

Vol. 3 | N.º 1 | 2020 | e-ISSN: 2595-234X

Beta Wave

13-39 Hz

40 Hz

CADERNOS DE

# ME DI CI NA

Theta Wave

## Cadernos da Medicina

### Foco e Escopo

A Revista Cadernos de Medicina foi criada no segundo semestre de 2017 com o objetivo de abrigar a produção científica produzida pelos alunos do curso de graduação em Medicina do Unifeso.

### Processo de Avaliação pelos Pares

Os originais serão submetidos à Revista Cadernos de Medicina - Unifeso que se reserva o direito de avaliar, sugerir modificações para aprimorar a estrutura, clareza e redação do texto e recusar artigos. Todas as informações prestadas pelos autores são de sua exclusiva responsabilidade.

### Política de Acesso Livre

Esta revista oferece acesso livre imediato ao seu conteúdo, seguindo o princípio de que disponibilizar gratuitamente o conhecimento científico ao público proporciona maior democratização mundial do conhecimento.

### Histórico do periódico

Os Cadernos de Medicina foram criados no segundo semestre de 2017 com o objetivo de abrigar a produção científica produzida pelos alunos do curso de graduação em Medicina do Unifeso.

### Endereço postal

Rua Av Alberto Torres, 111  
Alto, Teresópolis/RJ  
Brasil

### Contato Principal e Editor

Carlos Pereira Nunes  
Professor do Centro Universitário Serra dos Órgãos, Unifeso, Brasil  
Rua Av Alberto Torres 111,  
Alto, Teresópolis/RJ  
Brasil.  
E-mail: [cadmed@Unifeso.edu.br](mailto:cadmed@Unifeso.edu.br)

### Contato para Suporte Técnico

E-mail: [supsistemas@Unifeso.edu.br](mailto:supsistemas@Unifeso.edu.br)

### Diagramação

Jessica Motta da Graça











### Capa

Thiago Pereira Dantas (Thierry)

### Coordenadora do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - Unifeso

Simone Rodrigues

# SUMÁRIO

<b>EDITORIAL .....</b>	<b>3</b>
<b>RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA EM OBSTETRÍCIA .....</b>	<b>4</b>
<i>Bianca B. Meneguetti ; Marcus Jose do A. Vasconcellos Pereira<sup>2</sup></i>	
<b>NOVAS PERSPECTIVAS PARA O PRÉ-OPERATÓRIO DAS GRANDES HÉRNIAS INCISIONAIS..</b>	<b>16</b>
<i>Bianca C. Tardelli<sup>1</sup> ; Ana Paula V. dos S. Esteves<sup>2</sup>;</i>	
<b>METÁSTASE HEPÁTICA DE CÂNCER COLORRETAL: BENEFÍCIOS DA RE-RESSECÇÃO.....</b>	<b>28</b>
<i>Victória M. M. A. Moreira<sup>1</sup> ; Marco Aurélio Lameirão<sup>2</sup></i>	
<b>PERSISTÊNCIA DO CONDUTO ONFALOMESENTÉRICO .....</b>	<b>39</b>
<i>Victoria G. C. Branco<sup>1</sup> ; Carla E. C. de Sousa<sup>2</sup>; Flávio E. F. Morgado<sup>3</sup></i>	
<b>PRÉ-ECLÂMPSIA E O FUTURO CARDIOVASCULAR DA PACIENTE .....</b>	<b>46</b>
<i>Georgia N. B. de A. Justino<sup>1</sup> ; Marcus Jose do A. Vasconcellos<sup>2</sup></i>	
<b>CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: BARREIRAS PREVENTIVAS NO SÉCULO 21.....</b>	<b>58</b>
<i>Mayara D.T. Silva<sup>1</sup> ; Renata B. Marques<sup>2</sup>, Leandro O.Costa<sup>2</sup>.</i>	
<b>CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA NAS NEOPLASIAS MALIGNAS PERIAMPULARES .....</b>	<b>70</b>
<i>Giovanna R. Di P. Santos<sup>1</sup> ; Carolina C. Costa<sup>2</sup></i>	
<b>ENVOLVIMENTO SISTÊMICO NA SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS: UM ESTUDO DE CASO. 79</b>	
<i>Lívia B. Gomes<sup>1</sup> ; Isabella C. V. Antunes<sup>2</sup></i>	
<b>FENÔMENOS TROMBOLÍTICOS: PROFILAXIA DURANTE O CICLO GRAVÍDICO PUERPERAL .</b>	<b>88</b>
<i>Igor C. Scarabeli<sup>1</sup> ; Ana Paula V. dos S. Esteves<sup>2</sup>.</i>	
<b>FATORES DE RISCO PARA DEISCÊNCIA DE ANASTOMOSE PÓS-COLECTOMIA .....</b>	<b>98</b>
<i>Renata T Barreiro<sup>1</sup> ; Carolina C. Costa<sup>2</sup></i>	

## EDITORIAL

*Prof. Carlos Pereira Nunes<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Editor do Cadernos da Medicina - [cadmed@Unifeso.edu.br](mailto:cadmed@Unifeso.edu.br)

---

Roda para lá, volta para cá e o assunto não muda. COVID-19!

E não é sem motivo. Estamos diante de uma das maiores pandemias do último século. Respeitando-se a época e suas limitações médicas e científicas, a comparação com a Gripe Espanhola é inevitável. Estima-se mais de sessenta milhões de mortes superando, em muito, o número de vítimas acarretadas pelas Primeira e Segunda Grandes Guerras Mundiais.

Embora dispondo de maiores e melhores recursos médicos já chegamos à marca de um milhão de mortes. O mundo está torcendo pelo desenvolvimento e distribuição mundial de uma vacina eficaz. Não há como prever o número de vítimas fatais embora a quantidade de pessoas infectadas já tenha chegado à 20 milhões.

Com certeza, medidas mais contundentes, se tivessem sido implantadas em conjunto com a maioria das nações e deixado de lado as implicações políticas, poderiam ter diminuído o impacto desta pandemia, mas não podemos negar a rapidez com que o vírus foi identificado, assim como, sua origem e as diferentes vias de disseminação.

Apesar da corrida internacional em busca de medicamentos eficazes para o combate ao Corona vírus ainda não temos nenhuma droga comprovadamente capaz de curar a infecção ou impedir sua evolução. Estamos todos ansiosos pela chegada da vacina.

Aguardando este momento, as pesquisas continuam e evidenciam as diversas formas clínicas da doença com diferentes patogenias e fisiopatologias capitaneadas pelo processo inflamatório sistêmico e de difícil controle.

No afã de mostrar resultados e apresentar soluções, foram realizados múltiplos estudos clínicos seguidos de publicações em renomadas revistas científicas. No entanto, a sabedoria popular já deixava claro que a pressa é inimiga da perfeição e o resultado desta correria para alcançar a fama levou diversos pesquisadores a publicarem artigos sobre a COVID-19 sem o rigor científico necessário.

Estudos foram publicados nos quais o número de pacientes avaliados era insuficiente para fossem feitas conclusões corretas ou os métodos utilizados não seguiam o que denominamos boa prática médica em pesquisa clínica.

São estas regras que defendemos como essenciais para sobrevivência de qualquer publicação médica científica e estimulamos que elas sejam seguidas de forma radical. A prática na produção de artigos científicos hipertrofia nosso conhecimento e poder crítico em relação aos milhões de publicações que nos são ofertadas ao longo de nossa jornada médica.

O entendimento deste processo por parte de professores e alunos nos trará bons resultados acadêmicos e esses são nossos objetivos.

Cuidem-se todos.

# RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA EM OBSTETRÍCIA

## INTERVENTIONAL RADIOLOGY IN OBSTETRICS

**Bianca B. Meneguetti** ; **Marcus Jose do A. Vasconcelos**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aluna de Graduação em Medicina da UNIFESO, <sup>2</sup> Professor Titular em Medicina da UNIFESO

### Resumo

**Introdução:** Sempre se aceitou que a utilização da radiologia em Obstetrícia era proibida. Com a melhoria dos equipamentos, crescimento dos estudos em animais, este método diagnóstico começou a ser liberado. As emergências abriram caminhos antes proibidos. Há crescimento da radiologia intervencionista nas situações onde o risco está presente em diversas causas. **Objetivo:** Fazer uma revisão das indicações, técnicas, e, principalmente os resultados da utilização do Raio X em uma mulher grávida. **Métodos:** Revisão bibliográfica sobre a utilização do Raio X em Obstetrícia, a partir dos descritores e busca de base de dados. **Resultados:** Observou-se que a maioria das séries de casos está relacionada com o acretismo placentário, com resultados muito bons. A colocação de balões nas artérias ilíacas antes da cesariana eletiva, diminui dramaticamente a hemorragia e conseqüentemente o risco de vida materno. Procedimento que apresenta algum risco, mas que hoje deve fazer parte do protocolo de uma maternidade de risco. O procedimento também está indicado na placentação baixa e nos abortamentos que cursam com hemorragia incontrolável. **Conclusões:** Está amplamente indicada a colocação de balões nos casos diagnosticados de acretismo placentário. Estas pacientes deverão ser encaminhadas aos centros terciários com serviço de radiologia apta. Em situações de emergência sem diagnóstico prévio, devemos seguir o protocolo que recomenda a sequência: massagem uterina, fluidos intravenosos, diagnóstico da causa, prostaglandina via retal, compressão aórtica bimanual, transferência para um centro terciário, tamponamento por balão, ácido tranexâmico intravenoso, suturas de compressão no útero, radiologia intervencionista e, se apropriado, embolização de artéria uterina e histerectomia abdominal subtotal ou total.

**Descritores:** Radiologia Intervencionista; Gestação de Alto Risco; Puerpério; Hemorragia puerperal

### Abstract

**Background:** It was always accepted that the use of radiology in obstetrics was prohibited. With the improvement of the equipment, the growth of the animal studies, this diagnostic method began to be released during the gestation. Emergencies opened previously forbidden paths. The present situation observes the growth of interventional radiology in situations where the risk has its most diverse causes. **Objectives:** To review the indications, techniques, and the results for using X-ray in a pregnant woman. **Methods:** Bibliography review focusing on X-ray in Obstetrics, from the keywords and database search. **Results:** It was observed that most of the number of cases are related to placental accretion, with very good results. The placement of balloons in the iliac arteries prior to elective cesarean section dramatically reduces bleeding and consequently the risk of maternal life. Procedure that presents some risk but that today should be part of the protocol of a maternity risk. The procedure is also indicated on low placentaation, in miscarriages with uncontrollable hemorrhage. **Conclusions:** Placement of balloons in cases diagnosed with placental accretion is widely indicated. These patients should be referred to the

tertiary centers with a radiology service capable of this procedure. In emergency situations without previous diagnosis, we should follow the protocol that recommends the following: uterine massage, intravenous fluids, diagnosis of the cause, rectal prostaglandin, bimanual aortic compression, transfer to a tertiary center, balloon tamponade, intravenous tranexamic acid, sutures of compression in the uterus, interventional radiology and, if appropriate, uterine artery embolization and subtotal or total abdominal hysterectomy.

**Keywords:** Radiology Interventional; High Risk Pregnancy; Postpartum period: Postpartum Hemorrhage

## Introdução

A garantia de qualidade e segurança são componentes importantes da imagem obstétrica. O quesito qualidade envolve o credenciamento da unidade de imagem, bem como inspeção de equipamentos para função e qualidade de imagem. O pessoal que trabalha na unidade deve demonstrar qualificações para realizar, avaliar e interpretar os estudos de imagens radiológicas. A padronização dos elementos necessários do exame ajuda a garantir que um exame de qualidade tenha sido realizado. O controle da qualidade e segurança, bem como requisitos médicos e equipamentos ou programas em ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética têm que ser discutidos com um olhar de profundidade, principalmente devido ao seu uso cada vez mais frequente na gravidez. <sup>(1)</sup>

A hemorragia obstétrica é a primeira causa de mortalidade materna no mundo se considerarmos a inclusão dos países desenvolvidos, já que entre os em desenvolvimento a pré-eclâmpsia ainda domina a estatística da Organização Mundial da Saúde. Ocorre devido a consequência de várias condições materno-fetais, entre as quais devemos mencionar as anormalidades placentárias, como acretismo, atonia uterina e gravidez ectópica. Esta complicação obstétrica leva a uma elevada morbimortalidade que obriga a realização de uma busca por novas técnicas profiláticas minimamente invasivas, visando a diminuição do sangramento intraoperatório. <sup>(2)</sup>

Estima-se que entre um quarto e metade das mortes maternas evitáveis são secundárias à

hemorragia. Muitas mulheres sofrem alto grau de morbidade na forma de necrose hipofisária e renal, insuficiência cardíaca, coagulopatia, insuficiência respiratória, transfusões de sangue e histerectomia por causa do excesso da perda de sangue. <sup>(3)</sup>

A Organização Mundial da Saúde estima uma taxa de fatalidade de 1% para os 14 milhões de casos anuais de hemorragia obstétrica. Dados do Reino Unido sugerem que, para cada mulher que morre de hemorragia, mais de 60 foram submetidas à histerectomia devido à hemorragia. <sup>(3)</sup>

Estes dados são ratificados pelo artigo de Gonsalves & Belli<sup>(4)</sup> que enfocam nos dados da Organização Mundial da Saúde de outra forma, estimando que o sangramento puerperal complica 10% de todos os nascidos vivos, contribuindo com 24% de todas as mortes maternas anualmente no mundo. Apesar destas fatalidades serem raras em nações desenvolvidas, pelo menos dois grandes levantamentos nestes países mostraram que aproximadamente dois terços dos casos de morbidade materna grave estão relacionados a hemorragia obstétrica. <sup>(4)</sup>

A definição precisa de hemorragia obstétrica permanece nebulosa, com numerosos sistemas de classificação atualmente em uso em todo o mundo. Tradicionalmente, a perda de sangue de 500mL para parto vaginal e 1000mL para cesariana tem sido utilizado na classificação da hemorragia obstétrica. No entanto, recentemente, um painel internacional de especialistas nas áreas de obstetrícia, ginecologia, hematologia e anestesiologia propôs os seguintes critérios para a identificação de mulheres com risco aumentado

de resultados adversos da hemorragia obstétrica: sangramento ativo > 1000mL em 24 horas após o nascimento, que continua apesar da utilização de medidas iniciais, incluindo agentes uterotônicos de primeira linha e massagem uterina. <sup>(5)</sup>

As complicações hemorrágicas estão entre as três principais causas de mortalidade materna em todo o mundo. No entanto, a maioria das hemorragias pós-parto é imprevisível e é tipicamente secundária a: <sup>(6)</sup>

- útero atônico após parto normal ou prolongado, resultando em parto normal ou cesariana,
- lesão uterina e cervical (isso ocorre mais comumente como resultado de parto instrumental ou no momento de cesariana secundária a complicações cirúrgicas; é mais comum em associação com a placenta prévia e placenta acreta),
- atraso do sangramento na unidade de recuperação ou na enfermaria pós-natal em mulheres que tiveram parto normal ou submetidas à cesariana; raramente, a hemorragia secundária pode se manifestar após 24 horas,
- sangramento descontrolado após histerectomia de emergência por hemorragia pós-parto devido à coagulopatia ou complicações cirúrgicas. <sup>(6)</sup>

Classicamente, massagem uterina, ocitócitos, reposição de líquidos, tamponamento uterino com gases ou balões (balão de Bakri), compressão manual da matriz, reparo cirúrgico na descontinuidade epitelial, manutenção da placenta in loco e posterior tratamento com metotrexato, ou, os grandes pontos (B-Lynch) são algumas das medidas usadas para parar o sangramento, manter a

paciente viva e sua capacidade reprodutiva. Portanto, algumas atitudes mais agressivas poderiam ser evitadas, como a histerectomia e a ligadura das artérias hipogástricas. <sup>(7)</sup>

