raposo LJ (1995) Nervo recorrente em cirurgia tiroideia (Recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery). Arquivos Portugueses de Cirurgia 4:19-22
45. Schmidt CE, Leach JB (2003) Neural tissue engineering: Strategies for repair and regeneration. Annu Rev Biomed Eng 5:293-347
46. Randolph GW, Dralle H, with the International Intraoperative Monitoring Study Group (2011) Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. Laryngoscope 121 Suppl 1:S1-16
47. Getty R, Sisson S, Grossman. (2005) Anatomía de los animales domésticos. In Tomo I, 5ª Edición. (pp. 1239-1241 and pp. 1281-1284). Barcelona: Masson.
48. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJK, Textbook of veterinary anatomy (2002) 3rd Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, p. 168-170
49. Tos P, Battiston B, Ciclamini D, Artiaco S. (2012). Primary repair of crush nerve injuries by means of biological tubulization with muscle-vein-combined grafts. Microsurgery 32(5):358-63
50. Lahey FH, Hoover WB (1938) Injuries to the recurrent laryngeal nerve in thyroid operations. Ann Surg 108:545-562”

Correspondência:

LUÍS SILVEIRA

e-mail: luis.silveira.0@gmail.com

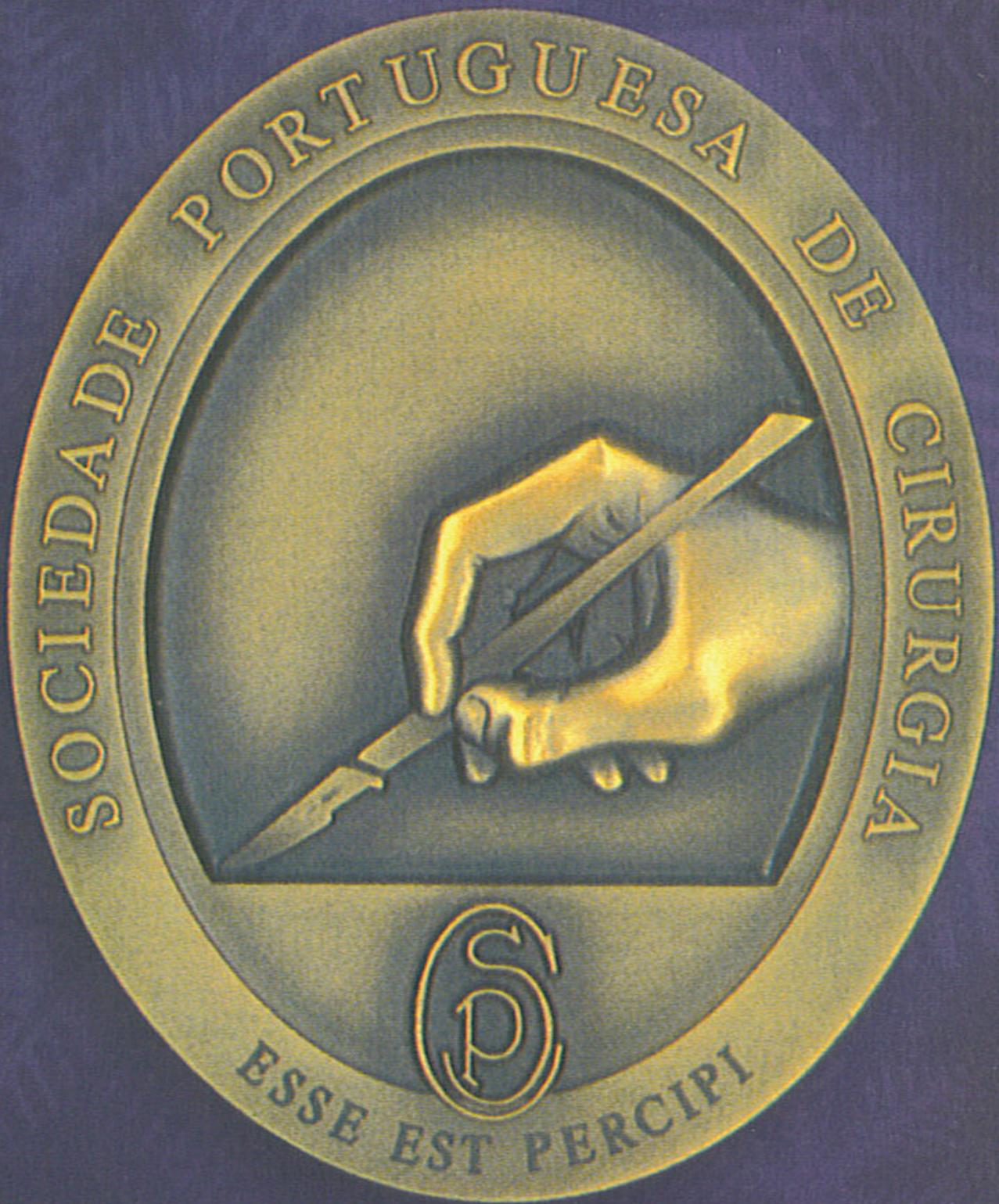
Data de recepção do artigo:

03/06/2018

Data de aceitação do artigo:

24/02/2020





Apendicite como apresentação inicial de adenocarcinoma gástrico

Appendicitis as initial presentation of gastric adenocarcinoma

João André Ferreira Capelo¹, Helder Miguel Oliveira Coelho², José Carlos dos Santos³

¹ Interno de Medicina Física e de Reabilitação do Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão

² Serviço de Anatomia Patológica – Hospital Garcia de Orta

³ Serviço de Cirurgia Geral – Hospital Garcia de Orta

RESUMO

A apendicite como manifestação inaugural de adenocarcinoma gástrico é uma entidade clínica rara, estando muito poucos casos descritos na literatura. A particularidade do tumor primário ter potencialmente uma base genética justifica uma revisão de literatura do adenocarcinoma gástrico difuso do tipo hereditário (CGDH). Descrição de um caso e revisão da literatura das neoplasias secundárias no apêndice, abordando casuística, fisiopatologia, marcha diagnóstica, terapêutica e prognóstico. Ao contrário da quimioterapia, a resseção completa da neoplasia secundária no apêndice não teve influência positiva na sobrevida dos doentes.

Palavras-chave: apendicite, neoplasia gástrica, metastização transcelômica, adenocarcinoma gástrico difuso hereditário e quimioterapia.

ABSTRACT

Cute appendicitis as initial presentation of gastric adenocarcinoma is a rare clinical entity, with very few similar reports in medical literature. The particularity of a potential genetic base of the primary tumor justifies a literature review on hereditary diffuse gastric carcinoma (HDGC). Report of a case study and literature review of secondary tumors in the appendix, surveying case series, physiopathology, diagnostic work-up, therapeutics and prognosis. Unlike chemotherapy, complete resection of the secondary malignant neoplasm in the appendix had no positive influence on the patient's survival.

Key-words: appendicitis, gastric neoplasm, transcoelomic metastasis, hereditary diffuse gastric carcinoma and chemotherapy.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico inicial de adenocarcinoma gástrico, no contexto clínico de apendicite aguda, com lesão metastática, é raro. Encontram-se descritos na literatura apenas 6 casos¹⁻⁶, dos quais 3 em língua inglesa e 1 em língua portuguesa (consulta realizada a 25/01/2014 nos bancos de dados Pubmed e b-on – uma nova consulta realizada a 07/07/2019 revelou mais 3 casos em língua inglesa²⁸⁻³⁰).

Entre 8 a 15% das laparoscopias realizadas por suspeita de apendicite são negativas, contudo cerca de 27% conduzem ao diagnóstico de outra condição⁷.

O padrão de metastização da neoplasia gástrica, apesar de predominantemente por via linfática, pode diferir consoante o tipo histológico: difuso ou intestinal⁸. O tipo intestinal metastiza mais para o fígado, enquanto o tipo difuso preferencialmente metastiza para o peritoneu, pulmões e ovários (tumores de Krukenberg)⁹.



A metastização transcelômica verifica-se através do fluido peritoneal, quando há envolvimento da serosa, podendo metastizar quer para o fundo de saco recto-vesical quer para os ovários¹⁰; estando associada à formação de ascite maligna, ao aumento da pressão intra-abdominal (distensão abdominal e desconforto) e à saciedade precoce (que favorece desnutrição)¹¹.

Este trabalho teve por objetivos: a descrição de um caso clínico de apendicite como manifestação inaugural de adenocarcinoma gástrico; a revisão da bibliografia relativa a casos semelhantes e ao CGHD.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 30 anos de idade, que recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital Garcia de Orta por uma dor na região peri-umbilical e fossa ilíaca direita, associada a diarreia, náuseas e vômitos com dois dias de evolução. Analiticamente salienta-se hemoglobina de 12,5 g/dL leucocitose ($11,5 \times 10^9/L$), com neutrofilia absoluta ($9,87 \times 10^9/L$) e relativa (85,8%) e elevação da PCR (5,1 mg/dL). A ecografia abdominal (figura 1) revelava: “apêndice distendido, com imagem tubular que sugere apendicite. Pequena quantidade de líquido livre no fundo de saco posterior e quisto anexial direito com 25 mm”.



FIG. 1 – Imagem ecográfica tubular de apêndice distendido.

Diagnóstico provisório: apendicite aguda.

Procedeu-se a apendicectomia por laparotomia de Rocky Davis por apendicite fleimonosa. O internamento decorreu sem intercorrências, tendo tido alta ao 3º dia.

O relatório anátomo-patológico (figura 2-3) revelou: “Macroscopia: peça de apendicectomia com 5,5 cm de comprimento, 0,8 cm de diâmetro médio e 0,2 cm de lúmen. A superfície serosa é cinzenta, lisa e brilhante. Em secção o lúmen encontra-se obliterado na sua porção distal. Microscopia: Peça cirúrgica de apendicectomia

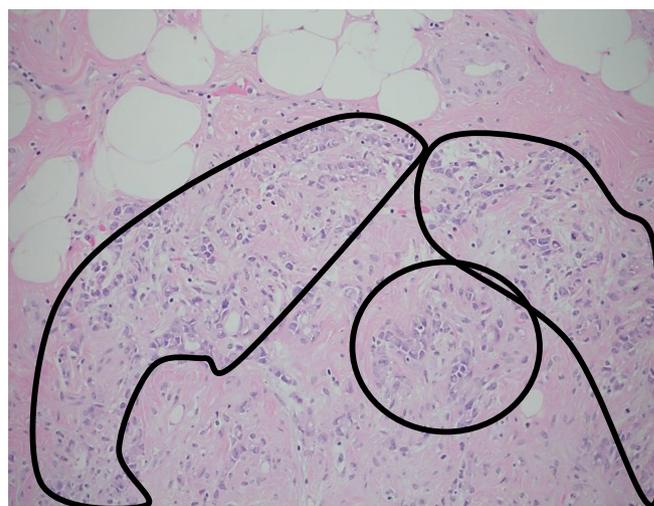


FIG. 2 – Imagem microscópica de corte de peça cirúrgica de apendicectomia com infiltração por adenocarcinoma (HE 100x).