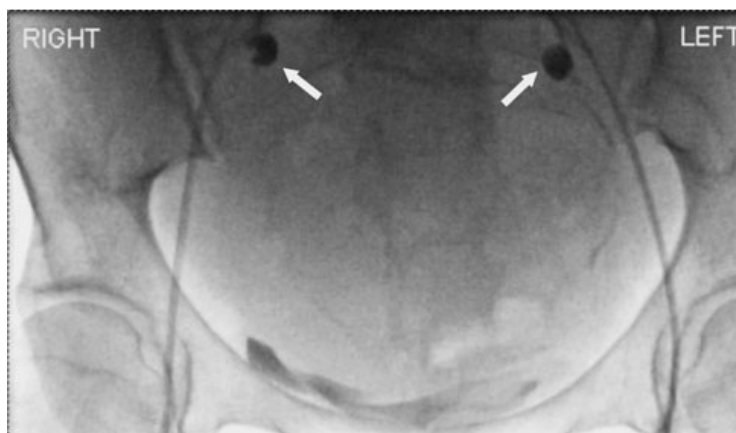
Após o grande trauma da complicação hemorrágica, muitas vezes as mulheres têm que suportar as consequências dos tratamentos mutilantes. Infelizmente, em alguns casos, mesmo essas medidas não resultam em resposta adequada, levando à morte materna. Assim, a busca de novas tecnologias para atenuar os efeitos, por vezes desastrosos, da hemorragia que complica a gravidez, o parto e o puerpério, resultou no uso da radiologia intervencionista para o controle. <sup>(7)</sup>

A radiologia intervencionista (RI) é uma metodologia de tratamento minimamente invasiva que utiliza modalidades de imagem, incluindo fluoroscopia, ultrassom e algumas vezes tomografia computadorizada (TC). As técnicas de RI utilizadas para a Hemorragia Pós Parto (HPP) primária incluem embolização arterial transcaterter (TAE) e oclusão de balão arterial. <sup>(5)</sup>

Os cateteres são colocados através das artérias femorais, com balões na extremidade distal que podem ser inseridos nas artérias uterinas ou nas artérias ilíacas. Depois de controlar a perda de sangue, os balões são esvaziados e os cateteres são removidos. Se o resultado hemostático não for satisfatório após a desinsuflação dos balões, a embolização das artérias é realizada, geralmente com uma preparação de gelatina absorvível chamado Gelfoam. <sup>(7)</sup>

A Figura 1 apresenta um procedimento exitoso com a colocação de dois balões nas artérias ilíacas que evitaram a hemorragia puerperal. <sup>(4)</sup>

Figura 1 – Arteriograma que apresenta os dois balões colocados adequadamente nas íliacas com finalidade de evitar hemorragia puerperal. <sup>(4)</sup>



Mesmo que a radiologia intervencionista tenha sua causalidade em várias etiologias da hemorragia intraparto, a placenta acreta tem uma importância muito maior no dia a dia dos plantões de maternidade. <sup>(8)</sup>

A placenta acreta ocorre quando as vilosidades coriônicas invadem o miométrio de forma anormal. É dividido em três graus com base na histopatologia: placenta acreta onde as vilosidades coriônicas estão em contato com o miométrio, placenta increta onde as vilosidades coriônicas invadem o miométrio e placenta percreta onde as vilosidades coriônicas penetram a serosa uterina. <sup>(8)</sup>

Tornou-se a principal causa de histerectomia de emergência com morbidade materna em torno de 60% e a mortalidade em até 7% das mulheres. Além disso, a incidência de complicações perinatais também é aumentada devido a partos prematuros e pequenos para a idade gestacional. <sup>(8)</sup>

A placenta acreta está se tornando uma complicação cada vez mais comum da gravidez, principalmente devido ao aumento da taxa de parto cesárea nos últimos 50 anos. O prognóstico provavelmente continuará a aumentar. Wu et al. relataram uma incidência de 1: 533 nascimentos para o período de 1982 a 2002, muito maior do que os relatos anteriores variando de 1: 4027 a 1: 2510 nascimentos nas décadas de 1970 a 1980. <sup>(9)</sup>

Devido à alta morbidade associada a essa condição, o diagnóstico pré-operatório preciso da placenta acreta desempenha um papel crucial no tratamento dessas situações. A ultrassonografia pré-natal é utilizada para apoiar o diagnóstico e orientar o manejo clínico, levando provavelmente a resultados favoráveis. Há muito tempo se aceita que o tratamento definitivo da placenta acreta é a histerectomia. Várias técnicas adjuvantes foram propostas ao lado da cirurgia. Estes incluíram tratamento com metotrexato e / ou colocação de cateter balão intra-operatório de artéria ilíaca interna para oclusão e / ou embolização arterial para reduzir a perda sanguínea intraoperatória e as necessidades de transfusão. <sup>(8)</sup>

A mediana da idade materna é de cerca de 34 anos e a mediana da paridade é de 2,5. O risco de desenvolver placenta acreta aumenta com o número de partos cesáreos anteriores. Estes variam de 2% entre mulheres com placenta prévia a apenas 39 a 60% entre mulheres com duas ou mais cesáreas anteriores. Até 88% das mulheres têm placenta prévia concomitante. <sup>(10)</sup>

A histerectomia-cesárea por placenta acreta está associada ao aumento da morbidade materna devido à hemorragia maciça que requer grande volume de transfusão de sangue, lesão de bexiga ou lesão urinária, internação em unidade de terapia intensiva e internação



prolongada. Há um esforço contínuo para melhorar o resultado dessas mulheres e medidas para reduzir a perda de sangue. <sup>(10)</sup>

Uma destas medidas é a Radiologia Intervencionista, que deve obedecer a protocolos rígidos, sob pena de fracasso se não seguidos. As pacientes precisam ser diagnosticadas no período pré-natal através de exames de imagem (como ultrassom Doppler ou ressonância magnética). Os critérios de inclusão na propedêutica invasiva irão se basear no potencial de sangramento perinatal, conforme o julgamento da equipe de Obstetrícia, e incluem doenças placentárias, como placenta acreta e placenta prévia, assim como a gestação ectópica e coagulopatia materna. <sup>(2)</sup>

Em uma sala de Hemodinâmica, todos os casos serão atendidos e assistidos por uma equipe anestésica preparada, e as pacientes serão submetidas à anestesia peridural. A técnica preferencialmente utilizada é a punção bilateral da artéria femoral comum que será colocada através de introdutores curtos de 5 ou 6 FR. A Heparinização local pelo introdutor é realizada com uma solução de 5.000 UI de Heparina em 100mL de solução fisiológica, em seguida faz-se cateterismo seletivo da artéria ilíaca interna contralateral, com guia hidrofílico 0,035 e catéter Cobra II.

O diâmetro da artéria ilíaca interna é medido através de uma análise quantitativa que está disponível no equipamento da hemodinâmica. Assim, são introduzidos na origem das artérias ilíacas os balões de angioplastia semicomplascetes (7 x 20 Passeo 35-Biotronik) sempre sob orientação angiográfica, logo depois é injetado 2mL de contraste pelo balão para garantir o seu adequado posicionamento, sendo então realizada uma imagem final para controle angiográfico.

Para se evitar deslocamentos desses balões, estes são mantidos desinsuflados e fixados à pele externamente à pele. Logo em seguida, a paciente será transportada para o centro cirúrgico, para a sala que ocorrerá a cirurgia. Durante a cirurgia e após a retirada do

feto, os balões serão insuflados intermitentemente conforme a decisão do cirurgião. Os introdutores serão mantidos acoplados a um sistema de pressurização irrigada com solução fisiológica contínua durante todo o procedimento. <sup>(2, 11)</sup>

## Objetivos

### Primário

Revisar e valorizar a utilização da radiologia em Obstetrícia, enfocando a vertente intervencionista do método propedêutico.

### Secundários

Discutir sua introdução no protocolo de Obstetrícia da Faculdade do Hospital das Clínicas de Teresópolis.

## Métodos

A proposta deste trabalho tem como metodologia uma revisão da bibliografia sobre a utilização da técnica do Raios X em Obstetrícia. Para isso foram consultados os principais sistemas de busca usando os descritores radiologia, radiologia intervencionista, gestação de alto risco, hemorragia puerperal.

Foram encontrados artigos em inglês e português, retirados do site de busca científico PubMed, Scielo, Lilacs, a partir dos descritores já citados acima. A busca foi selecionando artigos de acordo com alguns critérios de inclusão e exclusão, como: Revisão bibliográfica, artigos publicados nos últimos anos e descritores. A pesquisa tentou encontrar artigos favoráveis e contrários ao método, com série de casos e descrição da técnica.

## Resultados

O principal diagnóstico para a utilização da radiologia intervencionista em Obstetrícia é a hemorragia puerperal. Alguns artigos aparecem na literatura com o tema, quer seja descrevendo a técnica e suas complicações, quer seja sob a forma de grupo de casos onde o método invasivo foi empregado.

Krutman et al. <sup>(2)</sup> analisaram os resultados de 15 pacientes com elevado risco de sangramento obstétrico, submetidas ao implante de cateteres e balão profilático para oclusão temporária das artérias hipogástricas guiados pelo Raio X. Todas as pacientes incluídas no estudo foram diagnosticadas no período pré-natal com doença placentária associada a alto risco de hemorragia obstétrica. <sup>(2)</sup>

A média de idade das pacientes estudadas foi de 36 anos (32-42 anos). Nove pacientes eram portadoras de acretismo placentário, quatro de placenta prévia, uma com gestação ectópica e uma apresentava miomatose uterina e coagulopatia associada a Lupus Eritematoso Sistêmico. Com um volume total de contraste entre 20 e 160 ml (média de 84 ml). Em oito casos (53%), não precisou de transfusão sanguínea no intraoperatório ou no pós operatório. Em dois casos, apenas uma complicação associada ao procedimento foi evidenciada, a trombose arterial de artéria ilíaca externa. Os autores concluíram que a oclusão temporária de artérias hipogástricas é um método seguro e efetivo para controle de hemorragia em pacientes com elevado risco de sangramento obstétrico, quando realizado por equipe experiente. Ressaltam, entretanto, que os resultados deste estudo são observacionais, retrospectivos e não randomizados; portanto, não se pode utilizar corriqueiramente essa técnica, mas há a possibilidade de incluí-la no arsenal de recursos para casos selecionados com potencial para sangramento. <sup>(2)</sup>

Outro artigo publicado foi o de Shrivastava et al. <sup>(12)</sup> cujo objetivo foi comparar os resultados utilizando mulheres com placenta acreta, que foram submetidas à histerectomia cesárea com e sem cateteres intravasculares profiláticos por balão. Sessenta e nove pacientes realizaram histerectomia após a retirada do feto e anexos, sendo que 19 indivíduos tiveram cateteres com balão inseridos antes do ato operatório, enquanto 50 indivíduos tiveram histerectomia sem o procedimento prévio. <sup>(12)</sup>

Não foram observadas diferenças significativas na perda sanguínea estimada ( $p = 0,79$ ), transfusão de hemoderivados ( $p = 0,60$ ), tempo operatório ( $p = 0,85$ ) e dias de internação pós-operatória ( $p = 0,85$ ). Não houve diferenças significativas nos desfechos secundários entre os grupos. Os autores concluíram que cateteres de balão intravasculares profiláticos não beneficiaram mulheres com placenta acreta submetidas a histerectomia pós cesariana. <sup>(12)</sup>

Mais uma contribuição foi dada por Garmi & Salim <sup>(8)</sup> com a proposta de inserção de cateter de balão intravascular para oclusão e / ou embolização arterial das artérias pélvicas como terapia adjuvante invasiva, a fim de minimizar a perda de sangue durante a histerectomia após cesariana. <sup>(8)</sup>

Em casos seletivos, a colocação de um cateter balão foi feita concomitantemente ao tratamento conservador, com a intenção de evitar a histerectomia, preservando a fertilidade. A colocação de cateteres de balão intravascular foi realizada em vários locais, desde a porção proximal da aorta até mais distalmente dentro da divisão anterior das artérias ilíacas internas. <sup>(8)</sup>

Mais frequentemente, esta técnica foi combinada com embolização arterial concomitante. O racional da inserção de cateteres de balão intravascular é diminuir o fluxo sanguíneo para o útero e potencialmente levar à redução da perda de sangue. Além disso, possibilita a realização de cirurgias em circunstâncias mais fáceis e controladas, com hemorragias menos profundas. Até o momento, os resultados da utilização de cateterização profilática da artéria ilíaca interna pré-operatória como tratamento adjuvante à histerectomia ou em casos de manejo conservador são ambíguos e são amplamente limitados pelo pequeno tamanho da amostra. <sup>(8)</sup>

Com posição mais otimista e definitiva, Newsome et al. <sup>(13)</sup>, afirmam que a embolização na hemorragia pós-parto é altamente eficaz, com taxas de sucesso clínico variando de 80% a 90%. As taxas de controle de sangramento são maiores, aproximando-se de 98%. Os fatores comprovados que influenciam as taxas de

sucesso clínico incluem a ausência da coagulação intravascular disseminada, o extravasamento no angiograma e a instabilidade hemodinâmica. <sup>(13)</sup>

O que os autores ressaltam é que este procedimento só deve ser realizado por radiologistas intervencionistas treinados com experiência no uso de materiais embólicos. Não houve efeitos prejudiciais significativos da embolização arterial transcaterter na fertilidade. Pelo contrário, existem vários relatos de gravidez a termo após embolização pélvica. O material de escolha é o *Ploughs Gelfoam ou slurry grosso*, porque com ele, de 2 a 4 semanas de duração da oclusão é suficiente para evitar hemorragia adicional, enquanto ainda permite desenvolvimento lento de colaterais, prevenindo isquemia. <sup>(13)</sup>

A avaliação do local de acesso e da eficácia do procedimento é necessária: abscesso e embolização inadvertida devem ser controladas. <sup>(13)</sup>

De acordo com as notas de boas práticas publicadas pelo Royal Faculdade de Obstetras e Ginecologistas (RCOG 2007), Agarwal et al. <sup>(14)</sup> defendem a radiologia intervencionista e deve ser usada nas situações de emergência nas hemorragias puerperais com presteza, sem postergar sua utilização com outras manobras. Os autores são categóricos em afirmar que comparada com outras opções, esta técnica oferece alta taxa de sucesso e preserva a fertilidade. <sup>(14)</sup>

O procedimento é realizado sob condições fluoroscópicas, orientação na qual os cateteres angiográficos são usados para cateterizar a divisão anterior das artérias ilíacas internas com sua embolização. Os autores apresentam uma série de casos de 10 pacientes compilados ao longo de 2 anos, em dois hospitais universitários de Londres com sucesso. <sup>(14)</sup>

A hemorragia puerperal é a maior indicação da radiologia intervencionista, mas existem outras indicações como a gravidez ectópica cervical que mesmo rara, representando 0,15% do todas as gravidezes ectópicas com uma incidência de 1: 9000

gestações, e está associada a significativa morbidade e mortalidade, principalmente por complicações hemorrágicas, e tem sido tradicionalmente tratado pela total hysterectomia abdominal. <sup>(14)</sup>

Mais recentemente, a ultrassonografia transvaginal permitiu o diagnóstico precoce da prenhez no colo do útero, com possíveis tentativas em preservação uterina. O maior risco desta estratégia é hemorragia maciça antes ou depois da interrupção da gravidez. Embolização da artéria uterina tem sido amplamente utilizada para controlar hemorragia anteparto devido a gravidez ectópica cervical não diagnosticada com bons resultados, mas é cada vez mais utilizado como um complemento para terapia conservadora. <sup>(14)</sup>

Existem relatos de casos de embolização controlando com sucesso a hemorragia devido a gravidez abdominal (Figura 2). Nos países desenvolvidos, o aborto induzido ou espontâneo é seguro, com baixas taxas de morbidade e mortalidade. Grave hemorragia pós-aborto é incomum, ocorrendo em 0,82 por 100.000 abortos. A embolização foi usada com sucesso para controlar a hemorragia pós aborto, mas este papel é menos amplamente relatado na literatura. <sup>(4)</sup>

FIGURA 2 – Gestação abdominal vista pela ressonância magnética como uma das indicações para a radiologia intervencionista para evitar hemorragia. <sup>(4)</sup>



## Discussão

Uma primeira questão que deve ser discutida é a disponibilidade, nas situações de emergência, deste tipo de abordagem terapêutica. Poucas maternidades têm um departamento permanente de radiologia intervencionista e a maioria dos centros obstétricos não tem equipamento radiológico.<sup>(7)</sup>

Se necessário, ou ao gerenciar um paciente em uma situação de emergência, pode ser complicado remover um paciente em estado crítico para qualquer outro setor de um hospital. É ainda pior se uma equipe externa tiver que ser chamada à distância. Supõe-se que pelo menos 2 horas são necessárias para que este grupo esteja pronto para intervir.<sup>(7)</sup> Este enorme intervalo de tempo pode ser fatal para o paciente.<sup>(15)</sup>

As maternidades são aconselhadas a ter protocolos para técnicas de radiologia intervencionista, tanto para ações internas quanto em associação com grandes instalações que fornecem equipamentos e pessoal especializado. No entanto estes procedimentos requerem recursos que, atualmente, não estão disponíveis para todos os locais de nosso país.<sup>(15)</sup>

Portanto, é muito importante tomar decisões com antecedência em casos que se espera que evoluam com hemorragia copiosa. Como já foi amplamente descrito neste trabalho, este é o caso da placenta prévia e, principalmente, em mulheres submetidas a uma ou mais cesarianas, uma vez que estão sujeitas ao desenvolvimento de acréscimo placentário de qualquer grau (acreta, increta ou percreta).<sup>(15)</sup>

Embora embolização arterial para tratar a hemorragia pós-parto tenha sido relatada pela primeira vez em 1979 em uma mulher que já havia sofrido ligadura arterial hipogástrica bilateral e histerectomia, uma recente revisão Cochrane de artigos randomizados ou quasirandomizados compararam atitudes farmacológicas, cirúrgicas e radiológicas, e encontraram somente um artigo que afirmava

que a utilização do misoprostol via retal apresentava melhores resultados que a embolização arterial.<sup>(15)</sup>

O melhor protocolo seria que, ao se desconfiar da placentação em segmento inferior pela ultrassonografia, imediatamente fossem realizadas imagens com fluxo de Doppler colorido e a ressonância magnética, que é o padrão-ouro. Com esta ferramenta é possível fazer diagnósticos de acretismo, e de sua extensão e profundidade.<sup>(7)</sup>

Após o diagnóstico, o término da gestação pode ser programado por meio de uma cesariana, com prévia inserção dos cateteres nas artérias femorais, em sala radiológica adequada, associada a outros procedimentos, como tamponamento uterino com balão de Bakri, para iniciar a estabilização do paciente, seguida de intervenção radiológica, ou pode ser seguida de histerectomia em condições mais favoráveis.

O *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG - Reino Unido)<sup>(6)</sup> publicou um protocolo para aplicar a radiologia intervencionista em situações de emergência ou eletivas. As indicações de emergência relatadas são atonia uterina após trabalho de parto prolongado com ou sem cesariana; complicações cirúrgicas de lesões uterinas durante a cesariana; hemorragias tardias em unidades de recuperação após parto vaginal ou cesariana; e sangramento pós-histerectomia. Quanto às situações eletivas, o objetivo principal é o uso profilático do procedimento nos casos já diagnosticados ou suspeitos de acréscimo placentário (principalmente placenta prévia em mulheres previamente submetidas à cesárea).<sup>(6)</sup>

Os relatos na literatura geralmente compreendem poucos casos. Uma das maiores séries descritas é composta por 42 mulheres submetidas à embolização da artéria uterina após o término da gravidez entre 17 e 23 semanas, com subsequente hemorragia incoercível. Vinte e dois apresentavam atonia uterina, 7 placentação anormal, 5 lacerações cervicais, 3 perfuração uterina e 5 outras complicações. Houve seis casos de placenta acreta. O procedimento foi bem sucedido em

evitar a histerectomia em 38 das 42 mulheres (90%).<sup>(16)</sup>

Em muitas séries da literatura, a radiologia intervencionista demonstra resultados favoráveis em relação à morbidade materna. Um estudo australiano<sup>(17)</sup> analisou 26 casos de acréscimo placentário comprovado histologicamente (7 acreta, 5 increta e 14 percreta) e 8 foram submetidos a procedimento endovascular prévio a cesariana. Os autores encontraram redução estatisticamente significativa na perda de sangue, necessidade de transfusões e volume transfundido. O tempo operatório não foi diferente com ou sem cateterismo, e não houve diminuição no tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital, mas o tempo de anestesia foi maior. Houve menor necessidade de realizar histerectomia.<sup>(?)18?</sup>

Um estudo francês relatou 17 casos coletados em 128 meses, divididos em dois grupos: um grupo preventivo quando a placenta acreta foi diagnosticada durante a gravidez (6 casos) e um grupo curativo (11 casos) diagnosticado no parto. A embolização foi primariamente bem sucedida em todos os casos. Entre as mulheres do grupo preventivo, uma foi submetida à histerectomia por hemorragia dois dias após o procedimento e outra foi submetida a uma segunda embolização, devido à hemorragia dois meses após a embolização inicial. As perdas sanguíneas foram significativamente menores no grupo preventivo, mas mais tarde um caso de sinéquia intrauterina e um caso de amenorreia foram registrados.<sup>(18)</sup>

Com o surgimento destas complicações tardias, nem todos os autores concordaram com os benefícios do método. Há um relatório sobre 69 mulheres submetidas à cesariana e histerectomia, diagnosticadas como portadoras de placenta acreta em um período de 10 anos. Em 19 delas foram colocados cateteres de balão, enquanto 50 foram submetidos exclusivamente à histerectomia<sup>(12)</sup>. Os autores não observaram diferenças quanto ao volume de perda sanguínea, transfusões, tempo operatório

e tempo de internação pós-operatório. Três acidentes foram registrados na colocação do cateter e um paciente necessitou de bypass arterial. Há também uma descrição de um caso de necrose uterina diagnosticada dez dias após a embolização arterial com Gelfoam para hemorragia pós-parto de difícil controle.<sup>(12)</sup>

Um outro enfoque que mostra algumas dificuldades com a radiologia intervencionista em Obstetrícia pode ser observado no artigo de Kirby et al.<sup>(3)</sup> que avaliaram a eficácia e segurança da embolização arterial no tratamento da hemorragia pós-parto e os fatores associados ao sucesso clínico. Em análise retrospectiva de todos os pacientes submetidos ao método em três instituições (43 pacientes) de 1996 a 2007, todas com diagnóstico de placenta invasiva nos seus diferentes graus.<sup>(3)</sup>

A média de idade dos pacientes foi de 31 anos 5 (variação de 21 a 40 anos). Dezoito mulheres (42%) eram primíparas e detalhes da alta, requisitos de transfusão, resultados de hematologia e coagulação, detalhes de embolização e resultados clínicos foram coletados. O sucesso clínico foi definido como a cessação do sangramento sem a necessidade de repetir a embolização, a laparotomia, ou histerectomia após embolização, ou a morte.<sup>(3)</sup>

A taxa de sucesso clínico foi de 79% (n = 34). Quatro pacientes foram submetidos à nova embolização com sucesso. Duas pacientes que não haviam sido submetidas à histerectomia antes da embolização foram submetidas à histerectomia por sangramento (sem embolização repetida). Uma foi submetida à histerectomia duas semanas após a cirurgia por necrose uterina. Uma de oito pacientes que haviam sido submetidas à histerectomia antes da EA exigiram uma laparotomia para um grande hematoma retroperitoneal, e uma paciente morreu de anoxia cerebral secundária a hipotensão, apesar de repetir a embolização.<sup>(3)</sup>

O sucesso clínico não foi relacionado ao tipo de parto, causa da hemorragia, necessidade de transfusão, tempo desde o parto até a embolização, ou histerectomia antes do

processo invasivo de embolização ( $p > 0,05$ ). Os autores concluem que a embolização é segura e eficaz. Embolização repetida pode ser necessária em pacientes com extravasamento ativo na angiografia. <sup>(3)</sup>

No entanto, embora seja uma técnica desenvolvida há algum tempo, seu uso na Obstetria não tem sido frequente. Seria interessante estabelecer um protocolo rígido para indicação da embolização, que muito provavelmente levaria a uma queda na enorme taxa de mortalidade materna devido a hemorragias, promovendo taxas de sobrevivência, saúde dessas mulheres e preservando sua capacidade. <sup>(3)</sup>

Após esta discussão dos resultados fica claro que a modernidade trouxe uma forma efetiva de evitar a morte materna causada pela hemorragia obstétrica: a radiologia intervencionista. Os serviços de saúde devem priorizar protocolos que incluam o uso de radiologia intervencionista nos casos onde a hemorragia pós-parto é provável ou até mesmo imprevisíveis. <sup>(3)</sup>

Em hospitais com serviço de radiologia intervencionista, devem ser elaborados algoritmos de tratamento que identifiquem claramente o momento e o local adequado no tratamento da hemorragia pós-parto. Onde os serviços de radiologia intervencionista não são disponíveis ou onde não há serviço de radiologia intervencionista de plantão contínuo, fundos hospitalares devem assegurar que exista um acordo formal acordado para a prestação destes serviços, quer seja em maior centro próximo ou através da formação de uma rede de atenção terciária. <sup>(6)</sup>

## Conclusões

A radiologia intervencionista está indicada sempre que uma condição obstétrica esteja relacionada com possível hemorragia no parto ou puerpério imediato (exemplo como a placenta prévia ou acreta).

Quando esta hemorragia seja uma condição de emergência e inesperada, devemos

seguir o algoritmo proposto por Chandraharan & Krishna: <sup>(19)</sup>

- massagem uterina
- fluidos intravenosos
- Estabelecer a etiologia, assegurar a disponibilidade de sangue e medicamentos que induzem contrações do útero, ocitocina, ergometrina e prostaglandina
- compressão aórtica bimanual
- para locais de poucos recursos antes da transferência para um centro terciário
- Tamponamento por balão ou tamponamento uterino. Administrar ácido tranexâmico intravenoso (1 g)
- Suturas de compressão no útero (B-Lynch ou técnica modificada)
- Desvascularização pélvica sistemática (uterina, ovariana, quádrupla ou ilíaca interna)
- Radiologia intervencionista e, se apropriado, embolização de artéria uterina
- Histerectomia abdominal subtotal ou total

Portanto, há necessidade de realização de novos estudos para que esse método terapêutico seja inserido com sucesso na prática clínica mundialmente. Dependendo não somente da tecnologia, mas também de profissionais capacitados, investimentos em centros especializados nos hospitais, equipamentos, agilidade da equipe em realizar o diagnóstico das patologias que requerem tais procedimentos e muitas outras. Para que assim essa nova abordagem terapêutica, que cresce em todas as especialidades da medicina, seja uma realidade na prática e sua introdução no protocolo de Obstetria do Hospital das Clínicas de Teresópolis.

## Referências

1. Holt R, Abramowicz JS. Quality and Safety of Obstetric Practices Using New Modalities Ultrasound, MR, and CT. Clin Obstet Gynecol. 2017;60(3):546-61.

2. Krutman M, Galastri FL, Affonso BB, Nasser F, Travassos FB, Messina ML et al. Revisão de 15 casos submetidos à oclusão temporária bilateral de artéria ilíaca interna em pacientes com alto risco para hemorragia obstétrica. *J Vasc Bras.* 2013; 12(3):202-6
3. Kirby JM, Kachura JR, Rajan DK, Sniderman KW, Simons ME, Windrin RC et al. Arterial Embolization for Primary Postpartum Hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:1036-45.
4. Gonsalves M, Belli A. The Role of Interventional Radiology in Obstetric Hemorrhage. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33:887-95.
5. Mahankali SS. Interventional Radiology: A disruptive innovation which is transforming management of post-partum haemorrhage. *J Obstetric Anaesth Crit Care.*2017;
6. Royal College of Obstetrician Gynecologists. The role of emergency and elective interventional radiology in postpartum haemorrhage. 2007;(Good Practice no 6).
7. Lippi UG. Interventional radiology to treat severe obstetric hemorrhages. *Einstein.*2011;9(4 Pt
8. Garmi G, Salim R. Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Placenta Accreta. *Obstet Gynecol Int.*2012; 873929
9. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obst Gynecol.* 2005; 192(5): 1458-61
10. Saha PK, Bagga R, Kaira J, Arora A. An alternate surgical approach to reduce hemorrhage and complications during cesarean hysterectomy for adherent placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228
11. Fischman AM, Swinburne NC, Patel RS. A Technical Guide Describing the Use of Transradial Access Technique for Endovascular Interventions. *Techniques in vascular and interventional. Radiology* 2015;18:58-65.
12. Shrivastava VK, Nageotte MP, Major CA, Haydon M. Case-control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.*2007;197(4):402.e1-5.
13. Newsome J, Martin J, Bercu Z, Shah J, Shekhani H, Peters G. Postpartum Hemorrhage (PPH). in *Techniques Vascular and Interventional Radiology.*2017 [ citado em 20 de junho 2019] Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tvir.2017.10.007>
14. Agarwal N, Deinde O, Willmott F, Bojahr H, MacCallum P, Renfrew I et al. A case series of interventional radiology in postpartum haemorrhage. *J Obstet Gynaecol.*2011;31:499-502.
15. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD003249. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD003249.
16. Wise A, Clark V. Challenges of major obstetric haemorrhage. *Best Pract Res. Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(3):353-65.
17. Angstmann T, Gard G, Harrington T, Ward E, Thomson A, Giles W et al. Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach. *Am J Obst Gynecol.* 2010; 202(1):38. e 1-9.
18. Diop AN, Chabrot P, Bertrand A, Constantin JM, Cassagnes L, Storme B et al. Placenta accreta: management with uterine artery embolization in 17 cases. *J Vasc Interv Radiol.*2010;21(5):644-8.
19. Chandharan E, Krishna A. Diagnosis and management of postpartum haemorrhage. *BMJ* 2017;358:3875.

# NOVAS PERSPECTIVAS PARA O PRÉ- OPERATÓRIO DAS GRANDES HÉRNIAS INCISIONAIS

*NEW PERSPECTIVES FOR THE PREOPERATORY OF LARGE INCISIONAL HERNIAS*

Bianca C. Tardelli<sup>1</sup>✉; Ana Paula V. dos S. Esteves<sup>2</sup>;

<sup>1</sup> Discente do curso de graduação em medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos, <sup>2</sup> Docente do curso de graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

## Resumo

**Introdução:** As hérnias incisionais ocorrem frequentemente após uma laparotomia mediana e o reparo repetido dessas diminui a qualidade dos tecidos abdominais, resultando em reconstruções cada vez mais vulneráveis, piorando devido à tensão excessiva na parede abdominal, que deve ser minimizada antes da cirurgia. As grandes hérnias incisionais ou com perda de domicílio são defeitos crônicos considerados desafiantes para qualquer cirurgião, sendo muitas vezes vistas como inoperáveis. Nos últimos anos, a técnica da injeção de toxina botulínica A (TBA) e o Pneumoperitônio Progressivo Pré-operatório (PPP) surgiram como alternativa na preparação pré-operatória dos pacientes. **Objetivo:** Entender a importância do preparo pré-operatório com toxina botulínica A e PPP nas cirurgias de reparo das hérnias incisionais. **Métodos:** Foram eleitos 22 artigos dos últimos 10 anos, da base de dados internacional Pubmed e nas referências de alguns artigos elegidos. **Conclusão:** O manejo pré-operatório com a TBA e o PPP mostrou ser uma técnica segura, efetiva e bem tolerada, apresentando diversos benefícios para os pacientes com hérnias incisionais. Dessa forma, faz-se necessária a criação de um protocolo de gerenciamento pré-operatório e maiores estudos desse.