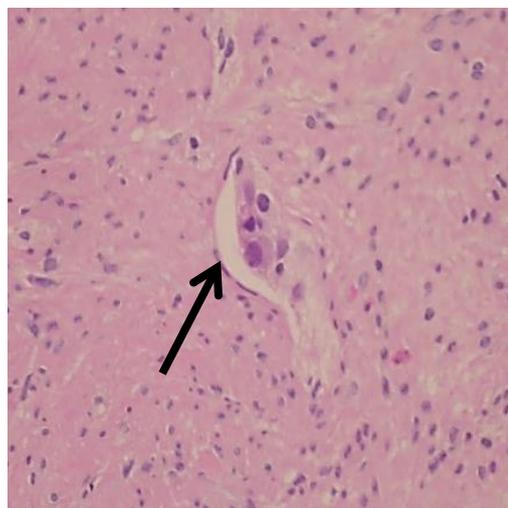


FIG. 3 – Imagem microscópica de corte de peça cirúrgica de apendicectomia – Linfangioinvasão (HE 200x).



com infiltração difusa de células isoladas e em pequenos grupos de morfologia plasmocitóide e algumas células em anel de sinete, que no estudo imunohistoquímico são positivas para Citoqueratinas (CK) 8/18, CD68 e algumas para CK7 e negativas para receptores de estrogénios e progesterona, CA 125, CA 19.9, CD56, sinaptofisina, CK20, Cromogranina A, TTF1, CD31, CD34, p63, Vimentina, Actina, alfa-feto proteína e CEA policlonal. O índice proliferativo é alto (Ki 67 80%). Há linfangioses e inflamação transmural. Conclusão: apendicite aguda; Apêndice com metástase de adenocarcinoma com provável origem gástrica.”

A colheita da anamnese após a resolução da doença aguda (à posteriori) revelou: antecedentes pessoais de anemia (medicada com ferro); antecedentes familiares: óbito da avó paterna em idade jovem de causa desconhecida. Perda ponderal de 17 Kg em 12 meses (a fazer dieta) e queixas de dispepsia, enfartamento pós-prandial e vômitos alimentares esporádicos. Ao exame objectivo, apresentava índice de massa corporal de 27,3, sem adenopatias axilares, subclávias, cervicais, retroauriculares e inguinais. Abdómen sem massas, indolor e sem outras alterações.

Dos marcadores tumorais pesquisados (CA125, CA 19.9, CA 15.3 e CEA), destaca-se apenas a elevação do CA125 (52.7 kU/L).

A endoscopia digestiva alta (EDA) (figura 4) realizada mostrou: “Esófago com morfologia mantida e mucosa sem alterações; cárdia sem lesões; estômago com neoplasia extensa, ulcerada, com aspecto infiltrativo, ocupando a grande curvatura, face anterior, com pregas circundantes espessadas e duras ao toque – feitas biópsias; antro sem lesões; piloro centrado e permeável; duodeno: bulbo sem lesões, D2 sem lesões. Impressão diagnóstica – neoplasia gástrica ulcerada”.

O relatório das biópsias (figura 5) revelou “fragmentos de mucosa gástrica parcialmente ulcerado e infiltrado por tecido de carcinoma (Ae1 e Ae3 positivo) pouco diferenciado de células pouco coesas”.

A tomografia computadorizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica (figura 6) evidenciou: espessamento parietal gástrico especialmente ao nível da grande curvatura, adenomegália (2,1 cm) junto à grande curvatura



FIG. 4 – Imagem endoscópica de neoplasia ulcerada, de aspecto infiltrativo, ocupando a grande curvatura e face anterior do estômago.

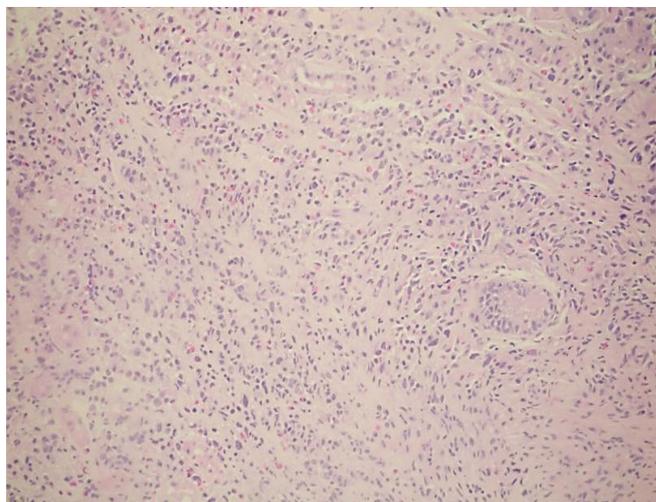


FIG. 5 – Biópsia constituída por mucosa gástrica, parcialmente ulcerada com infiltração por tecido de carcinoma pouco diferenciado de células pouco coesas (positivo para CK AE1/AE3) (HE 100x).



FIG. 6 – 1º TC com espessamento parietal gástrico e adenomegália junto à grande curvatura gástrica.



gástrica, implantes no peritoneu parietal em topografia abdominal anterior esquerda, ovário esquerdo de dimensões aumentadas, atribuível a estrutura quística, massa na área anexial direita com contornos mal definidos.

Em consulta multidisciplinar ficou decidido iniciar quimioterapia paliativa (2 meses após a apendicectomia) com o protocolo EOX (Epirrubicina, oxaliplatina e capecitabina). A doente fez 5 ciclos de quimioterapia. Teve como intercorrências 1 internamento de dois dias por neutropenia febril, anemia normocítica-normocrômica (Hb 9,8) medicada com folifer e 2 episódios de faringite tratados com amoxicilina e ácido clavulânico, em ambulatório. Por intolerância (diarreia + febre) não fez o 6º ciclo de quimioterapia.

Quatro meses após a apendicectomia a TC tóraco-abdómino-pélvica para restadiamento (antes do 5º ciclo de quimioterapia) (figura 7), revelou boa resposta imagiológica: “redução do espessamento parietal gástrico; redução da adenopatia da grande curvatura para 1,28 cm; os anteriores implantes parietais já não são observáveis; a lesão quística do ovário direito apresenta-se com redução dimensional, cuja natureza secundária não se pode excluir; ovário esquerdo com redução da expressão quística e discreta quantidade de líquido no fundo de saco”.



FIG. 7 – 2º TC com redução do espessamento parietal gástrico e da adenopatia antes descrita.

Foi pedida ressonância magnética (RM) pélvica para esclarecer as lesões anexiais, a qual revelou “conglomerado de ansas de delgado na fossa ilíaca direita (sem alterações), ovário direito com 5 x 2,5 cm com folículo de morfologia bizarra com 3 x 2 cm (quisto hemorrágico em evolução versus metástase), ovário esquerdo globoso com 3,7 x 2,2 cm com limites bem definidos e expressão folicular mantida, sem evidência de implantes peritoneais”.

Após o último ciclo de quimioterapia, seis meses após a apendicectomia, a doente foi reavaliada: apresentando bom estado geral, perda ponderal de 6 Kg desde a apendicectomia. No contexto da boa resposta clínica e imagiológica da doente e transpondo a intenção paliativa inicial, foi equacionada e proposta realização de laparoscopia exploradora e cirurgia de ressecção gástrica na ausência de carcinomatose. Na eventualidade de confirmação de carcinomatose, contactou-se o IPO de Lisboa, para equacionar a realização de peritonectomia e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, com o objetivo de uma ressecção R0/R1.

Sete meses após a apendicectomia, a doente foi submetida a laparoscopia exploradora que não revelou alterações: o ovário esquerdo com quisto de pequenas dimensões, ovário direito sem implantes (pelo que intra-operatoriamente não foi decidida anexectomia), a pélvis e fígado também sem alterações. Procedeu-se a laparotomia de Mercedes, gastrectomia total + linfadenectomia D2 com anastomose esófago-jejunal termino-lateral com ILS 25 e reconstrução em Y de Roux.

O internamento decorreu sem intercorrência, tendo tido alta ao 6º dia. Um mês depois a doente apresentava boa evolução clínica e está referenciada para consulta de Oncologia para quimioterapia.

Peça cirúrgica de gastrectomia total com 16 cm ao longo da grande curvatura. Identifica-se área ulcerada, com 5 cm x 3 cm, localizada na transição corpo/antro, na grande curvatura, que dista às margens: distal 2,5 cm, proximal 4 cm e circunferencial 1 cm. Isolaram-se 16 gânglios linfáticos, o maior com 1 cm.

Diagnóstico histológico (OMS)¹²: Status pós quimioterapia, por carcinoma pouco diferenciado. A área



descrita macroscopicamente na peça foi processada na totalidade, identificando-se áreas de erosão da mucosa, congestão vascular e fibroplasia da lâmina própria. Não se observa tecido neoplásico viável. Metástases ganglionares em 4 gânglios, do total de 16 gânglios examinados. Observam-se invasões linfáticas e venosas por células neoplásicas. Ressecção completa de margens. ypT0N2R0 (classificação UICC 2010) (figura 8-11).

Com base na idade inferior a 40 anos e na histologia de carcinoma gástrico difuso, a doente possuía indicação clínica e foi referenciada para consulta de alto risco

genético, para realização de testes genéticos de mutações do gene supressor de tumor Caderina-1 (CDH1)²⁵, as quais estão associadas a carcinoma gástrico difuso do tipo hereditário (CGDH).

DISCUSSÃO

As neoplasias primárias do apêndice são raras, estando presentes entre 0,5 e 1% das peças de apendicectomia analisadas em séries¹³. As neoplasias secundárias no

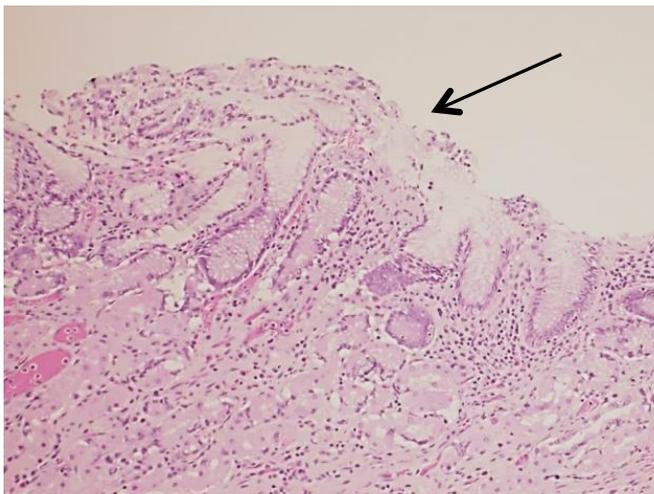


FIG. 8 – Imagem microscópica – Ulceração da mucosa gástrica (HE 100x).