**Descritores:** Hérnia incisional; Toxina botulínica tipo A; Pneumoperitônio;

## Abstract

**Background:** Incisional hernias often occur after a median laparotomy and their repeated repair decreases the quality of the abdominal tissue, resulting in vulnerable reconstructions, worsening due to excessive tension in the abdominal wall, which must be minimized before surgery. Large incisional hernias or loss of domain are chronic defects considered challenging for any surgeon and are often seen as inoperable. In the last years, the botulinum toxin A (BTA) and the Preoperative Progressive Pneumoperitoneum (PPP) have emerged as alternatives in the preoperative preparation of patients. **Objectives:** Understand the importance of preoperative preparation with botulinum toxin A and PPP in surgery to repair incisional hernias. **Methods:** 22 articles were elected from de last 10 years, from the international PubMed database and in the references of some selected articles. **Conclusions:** The preoperative management with BTA and PPP proved to be a safe, effective and well-tolerated technique, with several benefits for patients with incisional hernias. Thus, it is necessary to create a preoperative management protocol and further studies.

**Keywords:** Incisional Hernia; Botulinum Toxins, Type A; Pneumoperitoneum



## Introdução

As hérnias incisionais ocorrem mais frequentemente após uma laparotomia mediana, quando a linha alba é incisionada, a fáscia da parede lateral do abdome e a inserção do músculo da linha média são interrompidas, levando ao aumento das cargas na parede abdominal que não podem ser suportadas devido à debilitação da linha alba após intervenção cirúrgica<sup>1,2,3</sup>. O reparo repetido da hérnia aberta diminui a qualidade dos tecidos abdominais devido à dissecação do tecido, colocação de malha, retração fascial e desbridamento, resultando em reconstruções cada vez mais vulneráveis<sup>1</sup>.

Apesar das recentes inovações nas técnicas cirúrgicas, como a introdução de malha cirúrgica e separação de componentes, a alta incidência de recorrência das hérnias continua sendo um desafio<sup>1</sup>.

As hérnias incisionais ocorrem em 15 - 28% de todos os pacientes submetidos a uma cirurgia abdominal<sup>2,4</sup>. A linha média é o local mais frequente de formação de hérnia pós-incisional<sup>5</sup>. O reparo é frequentemente complexo e associado a altas taxas de falha e, podem resultar em uma morbidade de 10 a 15% e mortalidade de 1 a 2%<sup>4,6</sup>. As taxas de recorrência, dentro de 36 meses, variam entre 15 a 21% para o reparo aberto, entre 7 a 15,5% para o reparo laparoscópico e 56% após o primeiro reparo de hérnia, mesmo com aplicação da tela<sup>2,4</sup>.

Esse ciclo vicioso de recorrência alimenta a crescente população de pacientes com defeitos fasciais da linha média que não podem ser fechados e contribui para piores resultados do paciente e maior ônus econômico para o sistema de saúde<sup>7</sup>.

Os fatores de risco para hérnia incisional incluem obesidade, diabetes mellitus, malignidade, infecção da ferida operatória, uso de agentes imunossupressores e de corticosteroides, tabagismo e laparotomia prévia<sup>1</sup>. Tensão excessiva da sutura e

subsequente isquemia na linha alba predis põem à formação de hérnia<sup>2</sup>.

Uma vez que a hérnia ocorre, é necessário minimizar a tensão causada e mantida pela contração muscular e pelo processo de retração. Durante o procedimento cirúrgico, diferentes técnicas podem ser usadas para minimizar a tensão muscular, que incluem liberação fascial, separação dos componentes miofasciais, e liberação da parede abdominal cicatrizada e restrita<sup>2</sup>.

Idealmente, a tensão muscular deve ser minimizada antes da cirurgia e existem algumas alternativas como: pneumoperitônio progressivo pré-operatório (PPP) e colocação de expansores de tecido entre os músculos da parede abdominal lateral<sup>2</sup>. Recentemente, a técnica de relaxamento muscular com a injeção de toxina botulínica do tipo A tem sido descrita<sup>6</sup>. O PPP e a toxina botulínica são ferramentas úteis na preparação pré-operatória dos pacientes com hérnias complexas<sup>8</sup>.

## Objetivos

### Primário

Verificar o uso da toxina botulínica e do pneumoperitônio progressivo nas cirurgias de reparo das hérnias incisionais, nos últimos 10 anos, com o intuito de analisar as vantagens do uso deste procedimento e sua efetividade.

### Secundários:

Descrever e analisar a técnica de preparo pré-operatório com toxina botulínica A e pneumoperitônio progressivo.

Determinar os efeitos do preparo pré-operatório na parede abdominal depois do reparo herniário.

## Métodos

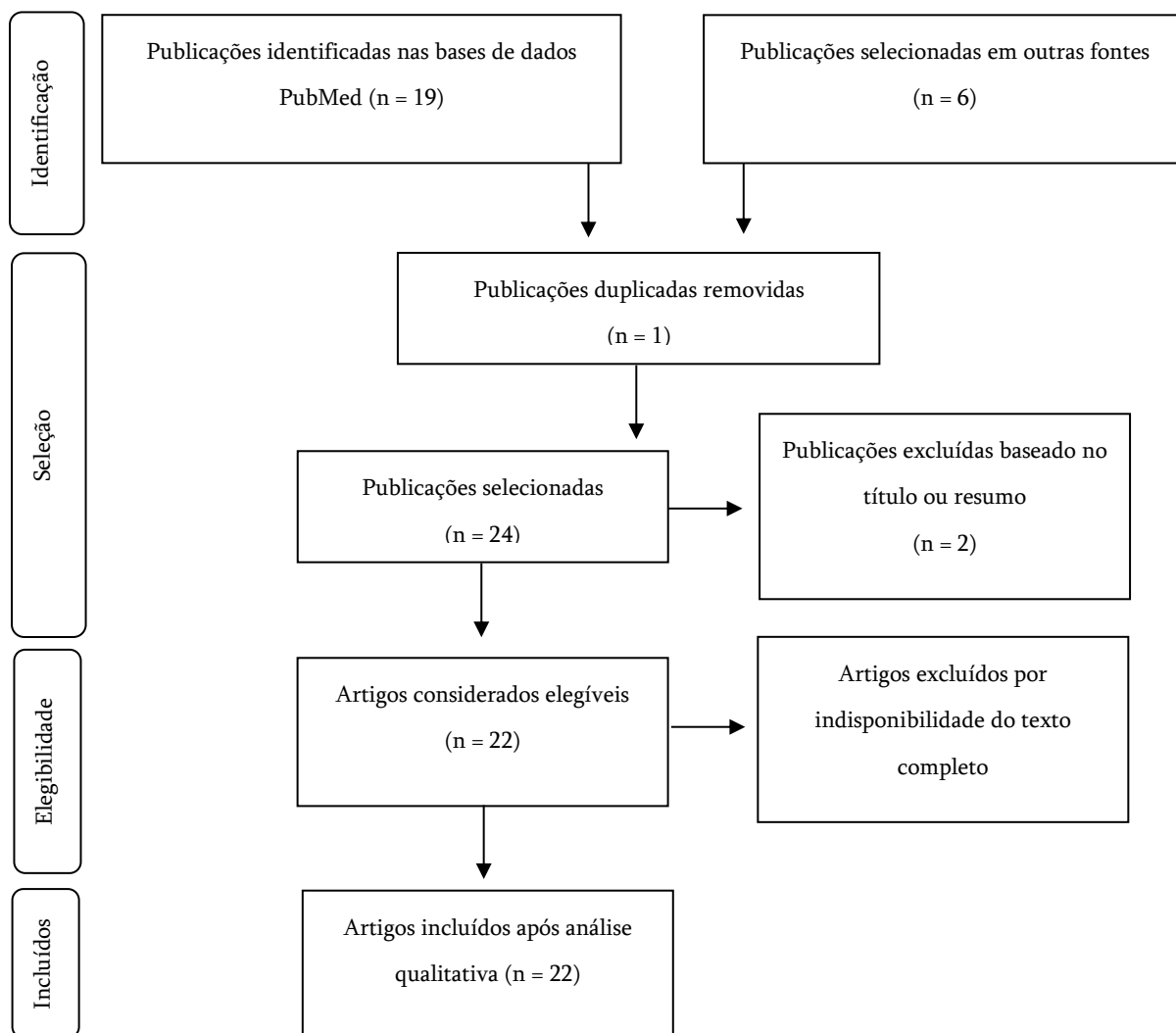
As pesquisas bibliográficas foram realizadas a partir da base de dados PubMed, utilizando os descritores pneumoperitônio progressivo; toxina botulínica; e hérnia incisional; empregando o operador booleano

AND, na formação da chave de pesquisa. Foram selecionados 19 artigos dos últimos 10 anos, do período de 2010 a 2020.

Foram empregados filtros: (I) conter o assunto principal, (II) idioma português e inglês, (III) conter as palavras chaves. Os artigos foram pré-selecionados através da

leitura do título e do resumo. Além disso, foram selecionados seis artigos baseados nas referências dos artigos filtrados na base de dados PubMed. Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 22 que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

**Figura 1:** Protocolo de Pesquisa (*PRISMA Flow Diagram*).



Fonte: elaborado pelo autor.

## Discussão

As grandes hérnias incisionais são definidas por um defeito fascial de mais de 10 cm de diâmetro transversal ou um defeito de mais de 100 cm<sup>2</sup> na tomografia computadorizada de abdome <sup>6,9</sup>.

Essa interrupção da linha média permite a contração e retração contínuas dos músculos da parede abdominal lateral, aumentando o risco de formação de hérnia na linha média ou ampliando ainda mais qualquer defeito da parede abdominal da linha média <sup>2,10</sup>. A perda do domicílio ocorre quando o defeito da parede

abdominal progride para um tamanho que não consegue mais acomodar a víscera, devido à retração dos músculos da parede abdominal e o relaxamento do diafragma, levando à protrusão fora da parede abdominal e no saco herniário<sup>11,12,13</sup>.

O reparo das hérnias incisionais com perda de domicílio, particularmente aquelas com grandes defeitos crônicos, é uma situação desafiante para qualquer cirurgião, sendo muitas vezes impossível o fechamento da fâscia<sup>11, 14,15</sup>. As cirurgias de grandes hérnias incisionais podem resultar em uma morbidade de 10 a 15% e mortalidade de 1 a 2 %<sup>6,11</sup>.

As grandes hérnias incisionais são usualmente associadas com uma importante redução parietal que altera a fisiologia normal da parede abdominal e que não pode ser reparada com a simples técnica de fechamento fascial<sup>6,11,12</sup>. O intestino e o mesentério herniado tornam-se edematosos devido à redução do retorno venoso e linfático em virtude da compressão do anel da hérnia fibrótica e dificultam a redução, e o conteúdo pode ser mantido dentro do saco da hérnia por aderências, dificultando novamente a redução<sup>12</sup>. A contínua persistência de uma significativa parte do conteúdo intestinal no saco herniário, pode causar desordens respiratórias e mudanças no estilo de vida desses pacientes<sup>6</sup>.

O grande tamanho de defeito, rompimento fascial, cicatrização, malha de reparo anteriores, obesidade, diabetes e outras comorbidades se combinam para produzir um cenário ainda mais complexo, exigente e com altos riscos de falha<sup>14</sup>. Apesar do risco de complicações, o fechamento cirúrgico das grandes hérnias com perda de domicílio deve ser indicado quando há perda da qualidade de vida. Essas hérnias podem levar a incapacidade a longo prazo, perda de músculos do núcleo, dor nas costas, movimento respiratório paradoxal, edema mesentérico, função intestinal deficiente, necrose da pele, fístula enterocutânea e problemas estéticos<sup>15</sup>.

Durante o reparo cirúrgico do abdome não preparado, a redução forçada da víscera

herniada pode levar a sequelas fisiopatológicas graves produzidas pela súbita reintrodução da víscera abdominal na cavidade abdominal que é incapaz de acomodar o crescimento repentino do volume<sup>12, 13</sup>. O aumento abrupto das pressões intra-abdominais predispõe a complicações com subseqüente risco de vida, como disfunção orgânica, isquemia intestinal e comprometimento ventilatório, sendo uma causa significativa de morbidade<sup>1,12</sup>.

Em pacientes com grandes defeitos na parede abdominal, a migração lateral da musculatura resulta em redução progressiva do tamanho da cavidade abdominal e maior protrusão das vísceras através da hérnia<sup>1</sup>. O fechamento do defeito em tal circunstâncias pode levar à diminuição da perfusão das vísceras abdominais e elevação do diafragma, que por sua vez pode levar a dificuldade ventilatória e até síndrome compartimental do abdome<sup>1,12,13</sup>. Portanto, é crucial que haja uma preparação adequada desses pacientes<sup>12</sup>.

O advento do reparo laparoscópico da hérnia ventral e do fechamento primário da linha média reduz as taxas de recorrência quando comparado às técnicas padrão de reparo da malha de ponte. Diversas técnicas foram descritas anteriormente como proposta de expandir a parede abdominal, incluindo a pneumoperitonização e expansores fasciais miocutâneos. Entretanto, estes caíram em desuso devido aos perfis de alto risco e aos maus resultados<sup>14</sup>. Recentemente, o uso da toxina botulínica A emergiu como alternativa ou terapia complementar ao PPP, já que essa toxina causa paralisia da parede abdominal, diminuindo o aumento da pressão intra-abdominal pós-reparo, o que pode ser profilático nas hérnias incisionais<sup>1,3,12</sup>.

O pneumoperitônio induzido era usado na primeira metade do século XX para o tratamento de tuberculose peritoneal e tuberculose cavitária baseando-se na teoria de que a elevação diafragmática induz um colapso pulmonar variável, o que era pensado como terapêutica para a cura de tuberculose cavitária<sup>12</sup>.

O PPP foi introduzido em 1940 por Goñi Moreno<sup>16</sup> que apresentou um caso de hérnia epigástrica encarcerada que foi reduzida no pré-operatório utilizando injeções intraperitoneais de oxigênio durante um período de vários dias<sup>6,12</sup>. Em 1947, Moreno publicou pela primeira vez sua experiência com o pneumoperitônio induzido para o tratamento de grandes hérnias. Desde então, essa técnica tem sido modificada e usada pelo mundo, com resultados positivos, embora com capitação limitada<sup>12</sup>.

Por meio desta técnica, a cavidade abdominal pode ser expandida gradualmente com o objetivo no lugar o volume herniado e melhorar a adaptação respiratória, para que o reparo possa ser realizado com um adequado nível de segurança e o risco de síndrome compartimental do abdome, o maior problema nos reparos das grandes hérnias incisionais, possa ser reduzido<sup>6,9,12</sup>.

O pneumoperitônio pré-operatório trouxe uma mudança na abordagem cirúrgica das grandes hérnias incisionais, fornecendo reparo completo e reduzindo as complicações, como síndrome compartimental do abdome e a doença respiratória restritiva<sup>6,8</sup>. O uso da toxina botulínica A permitiu uma duração abreviada do PPP, pois o processo gradual de alongamento da parede abdominal é bastante acelerado pela paralisia flácida preexistente da musculatura lateral do abdome<sup>12,17</sup>.

Hoje, existe um pequeno número de casos reportados, tanto em humanos quanto em animais, usando a toxina botulínica para o manejo pré-operatório dessas cirurgias com o objetivo de: (i) melhorar a analgesia; (ii) usar relaxamento flácido para alongar os músculos oblíquos do abdome, facilitando a posição das bordas do defeito da separação de componentes mas sem romper a integridade fascial da parede abdominal; e (iii) diminuir a tração lateral e reduzir a tensão antes e depois do reparo cirúrgico<sup>4,5</sup>.