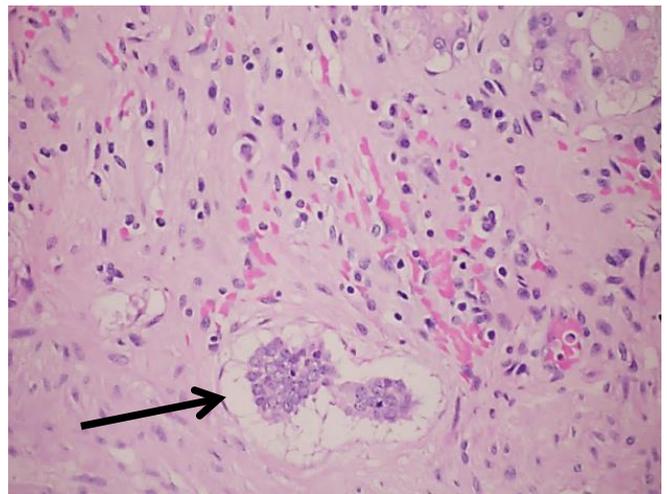


FIG. 9 – Imagem microscópica de peça de Gastrectomia – Linfangio-invasão na parede. (HE 400x).

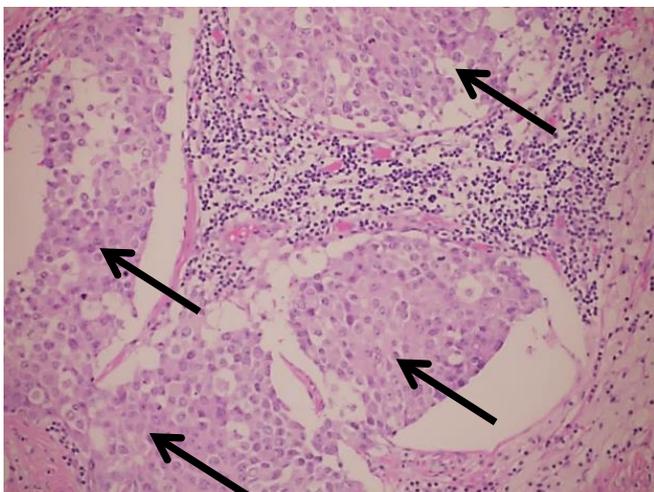


FIG. 10 – Imagem microscópica de Gânglio linfático com metástase (HE 200x).

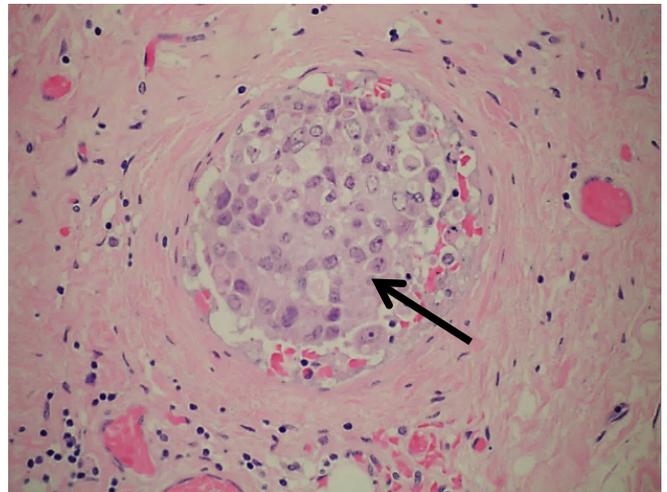


FIG. 11 – Imagem microscópica de êmbolo tumoral em vaso peri-ganglionar (HE 400x).



apêndice são consideradas ainda mais raras; no entanto os estudos relativos à sua percentagem em séries de peças de apendicectomia variam (tabela 1).

Noutra perspectiva, numa série de 22000 casos de cancro do pulmão Wolf et al. encontraram um único caso em que o tumor primário metastizou para o apêndice¹⁷.

TABELA 1 – Séries de neoplasias secundárias no apêndice.

	Casos	Peças de apendicectomia	Percentagem
Jones ¹⁴	3 (1 por extensão directa do tumor primário)	4107	0,07%
Connor ¹³	11 (6 de neoplasia colo-rectal)	7970	0,13%
Schmutzer ¹⁵	12	8699	0,14%
Blair ¹⁶	0	2216	0%

Tihan et al.⁶ afirmaram que as neoplasias que mais frequentemente metastizavam para o apêndice eram as de origem gástricas, baseando-se em *case reports*. Em 2010, Yoon et al.¹⁸, registaram 139 casos de neoplasias secundárias no apêndice, em 7759 peças de apendicectomias (1.79%) (figura 12). Destes apenas 4 correspondiam à apresentação inicial do tumor primário. Neste estudo as metástases isoladas no apêndice foram raras, registadas só em 2 casos (carcinoma colo-rectal de células em anel de sinete e leucémia linfoblástica aguda).

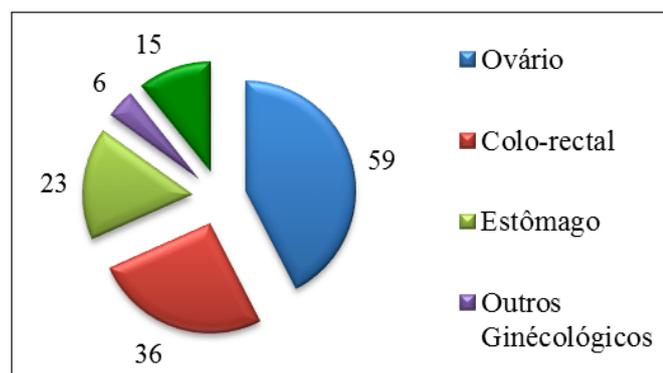


FIG. 12 – Origem dos tumores primários com metástases no apêndice.

As neoplasias secundárias no apêndice apresentaram-se associadas a doença disseminada com envolvimento extra-apêndice e envolvimento peritoneal. A sobrevida média após o diagnóstico de neoplasia secundária no apêndice foi de 22,6 meses. Nalguns casos, a ressecção das metástases pode permitir uma maior sobrevida, como nas metástases hepáticas no cancro colo-rectal¹⁹. Contudo, no caso das neoplasias secundárias no apêndice, tal não se verificou – o tratamento dos dados demonstrou que a quimioterapia foi o único factor associado com uma maior sobrevida – a ressecção completa da neoplasia secundária no apêndice não teve qualquer influência na sobrevida dos doentes. Este estudo de Yoon et al., apesar de relevante tem várias limitações, nomeadamente a natureza heterogénea das neoplasias primárias, a sua natureza retrospectiva e o facto da neoplasia gástrica ser a mais frequente na região em que o estudo foi realizado.

O elevado número de casos com implantes peritoneais e a predominância de invasão da serosa do apêndice, até nos casos em que não se observam esses implantes, permitem afirmar que a maioria das neoplasias secundárias no apêndice corresponde a metastização por via transcelómica¹⁸. Existem, todavia, casos documentados de neoplasias secundárias no apêndice, de tumores com origem na mama²⁰, pulmão²¹, próstata^{22, 23}, testículo¹⁸, que implicam outras vias de metastização (linfática e hematogénea), para além da extensão directa e invasão perineural (cólon)¹⁴.

No apêndice, o tecido neoplásico tipicamente invade a serosa, tendo um núcleo de lesão extra-mural (não se observam alterações neoplásicas na mucosa adjacente à atipia), crescendo até provocar a obstrução do lúmen, e subsequentemente quadro de apendicite. As metástases no apêndice não se apresentam com sintomas e sinais específicos para além dos típicos de apendicite^{18, 23}. Assim sendo, é difícil o diagnóstico das mesmas, quer pré, quer intra-operatoriamente, sendo o diagnóstico, regra geral, feito pelo patologista⁵.

Nos casos de apendicite aguda provocada por metástases, 71% decorre com perfuração, enquanto que nos casos de apendicite aguda simples apenas ocorre em cerca de 17% –39%²³. Esta elevada taxa de perfuração



poderá dever-se ao efeito local do tecido neoplásico no apêndice, que condiciona a precoce obstrução do lúmen.

Com a melhoria da sobrevida dos doentes oncológicos, as metástases no apêndice poder-se-ão tornar mais frequentes no futuro. Apesar do mau prognóstico destes doentes na óptica de Ozyazici et al.²³, o tratamento da apendicite aguda deve ser semelhante ao de apendicite aguda por outra etiologia.

Nos tumores gástricos o esquema de quimioterapia é escolhido mediante o seu estágio. Contudo quando o adenocarcinoma gástrico se encontra metastizado, a quimioterapia pode variar consoante o tumor primário. Tan et al.²⁴ demonstraram que os adenocarcinomas gástricos do tipo intestinal são mais sensíveis a adriamicina e oxaliplatina enquanto adenocarcinomas do tipo difuso aparentam ser mais sensíveis à cisplatina.

Em 2006 Castelbranco et al.⁴, baseando-se em casos de metástases apendiculares de tumores primários ocultos, elaboraram uma proposta de marcha de meios auxiliares de diagnóstico: TAC torácica, TAC abdómino-pélvica, colonoscopia, Mamografia/ Ecografia mamária, EDA.

O carcinoma gástrico difuso de início no fim da adolescência é patognômico de CGDH. A sua história natural é o frequente desenvolvimento intramucoso de carcinoma de células em anel de sinete, progredindo para carcinoma gástrico avançado em média aos 40 anos^{25, 26}.

O CDH1 codifica a proteína E-caderina (glicoproteína epitelial transmembranar) com importante papel na adesão, motilidade, proliferação e diferenciação celular. A E-caderina normal também interage com a β -catenina para formar complexos com actina, mediando a ligação das células ao citoesqueleto. Quando estão presentes mutações do gene CDH1 há perda da adesão e polaridade celular; a desagregação da E-caderina promove invasão local e metastização neoplásica. Estas mutações estão associadas ao carcinoma gástrico difuso do tipo hereditário (CGDH), o qual é uma síndrome neoplásica autossômica dominante (1-3% dos carcinomas gástricos)²⁵, com elevada penetrância

e risco de desenvolver carcinoma gástrico difuso em cerca de 80%.

Os doentes do sexo feminino com CGDH apresentam um risco mais elevado de adenocarcinoma gástrico. Além de que as análises anatomopatológicas das peças de gastrectomia profilácticas demonstram que nas mulheres a doença tem tendência a ser mais invasiva^{25, 26}. Devem também ser referenciadas para rastreio de cancro da mama antes dos 40 anos (com ecografia e/ou RMN mamária), pois apresentam predisposição para carcinoma lobular da mama com um risco cumulativo entre 39% e 52%²⁶.

Doentes conhecidos com mutação CDH1 devem ser propostos para gastrectomia profiláctica ao atingir os 20 anos^{25, 26}. Se a doente em estudo for portadora da mutação do CDH1 a família deverá ser estudada, pois poderá implicar que a proposta cirúrgica seja realizada ao seu descendente (filho de 4 anos).

São extremamente raros os carcinomas do apêndice primários com células em anel de sinete, correspondendo a 6% das neoplasias primárias do apêndice²⁷. Apesar de estar descrito um caso de neoplasia primária do apêndice síncrona com adenocarcinoma gástrico difuso numa doente com CGDH²⁶, considera-se mais provável – apesar de também raro – que o tecido neoplásico que originou a apendicite aguda e que motivou a marcha diagnóstica posterior, se deva à metastização para o apêndice do adenocarcinoma gástrico difuso. A favor desta hipótese encontram-se as linfangioses na parede gástrica e a grande dimensão do tumor gástrico, que mais facilmente metastizaria do que uma lesão pequena do apêndice.