O protocolo de gerenciamento pré-operatório multidisciplinar inclui imagem detalhada da parede abdominal, otimização pré-operatória de comorbidades e preparação da

parede abdominal com toxina botulínica com o PPP<sup>14</sup>. Além disso, uma equipe multidisciplinar composta por cirurgiões, médicos, radiologistas, pesquisadores, enfermeiros e microbiologistas<sup>18</sup>.

### Imagem da parede abdominal

Antes de considerar a técnica, uma tomografia computadorizada de abdome é essencial no planejamento pré-operatório das grandes hérnias incisionais<sup>6,8,17</sup>. Uma tomografia basal axial de abdome sem contraste (TC) foi realizada em fases funcionais e em repouso<sup>14</sup>.

Essa deve ser realizada durante a manobra de Valsalva, sendo útil para avaliação dos diâmetros e volume do abdome e do saco herniário, bem como as características dos músculos laterais e reto abdominal<sup>8</sup>. A avaliação inclui a análise da hérnia, seu conteúdo e quaisquer características complicadoras, como hérnias ocultas, áreas de atrofia muscular, localização e complicações da malha e anormalidades associadas que podem comprometer a estabilidade da parede abdominal e potencialmente ser a causa de falhas de reparo anteriores<sup>14</sup>.

Os pacientes foram submetidos a exame de tomografia computadorizada abdominal sem contraste na (i) avaliação inicial; (ii) após as injeções de toxina botulínica e antes da cirurgia, cerca de 10 dias após o pré-operatório; (iii) entre um e dois meses após a cirurgia; (iv) seis a nove meses após a cirurgia ou quando clinicamente indicado<sup>1,4,14</sup>.

A imagem pré-operatória após o estabelecimento do pneumoperitônio permite que o cirurgião localize áreas na parede abdominal livres de aderências e, portanto, seguras para a entrada inicial no abdome. A entrada “cega” pode resultar em enterotomia inadvertida acrescentando morbidade significativa ao procedimento<sup>12</sup>.

## Preparo da parede abdominal

Duas técnicas consecutivas foram aplicadas para a preparação pré-operatória dos pacientes. Primeiramente, o relaxamento com componente químico das três camadas da parede abdominal foi realizado uma a quatro semanas no pré-operatório usando a toxina botulínica A que confere paralisia flácida prolongada na musculatura lateral do abdome. Em seguida, introdução de pneumoperitônio foi realizado cerca de um a 10 dias antes do reparo eletivo da hérnia <sup>12</sup>.

### Técnica da Toxina Botulínica

Em 2011, foi descrito o primeiro uso da toxina botulínica do tipo A para o tratamento pós-operatório da dor depois de um reparo de hérnia ventral nos pacientes intolerantes a analgésicos narcóticos <sup>18</sup>. A toxina botulínica do tipo A (BTX, Botox®, Allergan, Inc. Irvine, CA 92612) é uma neurotoxina isolada e purificada a partir da bactéria *Clostridium botulinum* tipo A, um agente neuromodulador usado para uma infinidade de aplicações clínicas, incluindo distonia, espasticidade, paralisia cerebral, estrabismo, hiperidrose, hipersalivação, disfunção da bexiga, rugas da pele e controle da dor <sup>1, 2, 4, 17, 19</sup>. Atuando na separação química reversível dos componentes, com o mínimo de desconforto para o paciente <sup>8</sup>.

Uma vez injetada, a toxina botulínica do tipo A se liga com alta afinidade às glicoproteínas dos terminais nervosos colinérgicos na junção neuromuscular <sup>2,4</sup>. Já internalizada, a cadeia leve da molécula de toxina botulínica tipo A evita a sinapse das vesículas de acetilcolina e resulta no bloqueio temporário da transmissão neuromuscular colinérgica, resultando em paralisia flácida do músculo ativo <sup>1, 20</sup>. A paralisia suprime o tônus da linha de base e as forças ativas na musculatura abdominal, aparentemente permitindo que as bordas da incisão fiquem mais próximas umas das outras durante o período de recuperação <sup>3</sup>.

Clinicamente, os efeitos começam a aparecer cerca de dois a três dias, com efeito

completo em duas semanas e, declínio depois de 12 semanas <sup>4, 17, 20</sup>. A toxina botulínica produz paralisia dos músculos da parede abdominal, permitindo a reconstrução cirúrgica e antecipando os retalhos musculares laterais sem alterar sua constituição anatômica <sup>6</sup>. No entanto, os efeitos locais desejados nos músculos da parede abdominal, podem diminuir a função dos músculos acessórios respiratórios. Portanto, a doença obstrutiva pulmonar crônica é uma contraindicação para esse procedimento, além disso, por ser um neuromodulador, existem interações potenciais com paresias pré-existent e síndromes de transmissão neuromuscular <sup>10</sup>.

A toxina botulínica apresenta a vantagem de uma ação continuada no período pós-operatório tardio, por aproximadamente seis meses no qual o abdome pós-cirúrgico se adapta às mudanças <sup>8</sup>.

Além disso, alguns estudos consideram que a toxina botulínica pode ser útil ao diminuir o tamanho do defeito herniário, permitindo um fechamento fascial primário sem tensão <sup>6, 18</sup>. Entretanto, a neurotoxina diminui principalmente o diâmetro transversal do defeito herniário, ao invés do volume do saco herniário <sup>6, 22</sup>.

A toxina botulínica do tipo A é administrada em regime ambulatorial, aproximadamente quatro a seis semanas antes da cirurgia <sup>6, 15</sup>. O paciente é colocado em posição lateral e, com orientação ultrassonográfica de alta resolução, foram identificados cinco pontos em ambos os lados da parede abdominal: dois pontos na linha média axilar entre a margem da costela e a crista ilíaca superior e três pontos entre a linha axilar anterior e linha hemiclavicular entre a margem costal e a crista ilíaca superior <sup>1, 6, 9</sup>. Esse método deve ser repetido em cada lado do abdome <sup>6</sup>.

Foi preparada uma diluição de toxina botulínica em solução salina a 0,9%, as doses usualmente são variadas <sup>6, 10</sup>. Uma injeção foi administrada em cada um dos 10 pontos nos músculos laterais da parede abdominal, usando a orientação por ultrassom. <sup>9, 11</sup>. A toxina

botulínica foi injetada em cada um dos três ventres musculares dos oblíquos laterais (transverso abdominal, oblíquo interno e oblíquo externo) <sup>6</sup>. A dose ideal e o tempo de administração da toxina botulínica A ainda não foi verificado <sup>1</sup>.

Todos os pacientes apresentaram aumento da circunferência abdominal sete dias após as injeções de toxina botulínica do tipo A. A comparação das tomografias antes e depois da injeção de toxina botulínica tipo A mostrou aumento do comprimento do músculo abdominal e diminuição da espessura do músculo abdominal lateral, para permitir uma aparência mais normal em todos os pacientes. Foi observada, antes da cirurgia, a redução do conteúdo abdominal na cavidade intra-abdominal, incluindo órgãos sólidos <sup>4</sup>. Não houve nenhuma complicação ou mortalidade secundária a aplicação da toxina botulínica do tipo A, foram relatados pequenos hematomas após a injeção ou sensação de inchaço <sup>2,15</sup>.

Técnica do Pneumoperitônio Progressivo Pré-operatório (PPP)

A técnica do PPP cria uma distensão progressiva da parede abdominal que permite o fechamento da hérnia com a menor pressão possível <sup>6,9</sup>. Da mesma forma, o aumento volumétrico da cavidade abdominal e a dissecação pneumática das aderências intra-abdominais facilitam a reintrodução visceral durante a cirurgia, minimizando o envolvimento da função respiratória <sup>6,9,12</sup>. Além disso, o pneumoperitônio também melhora a função diafragmática, diminui a complacência torácica, reduz o edema crônico do mesentério, revela áreas adicionais não esperadas de fraqueza fascial ou hérnias e foi observado que ele permite a redução espontânea da víscera herniada em alguns pacientes <sup>9,12</sup>. Embora o resultado imediato do PPP seja a distensão do saco herniário e a pele sobrejacente, com o tempo, um aumento gradual no tamanho da cavidade abdominal se torna aparente <sup>12</sup>.

Os objetivos do PPP incluem <sup>8</sup>:

Distensão progressiva da parede abdominal para poder fechar o defeito da hérnia

com a menor quantidade possível durante a cirurgia.

Estabilização da forma e da função do diafragma, melhorando a função ventilatória.

Alongamento dos músculos da parede abdominal e aumento do volume da cavidade abdominal.

Dissecação pneumática de bandas e aderências viscerais, o que facilita a inserção de alças intestinais na cavidade abdominal.

Por último, há descrições de irritação peritoneal e vasodilatação local reativa com aumento de macrófagos nos primeiros dias de aplicação, o que melhora a capacidade de cicatrização.

O PPP está indicado quando (1) não é possível realizar o reparo/ fechamento devido o tamanho da hérnia e a perda do domínio ou (2) quando a redução forçada do conteúdo herniário vai resultar em síndrome compartimental do abdome <sup>12</sup>.

A colocação do cateter deve ser guiada por ultrassom, que é mais frequente, ou por tomografia computadorizada, que fornece melhor controle sobre a localização <sup>8</sup>. Um cateter intraperitoneal é colocado preferencialmente no quadrante esquerdo superior, para evitar o saco herniário, incisões prévias ou espaços potenciais com aderências intra-abdominais <sup>6,8</sup>. Esse procedimento é realizado no paciente internado sob anestesia local, criando um pequeno pneumoperitônio com o cateter intravenoso tipo abocath para a colocação de um cateter duplo lúmen. Depois da inserção da agulha, um teste é feito com aspiração e o ar ambiente é introduzido na cavidade abdominal. Uma vez a guia inserida na cavidade, a agulha é completamente removida, e o cateter inserido pela técnica de Seldinger <sup>6</sup>.

É insuflada a primeira dose de ar ambiente, CO<sub>2</sub>, óxido nitroso ou oxigênio, e os pacientes monitorizados clinicamente bem como radiologicamente, com tomografia computadorizada não contrastada progressiva quando necessário <sup>6,9,15</sup>. O uso do ar ambiente tem sido preconizado porque o óxido nitroso, o dióxido de carbono e o oxigênio são absorvidos

quatro vezes mais rápido no espaço peritoneal do que o ar ambiente<sup>15</sup>. Aproximadamente, o total de volume insuflado foi três vezes o volume do saco herniário nos achados da tomografia computadorizada<sup>6,9</sup>. O pneumoperitônio foi mantido até o tempo da cirurgia. A distensão e o desconforto abdominal, e/ou falta de ar, foram usados como indicador para cessar insuflação de cada sessão individual<sup>12</sup>. Durante o período de pneumoperitônio, os pacientes necessitam de uma cinta abdominal e meias de compressão, além de serem encorajados a deambularem pelo menos uma hora por dia<sup>6,12,18</sup>.

Concluído o procedimento, é indicada a antibioticoterapia de amplo espectro (amoxicilina-clavulanato ou ciprofloxacino, caso alérgico a penicilina), além de analgesia em casos de dor, antieméticos e profilaxia tromboembólica, com meias de compressão e heparina de baixo peso molecular<sup>6,8</sup>. Os pacientes receberam alta entre 48 e 72 horas após o início do processo, continuando em unidade de Assistência Domiciliar (Home Care Unit) no tratamento ambulatorial<sup>6</sup>.

Esse volume foi introduzido em pequenas doses por pelo menos duas semanas para uma adaptação progressiva, com monitorização do paciente em seu leito, seja em internação domiciliar ou em ambiente ambulatorial, lembrando-se de perguntar ao paciente sobre o surgimento de sintomas como dor abdominal, dispneia ou náusea<sup>6,8</sup>. Após a insuflação, os diâmetros e novos volumes foram mensurados novamente na tomografia computadorizada no dia anterior ao programado para a cirurgia<sup>6</sup>.

Um aspecto interessante é o cálculo do volume total de insuflação. Não existe nenhum consenso na literatura a respeito da quantidade de ar a injetar, a frequência das insuflações e a duração que o PPP deve ser mantido<sup>6,15,17</sup>. A principal desvantagem do PPP é que os volumes não são baseados em um fator objetivo e as medições não são completamente viáveis, por isso em muitos estudos os sintomas dos pacientes que determinam o volume a ser

insuflado<sup>17</sup>. Goñi Moreno e sua equipe<sup>16</sup> terminaram o procedimento quando acharam, pela palpação, os flancos abdominais relaxados e proeminentes. Algumas equipes médicas checam o volume de insuflação somente pelo exame clínico dos músculos laterais do abdome, e as insuflações cessam quando observa-se uma tensão excessiva do abdome. Já Tanaka e sua equipe<sup>21</sup>, insuflaram o equivalente ao volume do saco herniário observado na tomografia computadorizada<sup>6</sup>.

Como o pneumoperitônio tem um alta capacidade de reabsorção, foi considerada que a insuflação tem que ser mais alta que o volume do saco herniário devido às incontroláveis perdas durante o curso do procedimento<sup>6,9</sup>. Um dos estudos iniciou insuflando um volume triplo, ajustando a capacidade respiratória nas duas semanas seguintes. Então, distribuíram cerca de 500 a 1000 cm<sup>3</sup> de volume diário, confirmando a tolerância dos pacientes a esse procedimento<sup>6</sup>.

As medidas pré e pós tratamento da circunferência abdominal, a circunferência do saco herniário e as dimensões do defeito da hérnia foram realizadas usando a imagem de tomografia computadorizada no mesmo nível vertebral em cada ocasião<sup>12</sup>.

Complicações relacionadas ao PPP ocorreram em 15,5% dos casos, incluindo dor abdominal, enfisema subcutâneo e dor do ombro, todas tratadas com um manejo conservador (analgésicos)<sup>6,8,9</sup>. Assim, considera-se que os pacientes necessitem de um período inicial de observação de 24 a 48h após a punção, para verificar a descoberta de um efeito indesejável após a indução inicial, então, depois disso, o acompanhamento ambulatorial pode ser realizado<sup>6,8</sup>.

É recomendada especialmente a fisioterapia respiratória durante a indução do PPP e após a cirurgia<sup>6,13</sup>.

## Reparo da parede abdominal

Todos os pacientes foram submetidos a reparo abdominal eletivo sob anestesia geral

com antibioticoterapia e profilaxia tromboembólica, e bandagem abdominal no pós-operatório imediato<sup>6,15</sup>. A técnica de reparo foi realizada de acordo com a morfologia do defeito de cada paciente, sempre tentando o fechamento do defeito fascial, com colocação de malha em todos os casos<sup>6</sup>. O reparo cirúrgico eletivo foi realizado utilizando técnicas de reparo de malha intraperitoneal laparoscópica ou laparoscópica – aberta – laparoscópica intra peritoneal com malha “onlay” (sobre aponeurose)<sup>12</sup>.

A técnica de reconstrução envolve um reparo de malha “onlay” (sobre a aponeurose) com separação de componentes anteriores<sup>6</sup>. Os cirurgiões consideram a laparotomia da linha média como uma tenorrafia do tendão central da linha alba, que atravessa a parede abdominal. Quando a linha alba é cortada e reparada, os momentos de força através do tendão central são focados nos locais das suturas, o que pode levar à falha precoce da ferida<sup>3</sup>.