Nesta doente em particular, a idade de 30 anos e a sua evolução imagiológica e clínica pós-quimioterapia, possibilitaram a ressecção cirúrgica do tumor primário com R0.

Em suma, o diagnóstico de neoplasias secundárias no apêndice é realizado pelo patologista no estudo das peças cirúrgicas de apendicectomia. A quimioterapia parece ser o único tratamento que modifica favoravelmente a sobrevida dos doentes com metástases apendiculares, apesar de neste caso em concreto ter sido decidida exceccionalmente ressecção cirúrgica. É essencial valorizar



a história familiar e eventuais alterações genéticas hereditárias, nos doentes com idade inferior a 40 anos.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores negam qualquer tipo de conflito de interesses.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Jorge Oliveira e Neta, à Dra. Delfina Brito e à Dra. Saete Silva pelo diagnóstico patológico e à Dra. Isabel Noia, ao Dr. Jorge Miguel Ramalho e ao Dr. Vitor Fernandes pelos exames imagiológicos.

REFERÊNCIAS

- 1 Moller P, Lohmann M. Acute appendicitis as primary symptom of gastric cancer. *Ann Chir Gynaecol.* 1984; 73: 241-2
- 2 Agrawal PK. Acute appendicitis as primary symptom of gastric cancer. *Ann Chir Gynaecol.* 1985; 74(1):46
- 3 Gilese EG, Mud HJ, Prins ME. An unusual cause of acute appendicitis. *Neth J Surg.* 1987; 39:153-4
- 4 Ciganák J, Florek E. Carcinoma metastasis into the vermiform appendix. *Rozhl Chir.* 1989; 68: 511-3
- 5 Castelbranco O, Fortunato M, Da Silva HL, Costa L, Costa P. Appendicite aguda como manifestação inaugural de neoplasia gástrica. *J Port Gastreterol.* 2006; 13(4): 186-190
- 6 Tihan DN, Hepgul G, Kuçuyilmaz M, Ozturk O, Guven H, Çağlar A. Can acute appendicitis be the first sign of an inoperable gastric cancer metastasis? A case report. *Kolon Rektum Hast Derg.* 2013; 23:201-204
- 7 Ruffolo C, Fiorot A, Pagura G, Antoniutti M, Massani M, Caratozzolo E, Bonariol L, Calia di Pinto F, Bassi N. Acute appendicitis: What is the gold standard of treatment?. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(47): 8799-8807
- 8 Hu B, Hajj EN, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012 September; 3(3): 251-261
- 9 Lim SW, Huh JW, Kim YJ, Kim HR. Laparoscopic low anterior resection for hematogenous rectal metastasis from gastric adenocarcinoma: a case report. *World Journal of Surgical Oncology.* 2011; 9, article 148
- 10 Kumar R, Raj S, Shankar E, Ganapathy E, Ebrahim A, Farooq S, (2013). Gastric Carcinoma: A Review on Epidemiology, Current Surgical and Chemotherapeutic Options, Gastric Carcinoma- New Insights into Current Management, Dr. Daniela Lazar (Ed.), ISBN: 978-953-51-0914-3, *InTech*, DOI: 10.5772/52138. Available from: <http://www.intechopen.com/books/gastric-carcinoma-new-insights-into-current-management/gastric-carcinoma-a-review-on-epidemiology-current-surgical-and-chemotherapeutic-options>
- 11 Tan D, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 925-34
- 12 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds.): *WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* IARC: Lyon 2010. 49-70
- 13 Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Dis Colon Rectum.* 1998; 41:75
- 14 Jones RA, MacFarlane A: Carcinomas and carcinoid tumours of the appendix in a district general hospital. *J Clin Pathol.* 1976; 29:687-692
- 15 Schmutzer KJ, Bayar M, Zaki AE, et al. Tumors of the appendix. *Dis Colon Rectum.* 1975; 18:324-331
- 16 Blair NP, Bugis SP, Turner LJ, MacLeod MM. Review of the pathologic diagnoses of 2,216 appendectomy specimens. *American Journal of Surgery.* 1993; 165(5):618-620
- 17 Wolf C, Friedl P, Obrist P, et al. Metastasis to the appendix: sonographic appearance and review of the literature. *J Ultrasound Med.* 1999; 18:23-25
- 18 Yoon WJ, Yoon YB, Kim YJ, Ryu JK, Kim YT. Secondary Appendiceal Tumours: A review of 139 cases. *Gut Liver.* 2010; 4(3): 351-356
- 19 Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999; 230:309-318
- 20 Dirksen JL, Souder MG, Burick AJ. Metastatic Breast Carcinoma Presenting as Perforated Appendicitis. *Breast Care (Basel).* 2010; 5(6):409-410
- 21 Sundararajan R, Landman AB. Acute appendicitis from metastatic small cell lung cancer. *West J Emerg Med.* 2012; 13(1):94-5
- 22 Ratanarapee S, Nualyong C. Acute appendicitis as primary symptom of prostatic adenocarcinoma: report of a case. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93(11):1327-31.
- 23 Ozyazici S, Karateke F, Menekse E, Das K, Demirturk P, Ozdogan M. Metastasis from prostatic carcinoma causing acute appendicitis: Report of a case. *Int J Surg Case Rep.* 2013; 4(4):409-11
- 24 Tan IB, Ivanova T, Lim KH, Ong CW, Deng N, Lee J, Tan SH, Wu J, Lee MH, Ooi CH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology.* 2011; 141:476-85, 485.e1-11
- 25 Fitzgerald C, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet.* 2010; 47:436-444



- 26 Hamilton LE, Jones K, Church N, Medlicott S. Synchronous appendiceal and intramucosal gastric signet ring cell carcinomas in an individual with CDH1-associated hereditary diffuse gastric carcinoma: a case report of a novel association and review of the literature. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13:114
- 27 Turaga KK, Pappas SG, Gamblin T. Importance of histologic subtype in the staging of appendiceal tumors. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19:1379
- 28 Erçetin C, Dural AC, Özdenkaya Y, et al. Metastatic gastric signet-ring cell carcinoma: A rare cause of acute appendicitis. *Ulus Cerrahi Derg.* 2015;32(2):140–144
- 29 Karanikas M, Kofina K, Markou M, et al. Acute appendicitis as the first presentation of appendiceal metastasis of gastric cancer-report of a rare case. *J Surg Case Rep.* 2018;2018(8):rjy208
- 30 Tran QB, Mizumoto R, Ratnayake S, Strekozov B. Metastatic gastric adenocarcinoma and synchronous carcinoid tumour mimicking appendicitis: A case report. *Int J Surg Case Rep.*;44:93–97

Correspondência:

JOÃO ANDRÉ FERREIRA CAPELO
e-mail: joao.andre.capelo@gmail.com

Data de recepção do artigo:

04/03/2015

Data de aceitação do artigo:

11/07/2019



Aeroportia e isquemia intestinal – a propósito de um caso clínico

Hepatic portal venous gas and intestinal ischaemia – a clinical case report

Ricardo Souto¹, Daniela Sá Leão², Paulo Soares Mira³

¹ Médico Interno de Cirurgia Geral do Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

² Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral do Hospital de Cascais Dr. José de Almeida

³ Assistente Graduado de Cirurgia Geral do Hospital de Cascais Dr. José de Almeida

RESUMO

A aeroportia é um sinal radiológico que indicia, habitualmente, uma patologia intra-abdominal aguda grave. Existem várias causas possíveis, sendo a mais frequente a isquemia intestinal. A aeroportia não constitui por si só indicação cirúrgica, pelo que o tratamento depende fundamentalmente do diagnóstico etiológico. Apresenta-se um caso clínico de aeroportia em doente com quadro súbito de dor abdominal durante sessão de hemodiálise.

Palavras-chave: aeroportia; hemodiálise; isquemia intestinal.

ABSTRACT

Hepatic portal venous gas (HPVG) is a radiological sign which indicates a severe underlying abdominal disease in most patients. Among the various possible causes, intestinal ischaemia is the most common. HPVG does not by itself mandate surgery, so treatment will depend primarily on the underlying disease. We present a case of hepatic portal venous gas in a haemodialysis patient who presented with acute abdominal pain.

Key words: hepatic portal venous gas; haemodialysis; intestinal ischaemia.

INTRODUÇÃO

A aeroportia (presença de gás no sistema venoso portal hepático) é um sinal imagiológico que pode indicar uma emergência cirúrgica abdominal¹⁻². Existem inúmeras causas possíveis, incluindo distúrbios benignos autolimitados³ e causas iatrogénicas², mas a etiologia mais frequente é a isquemia intestinal (72%)¹.

Apesar da mortalidade associada ser globalmente elevada (56-90%), o prognóstico é determinado pelo

evento clínico subjacente e não pela aeroportia em si¹. Co-morbilidades como a diabetes ou a doença renal crónica constituem factores de risco adicionais com impacto prognóstico¹.

A pertinência do caso clínico a seguir relatado prende-se, fundamentalmente, com a detecção deste invulgar sinal radiológico num doente submetido a hemodiálise e com o seu impacto na decisão terapêutica.



DESCRIÇÃO DO CASO

Um homem de 80 anos, autônomo e com doença renal crônica terminal, inicia a sua habitual sessão de hemodiálise com cerca de 1,8 Kg acima do seu 'peso seco'. Subitamente, inicia um quadro de mal-estar geral, náuseas, vômitos, sudorese, hipotensão e dor abdominal. A sessão é interrompida e o doente transferido para um serviço de urgência hospitalar. Como antecedentes relevantes há ainda a referir hipertensão arterial, diabetes mellitus não-insulinotratada, fibrilhação auricular paroxística, asma e hipertrofia benigna da próstata. A medicação habitual de ambulatório consistia em ácido acetilsalicílico, metformina, nifedipina, ranitidina e carbonato de sevelâmero. Não referia alergias.

À entrada no SU apresentava-se calmo, orientado, eupneico, apirético, hemodinamicamente estável (com pressão arterial de 122/71 mmHg e frequência cardíaca de 79 batimentos por minuto) e em ritmo sinusal. A saturação periférica de oxigénio era de 99%. Na auscultação cardiopulmonar eram evidentes alguns fôvros bibasais. O abdómen apresentava-se distendido e a palpação despertava dor nos quadrantes direitos, sem reacção peritoneal, mas com defesa involuntária.

Na avaliação laboratorial destacava-se: hemoglobina de 11,7 g/dl; leucocitose (12600/ μ L) com 80% de neutrófilos; proteína C reactiva de 1,86 mg/dl; índice internacional normalizado do tempo de protrombina (INR) de 2,9; uremia de 96 mg/dl; creatinemia de 6,56 mg/dl; caliemia de 4,7 mmol/l e desidrogenase láctica de 294 UI/l. Na avaliação gasimétrica apresentava acidose láctica (pH de 7,32 e lactacidemia de 5,5 mmol/l).