Esse reparo inicia com a incisão da pele adaptada às cicatrizes abdominais anteriores, garantindo um escopo mais amplo para expor completamente o defeito fascial. O saco herniário e o defeito fascial foram dissecados, e foi necessária a adesiólise em alguns casos para expor a hérnia e, permitir a medição do defeito herniário. A separação dos componentes anteriores inicia com a elevação da pele e da gordura subcutânea da fâscia do músculo reto e do músculo oblíquo externo e sua fâscia. Subsequentemente, a fasciotomia da aponeurose do oblíquo externo é realizada, seguindo da dissecação do plano do tecido areolar entre os músculos oblíquo externo e interno antes do avanço medial do músculo reto. A segunda etapa da separação dos componentes anteriores consiste na dissecação do espaço retromuscular completado pela colocação de uma malha, realizando o fechamento primário da fâscia que não foi possível na primeira etapa<sup>6</sup>.

O passo final foi a realização da mioplastia fixando o retalho do músculo oblíquo externo na malha. A remoção do

excesso de pele e subcutâneo foi realizada antes do fechamento da incisão e foram utilizados dois drenos de sucção fechados. Um terceiro dreno subcutâneo é sempre colocado e mantido durante toda a internação do paciente. A separação dos componentes anteriores foi combinada em alguns casos com reparo pré-peritoneal em hérnias incisionais laterais ou subxifóides. A recuperação foi programada em UTI para o período pós-operatório inicial. O acompanhamento pós-operatório foi realizado aos 15 dias, quatro, oito e 12 meses, com controles anuais posteriormente<sup>6</sup>.

No pós-operatório imediato, os pacientes utilizaram cinta abdominal, que já estavam usando no período de admissão e continuaram usando depois de três meses do reparo da hérnia. Os antibióticos intravenosos continuaram por 72 horas no pós-operatório. Os pacientes usarão compressores pneumático para membros inferiores nas 48 horas de pós-operatório junto com a Enoxaparina como profilaxia tromboembólica de rotina, administrada imediatamente no pós-operatório e continuada durante toda admissão<sup>12,17</sup>.

Todos os pacientes obtiveram sucesso na redução e reparação das hérnias incisionais usando o reparo assistido por laparotomia ou laparoscopia com malha de segurança<sup>4</sup>. Alguns pacientes receberam “liberação oblíqua externa endoscópica limitada” minimamente invasiva (uma unilateral e quatro bilaterais) como um procedimento adicional para ajudar no fechamento fascial. Esses pacientes foram identificados no pré-operatório, como possivelmente necessitando de um complemento para a toxina botulínica A e o PPP, com base no tamanho, localização do defeito e números de reparos anteriores da hérnia e/ou procedimentos abdominais. A liberação foi realizada no início do reparo da hérnia, devido uma dificuldade antecipada em obter o fechamento fascial<sup>12</sup>.

Nenhuma complicação ocorreu durante a administração da toxina botulínica<sup>2, 6,19</sup>. O efeito colateral mais comum relatado pelos pacientes foi “inchaço”, como a parede



abdominal e músculos alongados e relaxados <sup>4</sup>. Alguns desenvolveram enfisema subcutâneo nos dois últimos dias de insuflação, ambos desapareceram espontaneamente <sup>6</sup>. A flacidez temporária do parede abdominal lateral também resultou em alguns pacientes relatando tosse e espirros mais fracos. O relaxamento flácido dos músculos laterais abdominais persistiu por mais de 2 meses, com os pacientes assintomáticos.<sup>4</sup>

Complicações associadas à técnica cirúrgica ocorreram em 26.6% dos casos <sup>6</sup>. Complicações intestinais intra-operatória ocorreram, incluindo uma enterotomia incidental e uma ressecção esperada do intestino delgado devido obstruções antes do reparo da hérnia <sup>4</sup>. Depois do reparo, observou-se um seroma pós-operatório(17,7%), infecção superficial da ferida operatória (11%) e necrose da pele com ou sem deiscência (8,8%). Foram relatados poucos casos de recorrência de hérnia (4,4%) <sup>6</sup>.

A permanência hospitalar, em geral, tanto do pneumoperitônio quanto da cirurgia, foi de 17,4 dias (variação entre seis e 35 dias), com média de internação pós-operatória de oito a nove dias (intervalo entre seis e 18 dias) <sup>4,6</sup>. O seguimento pós-operatório foi de 40,5 meses (variação entre 13 a 60 meses) <sup>6</sup>.

O uso da toxina botulínica A e o PPP leva a uma diminuição no tempo de operação, do tempo de estadia hospitalar e menor necessidade de analgesia nos pacientes tratados no pré-operatório com o pneumoperitônio <sup>12</sup>.

Possivelmente, estudos posteriores serão necessários para calcular a quantidade ideal de toxina botulínica e o volume correto de insuflação do pneumoperitônio prever o fechamento da fásia sem tensão. Os efeitos do PPP e da toxina botulínica não podem ser analisados separadamente <sup>6</sup>.

### Considerações finais

A toxina botulínica A em conjunto com o pneumoperitônio progressivo pré-operatório é uma das alternativas para o preparo dos

pacientes, principalmente aqueles com grandes hérnias incisionais com perda e domicílio. Essa técnica mostrou ser segura e efetiva, de fácil performance e bem tolerada, embora seu uso não tenha sido amplamente aplicado na maioria dos hospitais, os grupos especializados que aderiram à técnica no reparo de hérnia de parede abdominal relataram bons resultados com risco aceitável.

O manejo pré-operatório com a TBA e o PPP melhora a analgesia, auxilia no reparo cirúrgico, diminui as complicações provenientes não só do ato cirúrgico, mas também no pré e pós operatório, diminui o tempo de operação, a estadia hospitalar e a menor necessidade de analgesia, além de diminuir complicações e por muitas vezes tornar operáveis as hérnias consideradas previamente inoperáveis.

Portanto, há a necessidade da criação de um protocolo de gerenciamento pré-operatório, tendo em vista as divergências encontradas em diversos estudos com relação a quantidade de toxina botulínica, quantidade de tempo do PPP, bem como o estudo radiológico. Dessa forma, mais estudos devem ser realizados para determinar um padrão ideal para o manejo com a TBA e o PPP dessas complexas hérnias.

### Agradecimentos

Agradeço a Prof. Dra. Juliana Barcellos pelo suporte e dedicação, tornando esse trabalho possível.

### Referências

1. Elstner KE, Jacombs AS, Read JW, Rodriguez O, Edye M, Cosman PH, Dardano AN, Zea A, Boesel T, Mikami DJ, Craft C. Laparoscopic repair of complex ventral hernia facilitated by pre-operative chemical component relaxation using Botulinum Toxin A. *Hernia*. 2016 Apr 1;20(2):209-19.
2. Ibarra-Hurtado TR, Nuño-Guzmán CM, Miranda-Díaz AG, Troyo-Sanromán R, Navarro-Ibarra R, Bravo-Cuéllar L. Effect of botulinum toxin type A in lateral abdominal

wall muscles thickness and length of patients with midline incisional hernia secondary to open abdomen management. *Hernia*. 2014 Oct 1;18(5):647-52.

3. Lien SC, Hu Y, Wollstein A, Franz MG, Patel SP, Kuzon Jr WM, Urbanchek MG. Contraction of abdominal wall muscles influences size and occurrence of incisional hernia. *Surgery*. 2015 Jul 1;158(1):278-88.

4. Farooque F, Jacombs AS, Roussos E, Read JW, Dardano AN, Edey M, Ibrahim N. Preoperative abdominal muscle elongation with botulinum toxin A for complex incisional ventral hernia repair. *ANZ journal of surgery*. 2016 Jan;86(1-2):79-83.

5. Weissler JM, Lanni MA, Tecce MG, Carney MJ, Shubinets V, Fischer JP. Chemical component separation: a systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for management of ventral hernia. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2017 Sep 3;51(5):366-74.

6. Bueno-Lledó J, Torregrosa A, Ballester N, Carreño O, Carbonell F, Pastor PG, Pamies J, Cortés V, Bonafé S, Iserte J. Preoperative progressive pneumoperitoneum and botulinum toxin type A in patients with large incisional hernia. *Hernia*. 2017 Apr 1;21(2):233-43.

7. Bueno-Lledó J, Gallud AT, Rosellón RJ, Tatay FC, Pastor PG, Diana SB, Hernández JI. Preoperative preparation of “loss of domain” hernia. *Progressive pneumoperitoneum and botulinum toxin type A*. *Cirugía Española (English Edition)*. 2017 May 1;95(5):245-53.

8. Sabbagh C, Dumont F, Fuks D, Yzet T, Verhaeghe P, Regimbeau JM. Progressive preoperative pneumoperitoneum preparation (the Goni Moreno protocol) prior to large incisional hernia surgery: volumetric, respiratory and clinical impacts. A prospective study. *Hernia*. 2012 Feb 1;16(1):33-40.

9. Zielinski MD, Goussous N, Schiller HJ, Jenkins D. Chemical components separation with botulinum toxin A: a novel technique to improve primary fascial closure rates of the

open abdomen. *Hernia*. 2013 Feb 1;17(1):101-7.

10. Bueno-Lledó J, Torregrosa A, Jiménez R, Pastor PG. Preoperative combination of progressive pneumoperitoneum and botulinum toxin type A in patients with loss of domain hernia. *Surgical endoscopy*. 2018 Aug 1;32(8):3599-608.

11. Elstner KE, Read JW, Rodriguez-Acevedo O, Ho-Shon K, Magnussen J, Ibrahim N. Preoperative progressive pneumoperitoneum complementing chemical component relaxation in complex ventral hernia repair. *Surgical endoscopy*. 2017 Apr 1;31(4):1914-22.

12. Melo RM, Tomás RN, Penhavel FAS, Ribeiro LS, Souza PDS. Ampliação farmacológica pré-operatória do abdome com toxina botulínica tipo A. *Relatos Casos Cir*. 2016; (4): 1-3.

13. Rodriguez-Acevedo O, Elstner KE, Jacombs AS, Read JW, Martins RT, Arduini F, Wehrhahm M, Craft C, Cosman PH, Dardano AN, Ibrahim N. Preoperative Botulinum toxin A enabling defect closure and laparoscopic repair of complex ventral hernia. *Surgical endoscopy*. 2018 Feb 1;32(2):831-9.

14. Yurtkap Y, van Rooijen MM, Roels S, Bosmans JM, Uyttbroek O, Lange JF, Berrevoet F. Implementing preoperative Botulinum toxin A and progressive pneumoperitoneum through the use of an algorithm in giant ventral hernia repair. *Hernia: the Journal of Hernias and Abdominal Wall Surgery*. 2020 Jun 3.

15. Bueno-Lledó J, Carreño-Saenz O, Torregrosa-Gallud A, Pous-Serrano S. Preoperative Botulinum Toxin and Progressive Pneumoperitoneum in Loss of Domain Hernias—Our First 100 Cases. *Frontiers in Surgery*. 2020;7.

16. Moreno IG. The rational treatment of hernias and voluminous chronic eventrations: preparation with progressive pneumoperitoneum. *Hernia*. 2nd Ed., JB Lippincott: Philadelphia. 1978;536.

17. Ibarra-Hurtado TR, Nuño-Guzmán CM, Echeagaray-Herrera JE, Robles-Vélez E, de Jesús González-Jaime J. Use of botulinum toxin type a before abdominal wall hernia reconstruction. *World journal of surgery*. 2009 Dec 1;33(12):2553-6.
18. Elstner KE, Read JW, Rodriguez-Acevedo O, Cosman PH, Dardano AN, Jacombs AS, Edye M, Zea A, Boesel T, Mikami DJ, Ibrahim N. Preoperative chemical component relaxation using Botulinum toxin A: enabling laparoscopic repair of complex ventral hernia. *Surgical endoscopy*. 2017 Feb 1;31(2):761-8.
19. Smoot D, Zielinski M, Jenkins D, Schiller H. Botox A injection for pain after laparoscopic ventral hernia: a case report. *Pain Medicine*. 2011 Jul 1;12(7):1121-3.
20. Alam NN, Narang SK, Pathak S, Daniels IR, Smart NJ. Methods of abdominal wall expansion for repair of incisional herniae: a systematic review. *Hernia*. 2016 Apr 1;20(2):191-9.
21. Tanaka EY, Yoo JH, Rodrigues AJ, Utiyama EM, Birolini D, Rasslan S. A computerized tomography scan method for calculating the hernia sac and abdominal cavity volume in complex large incisional hernia with loss of domain. *Hernia*. 2010 Feb 1;14(1):63-9.
22. Ibarra-Hurtado TR, Nuño-Guzmán CM. Comment to: Chemical components separation with botulinum toxin A: a novel technique to improve primary fascial closure rates of the open abdomen by Zielinski et al. *Hernia*. 2013 Feb 1;17(1):109.

# METÁSTASE HEPÁTICA DE CÂNCER COLORRETAL: BENEFÍCIOS DA RE- RESSECÇÃO

*LIVER METASTASIS FROM COLORECTAL CANCER: BENEFITS OF RE-RESECTION*

Victória M. M. A. Moreira<sup>1</sup>✉; Marco Aurélio Lameirão<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos, <sup>2</sup> Preceptor da Clínica Cirúrgica do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Orientador

## Resumo

**Introdução:** O surgimento de metástases hepáticas durante a evolução de um paciente com câncer colorretal ocorre em aproximadamente metade dos casos, sendo a melhor conduta, mediante tal situação, a realização da ressecção. Entretanto, apesar da adoção da terapêutica ideal nessa circunstância oncológica, as taxas de recidiva hepática permanecem altas, necessitando-se, então, de uma nova abordagem. Há tempos, já se relata a viabilidade da realização de uma nova ressecção hepática frente a essa condição, garantindo benefícios, como uma maior sobrevida dos pacientes. **Objetivo:** Identificar os benefícios da realização de repetidas ressecções cirúrgicas em pacientes com metástase hepática recorrente de câncer colorretal; **Métodos:** O estudo é uma revisão bibliográfica, na qual foram incluídos artigos publicados nas bases de dados PubMed e UptoDate, empregando o filtro “10 years”, de 2010 a 2020, nos idiomas inglês e português, sendo encontrados 98 artigos e selecionados 24 deles. Também foram utilizados sete artigos elegidos a partir da leitura das referências dos artigos previamente selecionados nas bases de dados utilizadas, totalizando 31 estudos que abrangiam o tema proposto. **Conclusão:** Além de segura e eficaz, a realização de repetidas ressecções, como conduta frente a pacientes com metástase hepática recorrente de câncer colorretal, é responsável por prover benefício importante na sobrevida global dos indivíduos e por ter caráter potencialmente curativo. Por esse motivo, é o manejo terapêutico indicado, desde que feita eleição criteriosa dos pacientes a partir de características anatômicas tumorais específicas.

**Descritores:** Câncer colorretal; Metástase hepática; Repetidas ressecções;

## Abstract

**Background:** The appearance of liver metastasis during the evolution of a patient with colorectal cancer occurs in approximately half of the cases, and the best approach, in such a situation, is to perform a resection. However, despite the adoption of the ideal therapy in this oncological circumstance, the rates of liver recurrence remain high, requiring a new management. The practicality of having a new liver resection in the face of this condition has long been reported, guaranteeing benefits, such as increased patient survival. **Objectives:** Identify the benefits of performing repeated surgical resections in patients with recurrent colorectal cancer liver metastasis; **Methods:** The study is a bibliographic review, which included articles published in the PubMed and UpToDate databases, using the “10 years” filter, from 2010 to 2020, in English and Portuguese, with 98 articles found and 24 selected. We also used seven articles chosen from reading the references of the articles previously selected in the databases, totaling 31 studies that covered the proposed theme. **Conclusions:** In addition to being safe and effective, the performance of repeated resections, as a treatment for patients with recurrent liver metastasis from colorectal cancer, is responsible for providing an important benefit in the overall survival of individuals

and for having a potentially curative character. For this reason, it is the recommended therapeutic management, provided that careful selection of patients is made based on specific tumor anatomical characteristics.