A avaliação imagiológica consistiu em radiografia simples de abdómen, que evidenciou apenas distensão de algumas ansas de intestino delgado, e tomografia computadorizada (TC), que revelou a presença de aeroportia (fig. 1) e de espessamento parietal de algumas ansas jejunais com ténue densificação peri-intestinal. Não existia pneumoperitoneu, pneumatose intestinal ou líquido intraperitoneal.

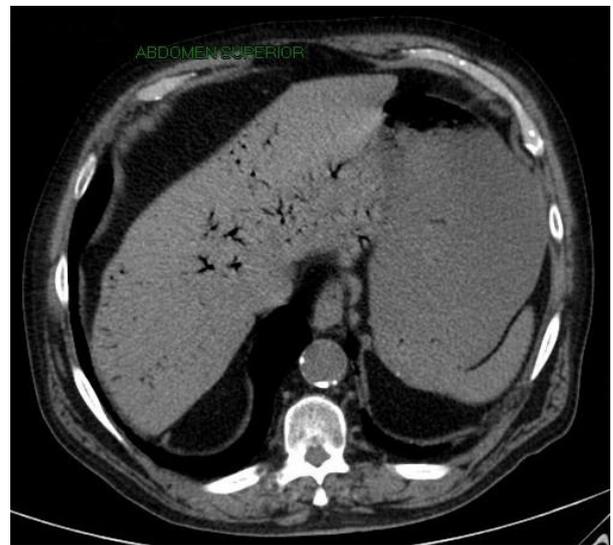


FIG. 1

Perante a suspeita clínica de isquemia intestinal, aliada à aeroportia e sinal de irritação peritoneal no ex. físico, o doente foi proposto para laparotomia emergente. Intra-operatoriamente constatou-se uma área de isquemia do jejuno proximal, numa extensão de cerca de 50 cm, sem sinais inequívocos de irreversibilidade (fig. 2). A artéria mesentérica superior, bem como os vasos jejunais, encontravam-se pulsáteis. Perante a aparente viabilidade intestinal e estabilidade hemodinâmica, optou-se por não proceder a ressecção intestinal.



FIG. 2



O doente permaneceu em unidade de cuidados intermédios nas primeiras 48 horas, onde foi mantido sob medidas de suporte, incluindo diálise. Não foi necessário recorrer a suporte ventilatório ou vasopressor, tendo-se constatado normalização precoce do pH e dos níveis de lactato, remissão da dor abdominal e restabelecimento do trânsito intestinal. Foi administrada antibioterapia de largo espectro para cobertura de agentes Gram positivos e negativos e anaeróbios. A dieta oral foi retomada ao 3º dia. Concomitantemente, foi também assegurada anticoagulação com enoxaparina. Os parâmetros inflamatórios normalizaram ao 5º dia. Teve alta hospitalar, totalmente autónomo, ao 11º dia de pós-operatório.

DISCUSSÃO

A aeroportia foi originalmente descrita em crianças em 1955 por Wolfe e Evans¹⁻². O primeiro relato em adultos remonta a 1960 e coube a Susman e Senturia².

A aeroportia não é em si mesmo uma patologia, mas antes uma pista diagnóstica para doenças intra-abdominais potencialmente letais². Pode, ainda assim, surgir muito raramente em situações benignas (por ex.: após procedimentos endoscópicos)³.

A causa mais frequente é a isquemia intestinal (70% dos casos)³, sendo que no caso particular dos doentes sob hemodiálise ocorre, inclusivamente, com maior frequência do que na população em geral⁵. As incidências relatadas são, respectivamente, 1,9% e 0,09-0,2% por doente-ano⁵.

A patogénese da aeroportia é pouco clara, mas existem 2 teorias propostas: mecânica e bacteriana². A *teoria mecânica* sugere que o gás intestinal intraluminal pode aceder à circulação venosa mesentérica quando surgem ulcerações isquémicas na mucosa, com perda da barreira endotelial dos capilares sanguíneos. Para este mecanismo pode contribuir também o aumento da pressão intraluminal no caso de distensão intestinal². A *teoria bacteriana* sugere que os bacilos fermentadores presentes no lúmen intestinal podem invadir a submucosa a partir das ulcerações da mucosa e, conseqüentemente, produzir

gás na parede intestinal (originando pneumatose) e na circulação portal².

Na maioria dos casos a aeroportia coexiste com pneumatose intestinal, sendo esta associação fortemente sugestiva de enfarte intestinal transmural². A sua identificação neste contexto confere, por isso, pior prognóstico¹. No entanto, este é um achado inconstante². No caso clínico aqui exposto a ausência de pneumatose intestinal deveu-se, provavelmente, à inexistência de necrose transmural.

No caso particular dos doentes renais crónicos sabe-se que a flora bacteriana do intestino delgado tende a ser mais numerosa do que na população em geral². Esta particularidade, associada aos períodos de hipotensão prolongada e conseqüente hipoperfusão mesentérica que por vezes ocorrem durante as sessões de diálise, pode condicionar lesões isquémicas na mucosa intestinal e conseqüente aparecimento de gás na circulação portal². Este mecanismo de isquemia não oclusiva parece ser o mais frequente nos doentes sob diálise⁴. Os referidos períodos de hipotensão podem originar um fenómeno de “roubo” circulatório em que os vasos mesentéricos colapsam embora permaneçam permeáveis⁴. Este terá sido o mecanismo provável de isquemia transitória constatada no caso exposto, daí que o diagnóstico atempado e as medidas de suporte peri-operatório prestadas tenham contribuído para a reversão do evento isquémico.

Os exames imagiológicos de maior acuidade na detecção de aeroportia são a radiografia simples de abdómen, o ecodoppler e a TC¹. O diagnóstico por radiologia convencional é, contudo, difícil por tratar-se de um sinal frequentemente imperceptível¹. O ecodoppler, por outro lado, é muito sensível mas operador dependente e nem sempre disponível¹. O exame de excelência para a sua detecção, e respectiva etiologia, é, portanto, a TC³. Neste exame a presença de gás no sistema portal é revelada pela existência de imagens hiperlucetas e arboriformes na periferia do parênquima hepático que acompanham o sentido do fluxo portal¹. Este padrão de distribuição periférica permite distinguir da aerobilia que, tipicamente, surge em localização mais central¹.



A actuação perante um achado de aeroportia vai depender da adequada correlação clínico-imagiológica³. Num contexto de dor abdominal aguda a cirurgia urgente é, na maioria dos casos, mandatória³, particularmente nos doentes em risco acrescido para isquemia mesentérica, como é o caso dos idosos e dos doentes renais crónicos². Nos doentes sem dor abdominal e clinicamente estáveis (por ex.: após realização de endoscopia digestiva²) a atitude terapêutica poderá ser conservadora³.

Classicamente, perante um quadro suspeito de isquemia intestinal, a detecção de aeroportia constitui indicação cirúrgica formal devido à elevada taxa de mortalidade habitualmente associada (85%)¹. Deste ponto de vista, a adopção de uma atitude conservadora no caso atrás exposto poderia, à partida, ser contraproducente, até porque, apesar da idade avançada, o doente era autónomo e aparentava um bom estado geral.

Apesar de a aeroportia estar associada a necrose intestinal transmural em 91% dos casos, a sua presença não permite prever a extensão da necrose¹. Assim, e pelos motivos acima mencionados, a aeroportia não constitui, por si só, um factor preditivo de mortalidade². O factor de prognóstico mais relevante é o evento patológico subjacente², daí que nos casos de isquemia intestinal a taxa de mortalidade acabe por ser muito elevada (85%)¹. Naturalmente, um tratamento cirúrgico precoce, preferencialmente antes das 24 horas de evolução, pode diminuir o risco de mortalidade⁴.

No caso clínico aqui relatado, a clara associação entre o início da dor abdominal e a sessão de diálise alertou-nos para a forte possibilidade de se tratar de uma isquemia intestinal. Apesar da estabilidade hemodinâmica evidenciada na admissão no SU e da elevação pouco significativa dos parâmetros inflamatórios laboratoriais, a constatação de aeroportia na TC, bem como de hiperlactacidemia na gasimetria, suportavam a hipótese de isquemia mesentérica. Adicionalmente, a defesa involuntária à palpação abdominal colocava a hipótese de isquemia avançada ou necrose, pelo que o doente acabou por ser proposto para laparotomia exploradora. Felizmente, tratou-se apenas de um evento isquémico transitório e, portanto, reversível, pelo que foi possível resolver o quadro sem necessidade de ressecção intestinal e apenas com as medidas de suporte peri-operatórias prestadas.

CONCLUSÃO

A aeroportia é um sinal imagiológico que, tradicionalmente, surge associado a patologias intra-abdominais agudas graves e de elevada mortalidade. Por si só não constitui indicação cirúrgica formal, pelo que a decisão terapêutica deve assentar no diagnóstico etiológico e respectiva correlação clínico-imagiológica e não apenas na sua identificação. O prognóstico é assim determinado pela doença primária e não pela aeroportia.

REFERÊNCIAS

1. Abboud B, El Hachem J, Yazbeck T, Doumit C. Hepatic portal venous gas: Physiopathology, etiology, prognosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2009 Aug 7; 15(29): 3585–3590.
2. Mohammed AH, Mohammed AH, Khot UP, Thomas D. Portal venous gas--case report and review of the literature. *Anaesthesia.* 2007 Apr; 62(4):400-4.
3. Hussain A, Mahmood H, El-Hasani S. Portal vein gas in emergency surgery. *World J Emerg Surg.* 2008 Jul 17;3:21.
4. Bassilios N, Menoyo V, Berger A, Mamzer MF, Daniel F, Cluzel P, Buisson C, Martinez F. Mesenteric ischaemia in haemodialysis patients: a case/control study. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 May;18(5):911-7.
5. Picazo M, Cuxart M, Sans R, Sardá C, Expósito E. Isquemia mesentérica en pacientes en hemodiálisis. *Nefrologia.* 2008; 28 (2) 198-202.

Correspondência:

RICARDO SOUTO

e-mail: ricardombsouto@gmail.com

Data de recepção do artigo:

15/06/2015

Data de aceitação do artigo:

05/07/2019



Hérnia para-hiatal com volvo gástrico encarcerado: um caso raro

Parahiatal hernia with gastric volvulus incarceration: a rare case

Daniela Machado¹, Rui Moreira², Joel Esteves², Eduardo Oliveira³

¹ Interna de Cirurgia Geral, ² Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral, ³ Chefe de Serviço de Cirurgia Geral
Serviço de Cirurgia Geral – Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

RESUMO

A hérnia para-hiatal é rara, correspondendo a um defeito diafragmático adjacente a um hiato esofágico anatomicamente normal. Os autores apresentam um caso clínico de uma mulher de 66 anos que recorreu ao Serviço de Urgência com um quadro arrastado de vômitos e dores abdominais, com desnutrição e desequilíbrio hidro-electrolítico. Os estudos contrastado e endoscópico revelaram uma hérnia diafragmática volumosa e a tomografia computadorizada demonstrou um volvo gástrico mesentérico-axial encarcerado. Após correção metabólica e nutricional foi operada por via laparoscópica, constatou-se orifício herniário independente do hiato esofágico e realizou-se a sua reparação por sutura simples. No pós-operatório não se registaram intercorrências e no seguimento a um ano apresentava recuperação ponderal, mantinha-se assintomática e sem evidência de recidiva.

Palavras-chave: *hérnia para-hiatal; correção laparoscópica.*

SUMMARY

The parahiatal hernia is rare, corresponding to a diaphragmatic defect adjacent to an anatomically normal esophageal hiatus. The authors present a clinical case of a 66 year old woman that attended the emergency department with a long history of vomiting and abdominal pain with malnutrition and hydroelectrolytic imbalance. The barium and endoscopic studies revealed a voluminous diaphragmatic hernia and the computerized tomography revealed an incarcerated mesenteroaxial gastric volvulus. After metabolic and nutritional correction, she was submitted to laparoscopic surgery; it was found a hernial orifice independent of the esophageal hiatus and was performed a primary repair of the defect. No complications arose in the post-operative period, and after one year of follow-up the patient showed weight recovery, was still asymptomatic and without evidence of relapse.

Key words: *parahiatal hernia; laparoscopic correction.*

INTRODUÇÃO

A hérnia para-hiatal é um subtipo de hérnia diafragmática extremamente raro, sendo a sua ocorrência questionada na ausência de trauma ou de cirurgia prévios¹. É definida como um defeito

diafragmático imediatamente adjacente a um hiato esofágico anatomicamente normal^{2,3}.

Os autores apresentam um caso clínico de volvo gástrico encarcerado em hérnia para-hiatal, descrevendo o seu tratamento cirúrgico por via laparoscópica.



CASO CLINICO

Doente de 66 anos, sexo feminino, com antecedentes de doença coronária, histerectomia total com anexectomia bilateral e sem história de trauma conhecida. Apresentou-se no Serviço de Urgência com vómitos pós-prandiais precoces, dor epigástrica e perda ponderal de evolução prolongada (um mês e meio), sem causa esclarecida apesar de várias observações médicas anteriores em serviços de saúde. Objectivamente estava emagrecida, desidratada, com dor à palpação do epigastro e do quadrante superior esquerdo do abdómen, sem sinais de irritação peritoneal. Analiticamente apresentava hemoconcentração (hematócrito 50.5%), leucocitose ligeira ($12,9 \times 10^9/L$) e lesão renal aguda (ureia 92,4mg/dl; creatinina 1,6mg/dl). A radiografia do tórax evidenciou volumosa imagem de morfologia arredondada, com nível hidroaéreo, na transição tóraco-abdominal, que projectava à sobra cardíaca, sugestiva de hérnia diafragmática (Fig. 1A).

Foi internada no Serviço de Cirurgia para correcção metabólica e suporte nutricional parenteral, e o estudo complementar através de Endoscopia Digestiva Alta, Trânsito Esófago-gastro-duodenal (Fig. 1B) e Tomografia Computorizada tóraco-abdominal (Fig. 1C) confirmou tratar-se de um volvo gástrico mesentero-axial herniado para o tórax, sem evidência de lesões da mucosa esofágica e gástrica.

Foi operada por via laparoscópica verificando-se encarceramento herniário com volvo gástrico mesentero-axial, só sendo possível a sua redução após alargamento do defeito diafragmático. Efectuada a dissecação e excisão do saco, constatou-se orifício herniário independente do hiato esofágico e imediatamente lateral ao seu pilar esquerdo (Fig. 2B e C) – hérnia para-hiatal. Realizou-se frenorrafia com pontos separados de fio multifilamentar não absorvível.

No pós-operatório não se registaram intercorrências e teve alta ao 5º dia. No seguimento a 1 ano apresentou recuperação ponderal e manteve-se sem sintomas e

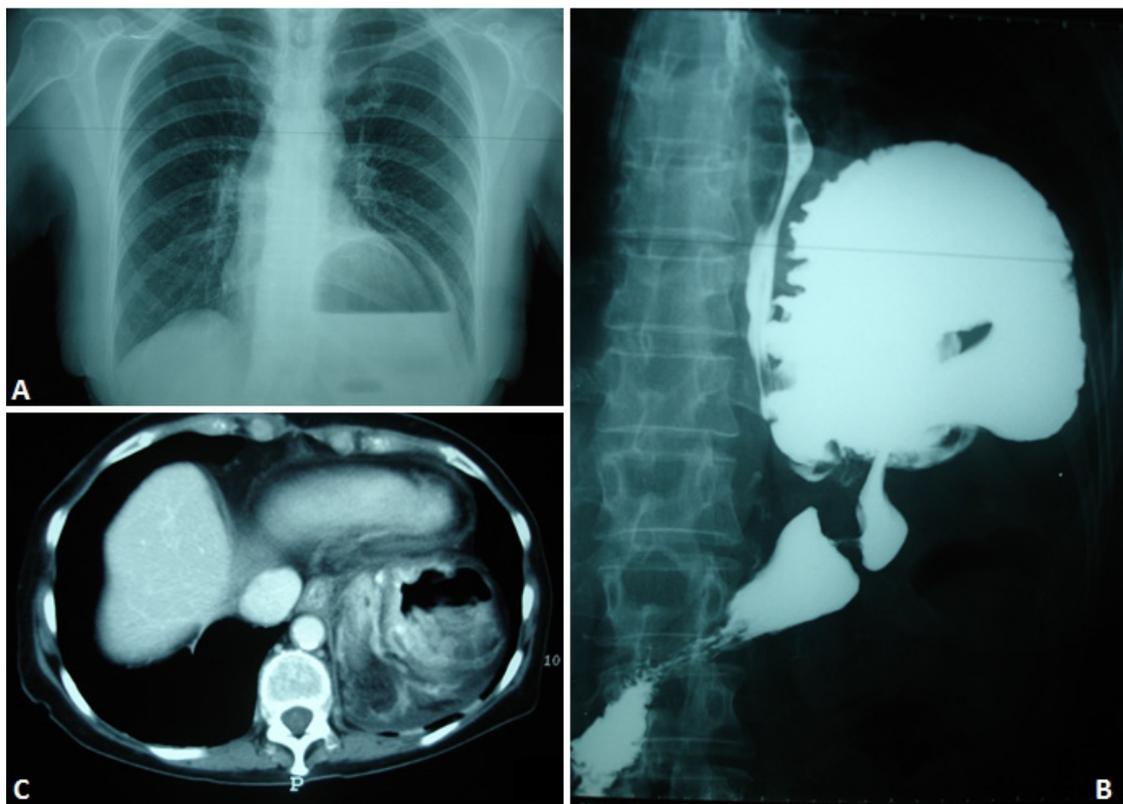


FIG. 1 – A: Radiografia do tórax; B: Trânsito esófago-gastro-duodenal; C: Tomografia computadorizada tóraco-abdominal.



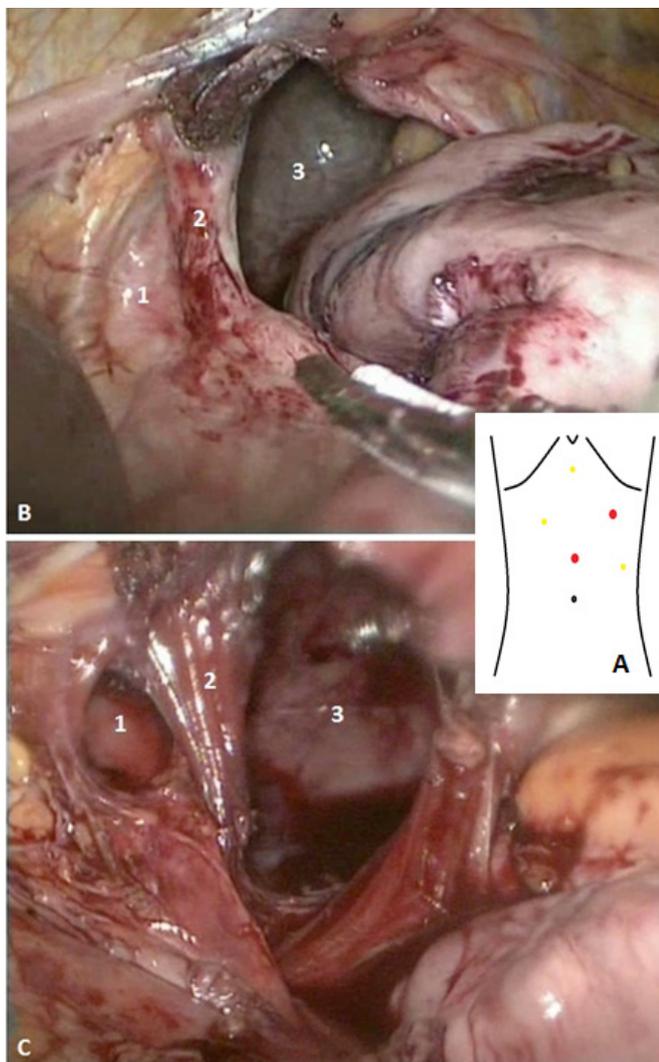


Fig. 2 – A: Esquema de colocação das “portas”: 12mm supra-umbilical (câmara), 12mm no hipocôndrio esquerdo e 5mm no hipocôndrio direito (portas de trabalho), 5mm no flanco esquerdo e 5mm no epigastro (ajudante); B: Imagem peroperatória após redução do conteúdo herniado (corpo e antro gástricos); C: Imagem peroperatória após dissecação e isolamento (1 – hiato esofágico, 2 – pilar esquerdo do diafragma, 3 – orifício da hérnia para-hiatal)

sem evidência imagiológica e endoscópica de recidiva herniária.

DISCUSSÃO

As hérnias para-hiatais são raras, existindo poucos casos descritos na literatura. A sua incidência real é

desconhecida, variando entre 0,2 e 0,35% em séries de doentes submetidos a cirurgia por hérnia paraesofágica^{2,4}. São classificadas de acordo com a sua etiologia em congénitas ou primárias, por persistência do recesso pneumo-entérico, sendo mais frequentes à esquerda; e em adquiridas ou secundárias como resultado de lesão por trauma ou por cirurgia prévias^{3,5}. No caso descrito não havia história traumática nem cirúrgica susceptível de lesão diafragmática.

O diagnóstico diferencial com as hérnias paraesofágicas é difícil tanto clínica como imagiológica e frequentemente só é efectuado durante o tratamento cirúrgico como sucedeu no presente caso. Contudo, já foram descritos alguns achados radiográficos, subtis mas específicos, que podem ajudar na distinção destes dois tipos de hérnia².