**Keywords:** Colorectal cancer; Liver metastasis; Repeat resection

## Introdução

O câncer colorretal encontra-se em posição de destaque dentro do grupo das neoplasias, uma vez que é a terceira malignidade mais comum em todo o mundo e por apresentar alta letalidade.<sup>1-3</sup> Durante sua evolução natural, a chance de desenvolvimento de metástases no fígado, órgão mais frequentemente acometido devido ao sistema venoso portal, alcança aproximadamente metade dos casos e a melhor conduta e única opção com possibilidade de cura perante tal situação é constituída pela realização da hepatectomia parcial com retirada da metástase, que aumenta as chances de sobrevida à longo prazo.<sup>1,2,4-7</sup>

Infelizmente, apesar da ressecção hepática representar o manejo preferencial dos pacientes com metástase, as taxas de recidiva no fígado remanescente são altas, principalmente nos primeiros dois anos após a metastasectomia, independentemente de estratégias, esforços e técnicas cirúrgicas utilizadas, atingindo aproximadamente 70%.<sup>1,2,4,8,9</sup> Diante de tal condição, há tempos já se relata que a realização de uma nova hepatectomia configura-se uma terapia viável, com aceitável morbimortalidade e gerando benefícios na sobrevida, sendo então adotada.<sup>2,4,6</sup>

No estudo de coorte de Navarro-Freire et al (2015), realizado na Espanha, a análise de 34 pacientes que foram submetidos a repetida cirurgia para retirada de metástases hepáticas de câncer colorretal, entre os anos de 2003 e 2013, apresentou como resultados pós-operatórios uma mortalidade perioperatória de 0% dentro de um período de 30 dias e uma porcentagem de

93,8% dos pacientes que não apresentaram complicações, comprovando a segurança e viabilidade da conduta de re-ressecção.<sup>10</sup>

É evidente que, para a obtenção de melhores resultados em uma re-ressecção hepática, é necessária uma seleção apropriada dos candidatos a essa conduta, assim como a realização de uma avaliação de fatores prognósticos, que incluem o número de metástases, sua distribuição e suas características, os níveis de marcador tumoral, dimensões da margem de ressecção e a presença de neoplasia extra-hepática concomitante.<sup>4,6,10</sup>

Além disso, com relação ao manejo terapêutico constituído pela realização de uma nova ressecção hepática, é importante ressaltar que por meio de avanços técnicos, possibilitou-se e facilitou-se a realização de uma segunda abordagem cirúrgica de caráter menos invasivo nesses pacientes, ou seja, a execução de uma hepatectomia por repetição laparoscópica, que apresenta vantagens sobre a laparotomia aberta, garantindo, assim, um maior sucesso ao tratamento.<sup>11,12</sup>

## Objetivo

### Primário

Identificar os benefícios da realização de repetidas ressecções cirúrgicas em pacientes com metástase hepática recorrente de câncer colorretal.

### Secundários

Apontar o perfil do paciente com metástase hepática recidivante de câncer colorretal que mais se favorece com a conduta de re-ressecção.

Avaliar a utilização de uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva para a realização de uma segunda hepatectomia.

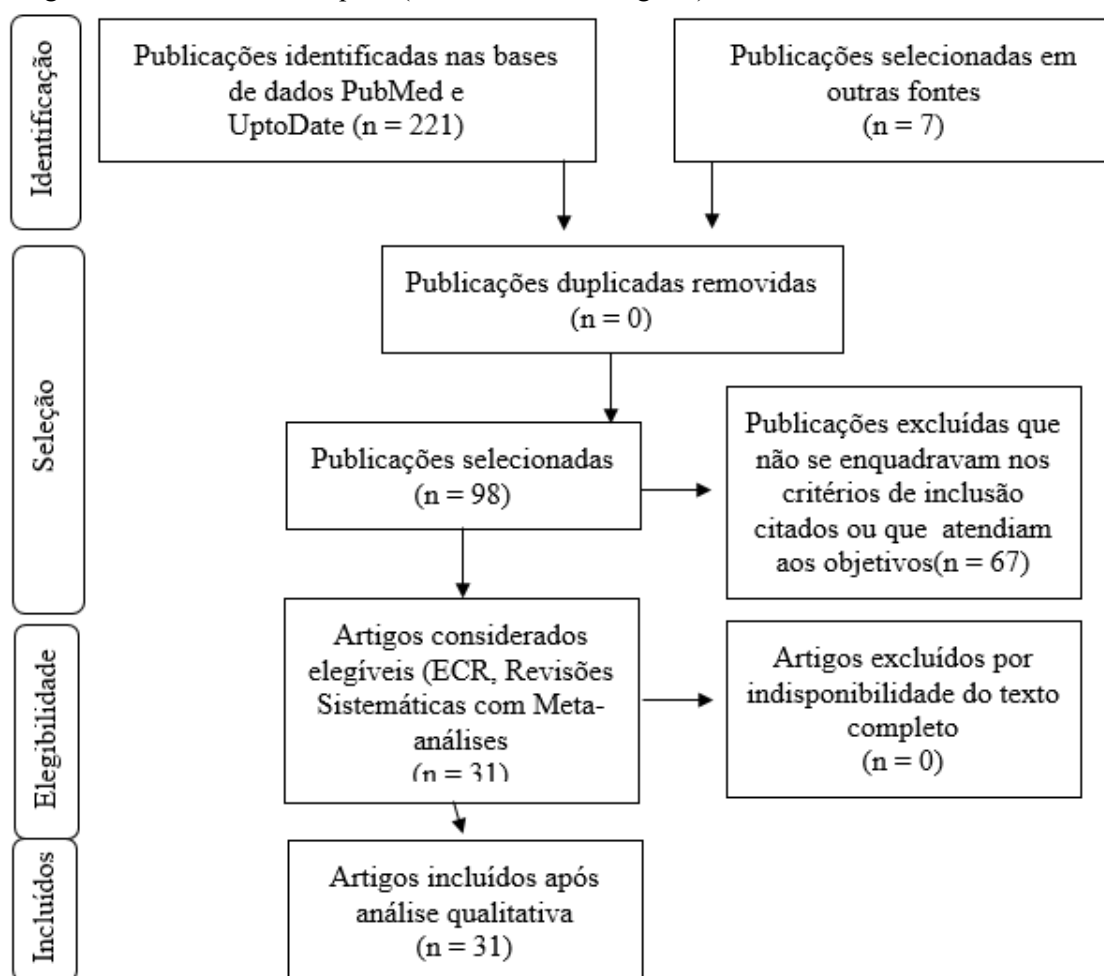
Comparar o tratamento cirúrgico com modalidades terapêuticas não operatórias isoladas no paciente recidivante de metástase hepática de câncer colorretal.

### Métodos

O estudo é uma revisão bibliográfica na qual foram incluídos artigos publicados nas bases de dados PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*) e UptoDate (*Evidence-based clinical decision support at the point of*). Para a busca dos artigos científicos empregou-se a seguinte frase de pesquisa: “*Colorectal cancer AND Liver metastasis AND Repeat resection*”,

encontrando 221 artigos. O filtro empregado foi “*10 years*”, período de publicação de 2010 a 2020, nos idiomas inglês e português, limitados à pesquisa com seres humanos e foram selecionados Ensaios Controlados Randomizados, Série de Casos, Estudos de Coorte e Revisões com Meta-análise. Apesar dos descritores serem bastante específicos e limitantes, o sistema de busca selecionou 91 artigos dos quais 67 fugiram ao tema proposto. Além disso, foram acrescentados sete estudos a partir da leitura das referências dos artigos selecionados previamente nas bases de dados utilizadas. Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram utilizados 31 estudos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

Figura 1: Protocolo de Pesquisa (PRISMA Flow Diagram).



## Discussão

Comumente, pacientes oncológicos de câncer colorretal apresentam com o evoluir da doença, metástases hepáticas, sendo submetidos à hepatectomia, uma vez que, tal conduta representa a única forma terapêutica de caráter potencialmente curativo, além de apresentar ampla indicação por conta do surgimento de novos regimes quimioterápicos e melhores técnicas cirúrgicas, sendo considerada o tratamento padrão para essa condição oncológica.<sup>13-15</sup> No entanto, muitos experimentam recorrência dessas metástases, que é a principal causa de morte em pacientes tratados por carcinoma colorretal, e objetivando zerar o “relógio oncológico”, muito se tem proposto a realização de nova ressecção hepática, com uma lógica apoiada no fato do fígado, em geral, ser o único local detectável de doença recorrente e por sua intenção curativa.<sup>13</sup>

-17

A realização de uma segunda abordagem cirúrgica é segura, está associada à baixa morbimortalidade perioperatória e exibe boas repercussões e benefícios, principalmente com relação a expectativa de vida em cinco anos, sendo exigida em todos os pacientes previamente selecionados que apresentam lesão ressecável no fígado.<sup>13,14,17,18</sup>

A afirmativa de que a re-ressecção assegura uma melhor sobrevida global torna-se evidente a partir da análise do trabalho de Saiura et al (2014), executado na cidade de Tóquio, o qual realizou um estudo de coorte com 287 pacientes que foram submetidos à ressecção hepática primária com intenção curativa para metástases hepáticas de câncer colorretal, durante os anos de 1999 e 2008. Dentre o número total de pacientes analisados, 211 (71%) desenvolveram recorrência após a cirurgia e nesse grupo, 102 foram submetidos a nova hepatectomia, os quais demonstraram sobrevida global significativamente maior em 5 anos em comparação com aqueles sem uma nova abordagem cirúrgica, sendo encontrado os

resultados de 70% contra 45% respectivamente.<sup>14</sup>

Quando comparada a apenas uma ressecção única, verificou-se que a execução de nova hepatectomia, frente a recorrência de metástase hepática, apresenta resultados a curto e longo prazo semelhantes aos da ressecção hepática primária.<sup>9,13,14,19-21</sup> Esta conclusão se torna clara na análise retrospectiva de Ali et al (2015) que observou 116 pacientes que foram submetidos à ressecção hepática por metástases hepáticas de câncer colorretal entre os anos de 2001 e 2013. Neste estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro com aqueles que apenas realizaram uma única cirurgia e o segundo com aqueles que realizaram repetida hepatectomia, encontrando, então, os seguintes resultados quanto as taxas de sobrevivência em 3 e 5 anos respectivamente: 66,4 e 48,8% para o primeiro grupo e 56 e 44,8% para o segundo grupo, logo, não houve diferença significativa entre eles.<sup>13</sup>

Diante de uma estratégia repetida de metastasectomia, na qual o paciente já foi submetido a duas ou mais cirurgias, observa-se que os benefícios e o padrão de recorrência da doença oncológica se mantém, sustentando o conceito de que a doença metastática do câncer colorretal é uma patologia crônica curável, o que justifica repetir as ressecções cirúrgicas.<sup>17</sup> Geralmente, a realização de repetida abordagem cirúrgica é acompanhada por algumas dificuldades intra-operatórias, como aderências, rotação do fígado remanescente e anatomia hilar pouco clara quando sua dissecação é realizada, portanto, por conta da alta incidência de recidiva metastática, a primeira hepatectomia deve ser feita evitando a dissecação hilar sempre que possível e preservando o parênquima hepático, a fim de que, caso uma nova cirurgia seja necessária, a mesma seja possível e mais viável tecnicamente.<sup>13,19,22</sup>

Alguns estudos salientam a crucialidade de se efetuar cuidadosa avaliação da adoção de uma próxima metastasectomia em pacientes que já foram sujeitos a duas ou mais remoções

do fígado, pois essa circunstância apresenta taxas de recorrência consideravelmente maiores, chegando à porcentagem de 70%, quando as primeiras e segundas hepatectomias alcançam porcentagens de 54% e 52% respectivamente.<sup>8</sup>

Em situações onde a recidiva é precoce, a qual é definida como seu reaparecimento dentro de seis meses após a ressecção hepática, ainda há controvérsias quanto a escolha da terapêutica adequada, ou seja, até o momento não foi determinado se o ideal é a realização imediata de uma repetida metastasectomia ou a adoção de outra terapêutica, como a quimioterapia. Nessa condição oncológica, foi constatado o receio de que a conduta cirúrgica em um pós-operatório imediato seria inviável devido ao volume hepático remanescente insuficiente, além de apresentar pior prognóstico em comparação a recorrências posteriores. Apesar disso, estudos já apontam que o volume do fígado e sua regeneração funcional se tornam adequados para resistir a uma nova excisão em dois meses após o procedimento e, independentemente dos desfechos a longo prazo serem ruins, evidenciou-se que a hepatectomia gera melhores resultados terapêuticos do que qualquer outro tipo de tratamento.<sup>23</sup>

Ao mencionar sobre as recorrências precoces, é ponderoso que se identifique seus fatores de risco, os quais englobam: profundidade tumoral e presença de metástase linfonodal do câncer colorretal, metástase hepática sincrônica, múltipla e/ou maior que 3 cm, e a realização de ressecção não curativa. Indivíduos com tais fatores devem ser acompanhados cuidadosamente, com a pretensão de se detectar precocemente as recidivas e caso a ressecção cirúrgica seja possível, fazê-la.<sup>23</sup>

A partir da comparação dos desfechos alcançados entre grupos de pacientes submetidos a ressecções repetidas e aqueles que obtiveram tratamentos não operatórios isolados, como pela realização de terapia ablativa e quimioterapia, foi verificado que a conduta

cirúrgica oferece melhor vantagem com relação a expectativa de vida, a qual se fez clara por meio de um estudo que observou que a sobrevida em 10 anos do primeiro grupo atingiu uma porcentagem de cerca de 30% e a do segundo de 0%.<sup>16,19,22</sup>

Com relação à terapia de ablação, sua realização por radiofrequência é a técnica mais relacionada ao tratamento de metástases hepáticas de câncer colorretal, a qual se utiliza de uma corrente elétrica que gera calor por fricção, levando a danos térmicos teciduais e consequentemente à morte das células tumorais, e está reservada para pacientes que apresentam doença confinada ao fígado, com idealmente até três lesões metastáticas neste órgão, com as mesmas atingindo um diâmetro máximo de 3 cm, objetivando, assim, reduzir as chances de uma possível destruição incompleta das metástases.<sup>24</sup> Por meio de estudos, revelou-se que a adoção dessa terapêutica isolada exprime uma eficácia inferior à da cirurgia, com resultados evidenciando uma maior taxa de recorrência na lesão tratada, podendo atingir até 40% no próprio local da radiofrequência, assim como um tempo de surgimento de nova recorrência muito curto e diminuição da sobrevida média, chegando a 85% dos casos no período de um ano e 36% dos casos no período de 3 anos.<sup>16,23-25</sup>

Quando se aborda sobre a utilização de quimioterapia, prioriza-se sua aplicação em pacientes com lesões menores de 2 cm de diâmetro e com mais de 1 cm de profundidade no parênquima hepático, uma vez que essas características aumentam a probabilidade de desaparecimento dessas metástases quando submetidas à tal terapêutica.<sup>26</sup> Em comparação com o tratamento cirúrgico isolado, a quimioterapia não proporciona melhora significativa na sobrevida global com o seu uso pré-operatório, sua associação com a metastasectomia se faz necessária, pois em apenas 17% dos casos consegue produzir, isoladamente, uma verdadeira resposta patológica completa ou uma resposta clínica durável, logo, raramente, atinge sozinha a cura



da condição oncológica e sem falar na preocupação existente de que essa terapia possa limitar a quantidade de parênquima hepático ressecado devido a seus efeitos adversos.<sup>16,22,23,25,26</sup>

Pelos motivos expostos, a ressecção foi considerada tratamento de escolha para as doenças ressecáveis, já para aquelas que apresentam irressecabilidade ou questões de incapacidade de tolerância a realização do procedimento, o tratamento não operatório isolado se torna uma alternativa viável.<sup>7,8,16,22</sup>