Pelo elevado risco de encarceramento, estrangulamento e/ou perfuração, as hérnias para-hiatais devem ser sempre submetidas a tratamento cirúrgico⁵. A utilização da via laparoscópica, descrita primeiramente por Rodefeld e Soper em 1998, apresenta como vantagens em relação à via laparotómica: melhor visualização do campo operatório, recuperação mais rápida e menor tempo de internamento, não tendo sido relatados casos de recorrência ou mortalidade⁵. A reparação pode ser efectuada por sutura simples, como no caso descrito, ou pela utilização de uma rede protésica para obter uma reparação livre de tensão quando o defeito é de maiores dimensões^{4,5}. De acordo com os resultados obtidos na correcção de hérnias paraesofágicas, embora pareça ser útil na prevenção da recorrência, o uso de redes não é isento de complicações como a erosão, a migração e a estenose esofágica e na literatura actual não existe uma recomendação consensual sobre o seu uso¹.

A associação de procedimento anti-refluxo ao tratamento das hérnias para-hiatais é controversa e a sua baixa incidência e o pequeno número de relatos não permitem conclusões seguras sobre esta opção^{3,4}. Neste caso não foi realizado nenhum procedimento anti-refluxo, por não existir defeito anatómico do hiato esofágico, a junção esófago-gástrica permanecer intra-abdominal e não existirem sintomas de refluxo gastro-esofágico.



CONCLUSÃO

O relato deste caso de encarceramento de hérnia para-hiatal primária justifica-se pela sua raridade,

pela dificuldade de diagnóstico pré-operatório e pelo exemplo que constitui da possibilidade de correção de forma segura e eficaz por via laparoscópica.

REFERÊNCIAS

- 1 Nicole A. Kissane and David W. Rattner. Paraesophageal and Other Complex Diaphragmatic Hernias. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 7th Ed, Chapter 41, 494-508.
- 2 Scheidler MG, Keenan RJ, Maley RH, Wiechmann RJ, Fowler D, Landreneau RJ: "True" parahiatal hernia: a rare entity radiologic presentation and clinical management. Ann Thorac Surg 2002, 73:416–419.
- 3 Takemura et al.: Laparoscopic repair of secondary parahiatal hernia with incarceration of the stomach: a case report. Journal of Medical Case Reports 2013 7:50.
- 4 Palanivelu C, Rangarajan M, Jategaonkar PA et al. Laparoscopic repair of parahiatal hernias with mesh: A retrospective study. Hernia 2008; 12: 521–525
- 5 Pei Shi Lew, Andrew Siang Yih Wong. Laparoscopic mesh repair of parahiatal hernia: A case report. Asian J Endosc Surg 6 (2013) 231–233

Correspondência:

DANIELA MACHADO

e-mail: daniela_santosm@hotmail.com

Data de recepção do artigo:

11/09/2015

Data de aceitação do artigo:

09/03/2020



Apendagite epiplóica – uma causa incomum de dor abdominal

Epiplonic appendagitis – a rare cause of abdominal pain

João Louro¹, José Barata²

¹ Interno de Formação Específica de Medicina Interna, Hospital Vila Franca de Xira

² Assistente Graduado de Medicina Interna, Hospital Vila Franca de Xira

RESUMO

A apendagite epiplóica uma entidade rara, de dor abdominal, sendo muitas vezes confundida com patologias abdominais agudas comuns, tais como a apendicite e a diverticulite. A sua fisiopatologia assenta num processo de torção do pedículo vascular do apêndice epiplóico. O diagnóstico correto é fundamental, de modo a evitar intervenções terapêuticas desnecessárias, sendo a tomografia axial computadorizada o meio de diagnóstico de eleição. Na maioria dos casos a terapêutica é sintomática, verificando-se remissão espontânea em poucos dias. Os autores apresentam o relato de um caso clínico de um doente do sexo masculino com 34 anos, que recorreu à consulta por dor abdominal, nos quadrantes inferiores.

Palavras-chave: Apendagite Epiplóica, Abdómen Agudo, Apêndice Epiplóico.

ABSTRACT

Epiplonic appendagitis is a rare entity, of abdominal pain, often confused with common acute abdominal pathologies, like appendicitis or diverticulitis. The pathophysiological mechanism is an inflammation or infarction of the vascular pedicle of epiplonic appendages. The correct diagnosis is fundamental, in order to avoid unnecessary therapeutic interventions. Computerized axial tomography is the best image study for the diagnosis. In most cases therapy is symptomatic, with spontaneous remission in a few days. The authors present a case report of a 34-year-old male patient who attended a medical consultation for abdominal pain in the lower quadrants.

Keywords: Epiplonic Appendagitis, Acute Abdomen, Epiplonic Appendages.

INTRODUÇÃO

Os apêndices epiplóicos são formações saculares de tecido adiposo recobertas por peritónio visceral, constituídos por um pedículo vascular, composto por duas artérias e uma veia¹. Encontram-se localizados ao longo de duas linhas longitudinais, paralelas à *taenia coli* podem estender-se desde o cego até à junção

retosigmoideia, Têm uma distribuição assimétrica, com predomínio na junção retosigmoideia (57%), seguindo-se a região ileocecal (26%), o colon ascendente (9%), o colon transversal (6%) e o colon descendente (2%).²

O seu tamanho varia entre 1 a 2 centímetros de espessura e 0,5 a 5 cm de comprimento, no entanto em pessoas obesas ou nas que sofreram perdas ponderais



significativas, estas estruturas tendem a atingir maiores dimensões.³ Para além da obesidade o exercício físico intenso é apontado como provável fator de risco.^{3,4} Não está ainda completamente esclarecida a função destas estruturas anatómicas. É provável que desempenhem um papel de proteção, semelhante ao grande epíplon, que tenham alguma intervenção no processo de absorção intestinal, ou que atuem como sistema de amortecimento, protegendo o suprimento sanguíneo dos segmentos do colon onde se inserem, durante a peristálise.⁴

A incidência da apendagite não é conhecida. É mais frequente no sexo masculino (numa relação 4:1³) entre a terceira e a sexta décadas de vida, com um pico entre os quarenta e os cinquenta anos de idade.^{1,2,3}

O mecanismo fisiopatológico responsável pelo quadro de apendagite epíplóica parece ser o enfarte do pedículo vascular, por torção ou por processo inflamatório, o qual pode ser primário ou secundário, neste caso por contiguidade a partir da parede do colon. Outra causa menos frequente é o estrangulamento do apêndice epíplóico por retenção num orifício herniário da parede abdominal.⁴

Esta patologia é habitualmente confundida com os quadros abdominais de instalação aguda mais comuns, principalmente a apendicite ou a diverticulite, tendo em conta que cerca de 2-7% dos pacientes com suspeita inicial de diverticulite aguda e 0,3-1% dos pacientes com suspeita de apendicite aguda têm apendagite.^{2,5} Os diagnósticos diferenciais com outras patologias como, gravidez ectópica, rutura de quisto do ovário, torção do ovário, adenite mesentérica e ileíte, perfuração por corpo estranho devem ser suspeitados quando as características de género, idade e antecedentes patológicos assim o sugerem.

O diagnóstico correto é de crucial importância, de modo a prevenir intervenções terapêuticas desnecessárias, quer de caráter médico quer cirúrgico.

Na maioria dos casos está preconizada terapêutica conservadora,^{5,6} com recurso a anti-inflamatórios não esteroides.

Os autores apresentam este caso de modo a alertar para as diversas entidades raras que podem ser

confundidas com patologias abdominais comuns, sendo que o diagnóstico tem sido cada vez mais comum tendo em conta a maior utilização de meios complementares de diagnóstico de imagem com maior especificidade e sensibilidade.

CASO CLÍNICO

Doente do género masculino, de 34 anos, que recorreu à consulta de Medicina Interna com quadro de dor tipo “moinha” na fossa ilíaca esquerda (FIE) e flanco esquerdo com quatro dias de evolução, sem aparente fator desencadeante. Negava febre, alterações do trânsito intestinal, ou queixas do trato urinário. Não apresentava fatores de alívio nem de agravamento.

Os antecedentes patológicos, cirúrgicos e familiares eram irrelevantes.

Ao exame objetivo constatava-se dor intensa à palpação profunda no flanco e fossa ilíaca esquerda, sem defesa ou contratura da parede abdominal. Murphy renal ausente. Não se palpavam massas ou organomegalias.

Analicamente apresenta leucocitose de 11500/uL (5000-10000/uL) com 72% (15-80%) de neutrófilos, sem outras alterações relevantes nomeadamente dos parâmetros inflamatórios. O exame sumário de urina não apresentava quaisquer alterações.

Realizou tomografia axial computadorizada (TAC) abdomino pélvica de urgência que mostrava, em topografia adjacente ao cólon descendente, densificação da gordura mesentérica e discreta densificação punctiforme no centro da mesma aspetos que sugeriram processo inflamatório de apêndice epíplóico (Apendagite) bem como a presença de aumento do número e do tamanho de gânglios peritoneais e retroperitoneais. (imagem 1 e 2).





IMAGEM 1 E 2 – TAC Abdominopélvica – Observa-se híper densidade (círculo), correspondendo ao processo inflamatório do apêndice epiploico.

DISCUSSÃO

Os apêndices epiploicos foram primariamente descritos por Vesalius em 1543, no entanto o processo de apendagite epiplóica constitui uma entidade rara e de reconhecimento recente, mais precisamente em 1956, por Dockerty et al.^{5,7,8}

A apendagite consiste numa torção do apêndice que leva a isquemia e necrose que por vezes culmina num abscesso localizado, no entanto este processo infeccioso pode progredir para peritonite.⁵

Identifica-se em vários casos a presença de células inflamatórias e bactérias cólicas na peça operatória que é enviada para anatomia patológica.⁵

A principal manifestação clínica desta entidade é a dor abdominal, normalmente circunscrita aos quadrantes inferiores do abdómen, sem irradiação, e sem compromisso do trânsito intestinal. Outros sintomas, como sensação de enfiamento, vômitos, diarreia ou febre estão raramente presentes.¹

Analicamente pode constatar-se um ligeiro aumento dos parâmetros inflamatórios, que não é, contudo, constante.^{1,4}

A suspeita diagnóstica, de base clínica, deve ser confirmada por imagiologia, constituindo a TAC o exame de eleição.⁹ No entanto a ecografia também pode ter um papel importante no diagnóstico, principalmente pela ausência de fluxo sanguíneo (com o uso de Doppler) no pedículo vascular, devido à torção do mesmo.¹

A apendagite epiplóica faz o diagnóstico diferencial com a apendicite aguda e com a diverticulite aguda. Tem um curso habitualmente benigno e autolimitado, com uma resolução espontânea na maioria dos casos entre cinco a sete dias¹, apesar de por vezes demorarem até três semanas.³ As recorrências, embora descritas, constituem um evento raro.¹

A terapêutica médica, com recurso a anti-inflamatórios não esteroides ou a analgésicos opióides, no caso de dor intensa mantida, é eficaz na esmagadora maioria dos casos.^{1,2,4}



A laparoscopia exploradora tem um papel importante na dúvida diagnóstica, restringindo-se ainda para casos mais raros nomeadamente de obstrução intestinal ou de sobreinfecção com formação de abscesso.⁵

Nos casos supracitados, preconiza-se, apesar dos fracos resultados o uso de antibioterapia.⁵

CONCLUSÃO

A apendagite epiploica, uma entidade nosológica, rara é caracterizada por uma evolução autolimitada. A sua fisiopatologia assenta num processo de torção do pedículo vascular do apêndice epiploico, traduzido clinicamente por dor abdominal aguda localizada aos quadrantes inferiores.

Tendo em conta a variedade de diagnósticos diferenciais que podem existir, é de extrema importância uma história clínica cuidada e um exame objetivo minucioso, de modo a facilitar esta marcha diagnóstica.

Os exames de imagem constituem são fundamentais para a confirmação da patologia, a TC é o método mais utilizado no entanto a ecografia abdominal, se efetuada por um profissional experiente também tem os seus benefícios.

O tratamento recomendado é farmacológico, apesar de, em casos específicos, haver necessidade de intervenção cirúrgica, principalmente quando há uma complicação infecciosa. No tratamento médico o recurso a AINES, normalmente é suficiente para a resolução completa do quadro, como se constatou no caso clínico apresentado.^{1,3,6}

REFERÊNCIAS

- 1 Almeida A, Melão L, Viamonte B, Cunha R, Pereira J. E piploic Appendagitis: An Entity Frequently Unknown to Clinicians – Diagnostic Imaging, Pitfalls and Look-Alikes. *AJR*: 193, November 2009
- 2 Subramaniam R. Acute Appendagitis: emergency presentation and computed tomography appearances. *Emergency Casebook*; 2006; 23:e53 (www.emjonline.com/cgi/content/full/23/10/e53), doi: 10.1136/emj.2005.033704
- 3 Ozdemir S, Gulpinar K, Levantoglu S, et al. Torsion of the primary epiploic appendagitis: a case series and review of the literature. *Am J Surg* 2010; 199:453
- 4 Sousa D, Ferreira A, Cruz A, Marinho D, Mateus A, Allen M, Martins J. Apendagite epiploica – diagnóstico diferencial de apendicite aguda. *Revista Portuguesa de Cirurgia* (2016) (36) : 29-32
- 5 Schnedl WJ, Krause R, Tafeit E, et al. Insights into epiploic appendagitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:45.
- 6 Thomas JH, Rosato FE, Patterson LT. Epiploic appendagitis in *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 23-5
- 7 Dockerty, M. B., Lynn, T. E. & Waugh, J. M. A clinicopathologic study of the epiploic appendages. *Surg. Gynecol. Obstet.* 103, 423–433 (1956).
- 8 Chen J, Wu C, Wu P, Epiploic appendagitis: An uncommon and easily misdiagnosed disease in *Journal of Digestive Diseases* 2011; 12:448-452
- 9 Ramalho M, Matos A, Herédia V. Apendagite Epiploica: Um diagnóstico Frequentemente Esquecido. *Acta Médica Portuguesa* 2013; Jul-Aug; 26(4): 476-476;
- 10 Singh A, Gervais D, Hahn P, Rhea J, Mueller P. CT Appearance of Acute Appendagitis. *AJR*: 183, November 2004

Correspondência:

JOÃO MIGUEL AFONSO LOURO
e-mail: joao.miguel.afonso.louro@gmail.com

Data de recepção do artigo:

28/02/2018

Data de aceitação do artigo:

16/02/2020



Volumoso tumor do estroma gastrointestinal

Giant gastrointestinal stromal tumor

*Marta Cruz Martins¹, Catarina Longras¹, Juliana Oliveira², Andreia Santos²,
Carlos Santos Costa³, Manuel Ferreira³*

¹ Interna complementar de Cirurgia Geral – Hospital Senhora da Oliveira

² Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral – Hospital Senhora da Oliveira

³ Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral – Hospital Senhora da Oliveira

RESUMO

Homem de 58 anos, sem antecedentes pessoais de relevo, recorreu ao Serviço de Urgência por distensão abdominal e dispneia para moderados esforços. Realizou tomografia toracoabdominopélvica que revelou “gigantesca massa abdominal e pélvica heterogénea (...) com 32 cm de maior eixo axial; sendo a sua origem indeterminada”. Foi submetido a laparotomia, constatando-se volumosa massa abdominal com origem na grande curvatura gástrica, procedendo-se a exérese em cunha. A histologia revelou tratar-se de um tumor estromal gastrointestinal (GIST) com 8040g. O estudo imunocitoquímico foi positivo para vimentina, desmina, CD34 e CD117. Iniciou tratamento com imatinib e aos 12 meses encontra-se assintomático. Os GISTs compreendem cerca de 1-3 % de todos os tumores gastrointestinais, sendo mais frequentes no estômago. O comportamento biológico do GIST é heterogéneo e imprevisível. A ressecção cirúrgica completa microscópica, continua a ser o tratamento de eleição e o único que apresenta possibilidade de cura no GIST localizado.

Palavras Chave: *Tumor estromal gastrointestinal, imatinib.*

ABSTRACT

“A 58 year old male, with no medical background, presented at the Emergency Department with abdominal distension and dyspnea during moderate efforts. A thoraco-abdominopelvic computed tomography was performed, that revealed a “massive abdominal and pelvic heterogeneous mass (...) with 32 cm of greater axis, with unknown origin”. He proceeded to laparotomy, confirming a large abdominal mass originated in the gastric greater curvature, proceeding to a gastric wedge resection. Histopathology revealed a gastrointestinal stromal tumour (GIST) with 8040g. The immunohistochemical analysis was positive for vimentin, desmin, CD34, and CD117. He started treatment with imatinib and was asymptomatic on the 12 month of follow-up. GISTs represent 1-3% of all gastrointestinal tumours, being more frequent in the stomach. The biological behaviour of GISTs is heterogeneous and unpredictable. The complete surgical resection remains the election treatment and the only one that presents the possibility of cure in localised GISTs.

Key words: *Gastrointestinal stromal tumors, imatinib.*

Homem de 58 anos, sem antecedentes pessoais de relevo, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por dispneia para moderados esforços, fadiga, dor abdominal e aumento do perímetro abdominal (8-10kg) com 3 meses de evolução.

Dos exames complementares de diagnóstico realizados no SU destaca-se tomografia computadorizada (TC) (fig. 1) que mostra “massa abdominal e pélvica heterógena com 32cm de maior eixo axial com origem indeterminada, sem aparente lesões focais”.



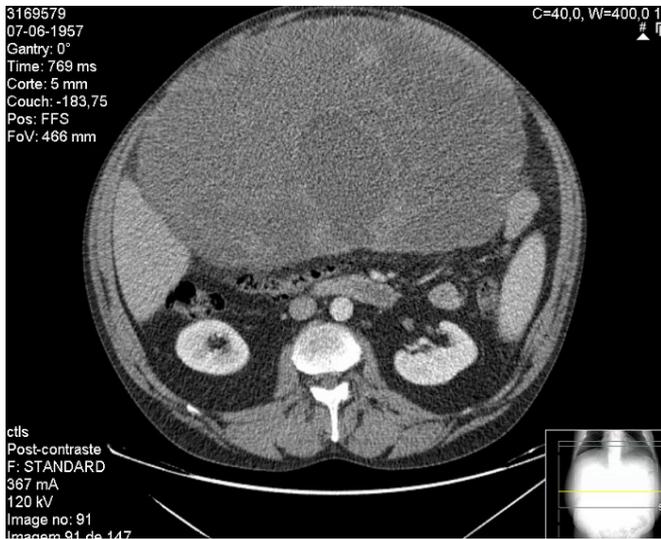


FIG. 1 – Gigantesca massa abdominal e pélvica heterogênea.

Realizou endoscopia alta que mostrou compressão extrínseca a nível da grande curvatura gástrica. Por agravamento dos sintomas respiratórios (dispneia em decúbito dorsal) e suspeita imagiológica de tumor do estroma gastrointestinal (GIST), o doente foi submetido a laparotomia exploradora ao 2º dia de internamento. Intraoperatóriamente observa-se uma massa abdominal vascularizada (fig. 2) com origem pediculada na grande curvatura gástrica. Realiza-se gastrectomia atípica com ressecção em bloco R0, sem rotura da lesão. Não se constatou sinais de metastização abdominal.

O resultado histológico revelou GIST multicavitado, esponjoso e hemorrágico, com 8040g, com índice mitótico (< 1 figura de mitose/5mm²), sem invasão vascular ou venosa e a imunocitoquímica mostrou positividade para vimentina, desmina, CD 34 e CD 117. Mutação do gen Kit-exon 13, 17 e 9 e PDGFRA. Em consulta multidisciplinar decide-se iniciar tratamento com imatinib 400mg, um comprimido por dia.

Aos 24 meses de seguimento o doente apresenta-se livre de doença realizando TC trimestralmente. Os GIST's compreendem cerca de 1-3% de todos os tumores gastrointestinais¹, sendo mais frequentes no estômago (60-70% dos casos).² O comportamento biológico dos GITS é heterogêneo e imprevisível³. A cirurgia com ressecção R0 continua a ser o tratamento de eleição e o

único com possibilidade de cura no GIST localizado⁴. O imatinib, inibidor competitivo de algumas tirosinas quinases, pode ser utilizado quer como tratamento neoadjuvante na citoredução e avaliação precoce da resposta ao tratamento quer como tratamento adjuvante, em lesões com rotura, risco intermédio/alto e doente que realizaram neoadjuvancia⁵.



FIG. 2 – Volumosa massa abdominal com origem na grande curvatura gástrica.

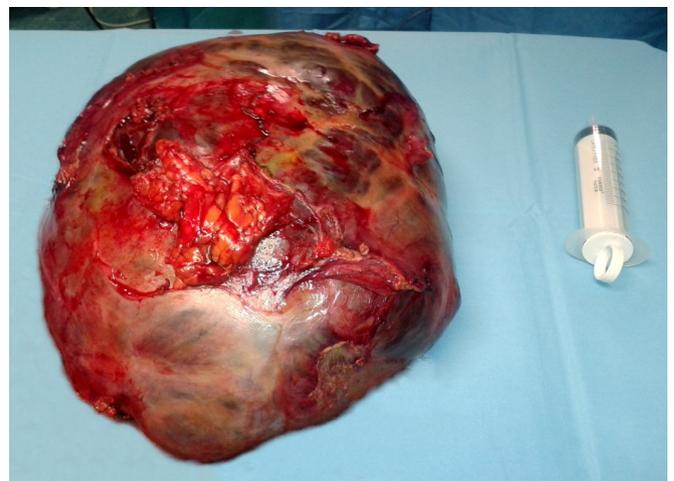


FIG. 3 – Peça cirúrgica.



REFERÊNCIAS

- 1 Fletcher, C.D., et al., Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol*, 2002. 10(2): p. 81-9.
- 2 Demetri, G.D., et al., NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010. 8 Suppl 2: p. S1
- 3 Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2014. 25 Suppl 3: p 21-6.
- 4 Gouveia, A.M., et al., Surgical margin status and prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg*, 2008. 32(11): p. 2375-82
- 5 Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3):p 21–26, 2014

Correspondência:

MARTA CRUZ MARTINS
e-mail: martacdcmartins@gmail.com

Data de recepção do artigo:

12/09/2016

Data de aceitação do artigo:

03/04/2019