Não obstante o caráter potencialmente curativo da re-ressecção ser considerada a conduta ideal frente as outras opções terapêuticas isoladamente, o manejo das metástases hepáticas de câncer colorretal, em geral, requer uma abordagem multimodal, com sistematização estreita entre médicos oncologistas, radiologistas e cirurgiões, garantindo flexibilidade e individualização do tratamento, com consequente otimização dos resultados. Registros demonstram que o emprego de terapias adicionais ao procedimento cirúrgico, como a associação de quimioterapia sistêmica ou local, embolização da veia porta e ablação por radiofrequência, promove benefício na sobrevida global em pacientes selecionados.<sup>27-30</sup>

Acerca dessa fusão entre terapias, suas repercussões perante a doença metastática de câncer colorretal envolvem: a possibilidade de efetuar excisão hepática em lesões anteriormente ineleáveis, ou seja, aumentam a taxa de ressecabilidade da neoplasia, tanto por meio da ablação por radiofrequência como pela adoção de quimioterápicos neoadjuvantes eficazes e potentes, os quais também permitirem um ataque direto à sistemas de micrometástases, logo reduzem as taxas de recorrência intra-hepática. Além disso, a prática de embolização da veia porta é responsável por prevenir insuficiência hepática pós-operatória, uma vez que atua hipertrofiando e, dessa forma, expandindo o tecido hepático de pacientes que serão submetidos à ressecção e que terão por

resultado um volume hepático funcionante abaixo do ideal.<sup>27,28,29,30</sup>

Ao se cogitar a realização de uma nova excisão hepática, alguns critérios específicos e fatores prognósticos favoráveis devem ser avaliados e considerados individualmente para seleção dos pacientes.<sup>17</sup> Dentre os critérios, podemos citar lesão ressecável com presença de margem cirúrgica clara, pelo menos dois segmentos hepáticos adjacentes poupados, preservação do fluxo vascular, manutenção do volume hepático remanescente adequado de pelo menos 20% - 40%, ausência de áreas potencialmente isquêmicas ou congestionadas e por fim, função do fígado bem preservada.<sup>16,17,22</sup>

Já com relação aos fatores prognósticos favoráveis lista-se: idade menor que 60 anos, ausência de comorbidades médicas significativas, o tamanho do tumor menor ou igual a 5 cm, presença de marcador tumoral pré-operatório (CEA) menor que 30 ng/ml e pós-operatório menor ou igual a 5 ng/ml, ausência de invasão vascular na ressecção hepática, intervalo livre de doença maior que 12 meses entre a primeira e a segunda hepatectomia, número de tumores hepáticos menor que quatro, ausência de doença extra-hepática e ressecção cirúrgica completa na segunda hepatectomia.<sup>12,17,18</sup> É importante salientar que a prática de nova cirurgia preenche posição de fator prognóstico favorável independente para um desfecho positivo frente à patologia oncológica e que a ausência de algum dos fatores anteriormente listados não deve ser vista como uma contraindicação absoluta para o procedimento.<sup>3,7,17</sup>

Um adendo interessante sobre os aspectos relacionados ao prognóstico é que a presença de doença extra-hepática e metástases hepáticas e pulmonares concomitantes, que antes recebiam terapêutica não operatória sistêmica, não devem mais ser consideradas uma contraindicação absoluta para a cirurgia, isso pode ser afirmado devido a existência de estudos recentes que demonstram uma maior sobrevida desses casos com a operação, que é aconselhada quando os focos de neoplasia

extra-hepática são solitários ou se limitam a um único órgão e que seja possível uma ressecção completa tanto da doença intra, como da doença extra-hepática.<sup>8,26</sup>

É de grande importância ressaltar que todos os pacientes que realizarão excisão hepática devem ser submetidos a investigação pré-operatória, com exames de rotina, tanto laboratoriais quanto de imagem, a fim de que se tenha um bom acompanhamento da doença, associado a uma melhor análise prognóstica. Dentre os exames, os principais citados incluem: a medição do antígeno carcinoembrionário sérico (CEA) e do antígeno carboidrato 19-9 (CA 19-9), testes de função hepática, englobando a taxa de retenção de indocianina em 15 min e níveis de bilirrubina sérica, assim como modalidades rotineiras de imagem, importantes para o estadiamento do tumor, que podem ser tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrassonografia.<sup>3,23,31</sup>

Na tentativa de padronizar a avaliação e estratificação dos pacientes metastáticos de câncer colorretal, foram elaborados alguns sistemas de pontuação prognósticas, dentre os quais, o mais utilizado é o escore proposto por Fong, criado em 1999, que prediz a taxa de recorrência e de sobrevivência em cinco anos. Esse escore é realizado a partir da identificação de cinco critérios clínicos, que incluem: presença de tumor primário com linfonodo positivo, intervalo livre de doença menor que 12 meses, múltiplas metástases hepáticas, tumor maior que 5 cm e nível de CEA maior que 200 ng/ml, sendo um ponto atribuído a cada um desses itens de acordo com a sua presença. A taxa de sobrevivência obtida por pacientes com pontuação zero foi de 60% e daqueles com cinco pontos atingiu 14%.<sup>16</sup>

Apesar de constituir terapia preferencial frente às metástases hepáticas recorrentes, a execução de repetida excisão cirúrgica pode apresentar complicações pós-operatórias, como abscesso e sangramento intra-abdominais, fistula pancreática e obstrução da veia hepática reconstruída.<sup>24</sup> Tais complicações geram um

impacto negativo à longo prazo, tanto por provocarem resultados oncológicos adversos significativos, como por serem preditores independentes de mau prognóstico, além de acelerarem uma resposta pró-inflamatória, que gera imunossupressão e por fim promove o progresso do câncer, levando a recidiva do tumor e menor sobrevida.<sup>9,24</sup> Enfatiza-se, por meio desses fatos, a necessidade de técnicas cirúrgicas meticulosas e manejo terapêutico peri-operatório cauteloso para minimizar desfechos pós-operatórios indesejados.<sup>25</sup>

No âmbito da cirurgia, muito se tem lançado mão das técnicas laparoscópicas, as quais apresentam número crescente de relatos favoráveis e vêm sendo empregadas na realização de hepatectomias repetidas para câncer hepático recorrente e câncer hepático metastático, uma vez que, são seguras, viáveis e eficientes oncológicamente, possibilitando, então, o crescimento de sua adoção.<sup>11</sup>

Devido à natureza minimamente invasiva da laparoscopia, quando comparada à laparotomia convencional, observa-se que a mesma não requerer um amplo campo cirúrgico, garantindo apenas um espaço de trabalho suficiente para a realização da hepatectomia, o que evita abordagens desnecessárias, como adesiólises em excesso, e formações de novas aderências, melhorando a acessibilidade do abdome em procedimentos futuros. Além disso, minimiza o tempo cirúrgico, o estresse operatório e a duração da internação hospitalar, permite uma ação direta no tumor, menor perda sanguínea intraoperatória e menos complicações pós-operatórias, prometendo, assim, ser a técnica cirúrgica preferencial para o tratamento da neoplasia hepática recorrente.<sup>11,12,20</sup>

A revisão retrospectiva de van der Poel et al (2019) analisou arquivos eletrônicos de 210 pacientes submetidos à ressecção hepática no intervalo entre os anos 2000 e 2016, sendo 105 dessas cirurgias por laparoscopia e 105 por laparotomia convencional. Os resultados obtidos pelo estudo mostram que a laparoscopia está associada à: um menor tempo operatório –

200 minutos versus 256 minutos da laparotomia –, um menor tempo de internação hospitalar – cinco dias versus seis dias da laparotomia –, menor perda sanguínea intraoperatória – 200 ml versus 300 ml da laparotomia – e, por fim, à uma taxa de ressecção R0 significativamente maior – de 90% versus 75% da laparotomia.<sup>20</sup>

Os critérios para a seleção do paciente ideal frente à conduta minimamente invasiva, que garantem uma cirurgia com maior segurança, e que podem ser apontados de acordo com os estudos e autores analisados incluem: função hepática compensada, ausência de sinais de hipertensão portal grave, presença de tumor único e com pequenas dimensões (em geral por volta dos 2 cm, mas podendo alcançar até 5 cm, o que evita uma hepatectomia laparoscópica importante) e, por fim, não foram identificadas contraindicações com relação ao segmento hepático que a neoplasia se encontra, podendo obter excelentes resultados cirúrgicos independente de sua localização no fígado. É relevante ressaltar que a falta desses critérios configura contraindicação relativa, logo a experiência do cirurgião laparoscópico deve ser considerada.<sup>12</sup>

Na execução de nova intervenção cirúrgica, pacientes com histórico de cirurgia abdominal e ressecção hepática prévia são um desafio, pois geralmente apresentam distorção anatômica e adesões intra-abdominais, que aumentam a complexidade das abordagens consecutivas, assim como o risco de lesões em órgãos adjacentes. A presença dessas aderências pode comprometer a visualização da cavidade abdominal, que é de extrema importância nos procedimentos laparoscópicos, e aumentam as chances de conversão da laparoscopia para a laparotomia, portanto é essencial que se realize avaliação cuidadosa da condição abdominal e também a aplicação de técnicas e instrumentos apropriados por cirurgiões experientes, a fim de que esse tipo de conduta seja melhor adaptada a esses pacientes.<sup>11,20</sup>

A despeito dos avanços na medicina nas últimas décadas, com técnicas cirúrgicas mais

refinadas, desenvolvimento de métodos anestésicos e de terapia intensiva que melhoraram a segurança da excisão hepática e ferramentas avançadas de diagnóstico por imagem, a repetição da hepatectomia ainda é tecnicamente desafiadora devido às dificuldades intra-operatórias encontradas em pacientes já submetidos anteriormente a esse procedimento. Por conta disso, objetivando um melhor pós-operatório e uma melhor sobrevida, é importante que tal conduta seja realizada em centros especializados, com uma equipe multidisciplinar composta por cirurgiões experientes.<sup>14,17,25</sup>

## Conclusão

A realização de repetidas hepatectomias para metástases hepáticas recorrentes é uma conduta viável e segura, associada à baixa morbimortalidade perioperatória e que garante, como principais benefícios, uma terapêutica potencialmente curativa e uma significativa vantagem, em longo prazo, na sobrevida global dos pacientes dentro de um período de 5 anos, desde que executadas por equipe multidisciplinar especializada e em indivíduos previamente selecionados, de acordo com a avaliação de critérios específicos. Além disso, preenche posição de fator prognóstico favorável independente para um desfecho positivo frente a essa patologia.

O paciente com metástase hepática de câncer colorretal que mais se favorece mediante a conduta de re-ressecção é aquele que apresenta, além de condição física adequada, critérios tumorais específicos, como: lesão ressecável com margem cirúrgica clara, de tamanho, preferencialmente, menor que 5 cm, que é possível poupar, após a cirurgia, pelo menos 2 segmentos hepáticos adjacentes, assim como manter um volume hepático remanescente adequado e sua função bem preservada, garantindo, assim, melhores resultados oncológicos tanto no perioperatório, como a longo prazo.

A utilização de procedimentos que possuem natureza minimamente invasiva se intensificou durante as últimas décadas tanto por conta de avanços técnicos como pelo fato da laparoscopia garantir diversos benefícios intra e pós-operatórios em comparação com a laparotomia convencional, como o fato de minimizar o tempo cirúrgico, o estresse operatório e a duração da internação hospitalar, promover menor perda sanguínea intraoperatória e menos complicações pós-operatórias, sendo, então, estimulada a sua adoção nos pacientes que serão submetidos a nova ressecção hepática.

Ademais, a conduta de re-ressecções se mostrou superior frente à utilização de manejos terapêuticos não operatórios isolados, como ablação por radiofrequência e quimioterapia, tanto no seu caráter curativo quanto na sua sobrevida, independentemente do número de metastasectomias anteriormente realizadas, concluindo, assim, que a terapêutica cirúrgica configura estratégia promissora e indicada para o tratamento de recorrências.

### Conflito de interesse

Não há conflito de interesse.

### Referências

1. Yoshiaki M, Toshiki S, Minagawa N, Koyama R, Nagatsu A, Shimada S, Hamada T. Oncological outcomes of repeat metastasectomy for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. A case series. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020 Jan 22.
2. Neal CP, Nana GR, Jones M, Cairns V, Ngu W, Isherwood J, Dennison AR, Garcea G. Repeat hepatectomy is independently associated with favorable long-term outcome in patients with colorectal liver metastases. *Cancer medicine*. 2017 Feb;6(2):331-8.
3. Imai K, Yamashita YI, Miyamoto Y, Nakagawa S, Okabe H, Hashimoto D, Chikamoto A, Baba H. The predictors and oncological outcomes of repeat surgery for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. *International journal of clinical oncology*. 2018 Oct 1;23(5):908-16.
4. Park J, Lee SD, Han SS, Kim SH, Park SJ, Oh JH, Joo J. Repeat hepatectomy for recurred colorectal liver metastasis: is it justified?. *Annals of surgical treatment and research*. 2019 Jul 1;97(1):7-14.
5. Butte JM, Gönen M, Allen PJ, Kingham TP, Sofocleous CT, DeMatteo RP, Fong Y, Kemeny NE, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Recurrence after partial hepatectomy for metastatic colorectal cancer: potentially curative role of salvage repeat resection. *Annals of surgical oncology*. 2015 Aug 1;22(8):2761-71.
6. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: an systemic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014 Sep 1;40(9):1036-48.
7. Hashimoto M, Kobayashi T, Ishiyama K, Ide K, Ohira M, Tahara H, Kuroda S, Hamaoka M, Iwako H, Okimoto M, Ohdan H. Efficacy of repeat hepatectomy for recurrence following curative hepatectomy for colorectal liver metastases: A Retrospective Cohort Study of 128 patients. *International Journal of Surgery*. 2016 Dec 1;36:96-103.
8. Yang KM, Park IJ, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Lim SB, Yu CS, Kim JC. Benefits of repeated resections for liver and lung metastases from colorectal cancer. *Asian Journal of Surgery*. 2020 Jan 1;43(1):102-9.
9. Imai K, Benitez CC, Allard MA, Vibert E, Cunha AS, Cherqui D, Castaing D, Bismuth H, Baba H, Adam R. Impact of surgical treatment for recurrence after 2-stage hepatectomy for colorectal liver metastases, on patient outcome. *Annals of surgery*. 2019 Feb 1;269(2):322-30.
10. Navarro-Freire F, Navarro-Sánchez P, Mirón-Pozo B, Delgado-Ureña MT, Jiménez-Ríos JA, García-López PA, Arcelus-Martínez JI. Recurrence of liver metastases from colorectal cancer and repeat liver resection. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015 Dec 1;12:732-9.
11. Yoshioka M, Taniai N, Kawano Y, Shimizu T, Kondo R, Kaneya Y, Yoshida H. Efficacy of laparoscopic repeat hepatectomy for recurrent liver cancer. *Journal of Nippon Medical School*. 2019:JNMS-2019\_86.

12. Noda T, Eguchi H, Wada H, Iwagami Y, Yamada D, Asaoka T, Gotoh K, Kawamoto K, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K. Short-term surgical outcomes of minimally invasive repeat hepatectomy for recurrent liver cancer. *Surgical endoscopy*. 2018 Jan 1;32(1):46-52.
13. Ali MA, Di Sandro S, Lauterio A, Concone G, Mangoni I, Ferla F, Rotiroti V, Cusumano C, Giacomoni A, De Carlis L. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases: is it worth the challenge?. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015 Dec 1;19(12):2192-8.
14. Saiura A, Yamamoto J, Koga R, Takahashi Y, Takahashi M, Inoue Y, Ono Y, Kokudo N. Favorable outcome after repeat resection for colorectal liver metastases. *Annals of surgical oncology*. 2014 Dec 1;21(13):4293-9.
15. Matsumoto T, Hasegawa S, Hida K, Kawada K, Sakai Y, Sugihara K. Role of Repeat Resection in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2019 May 1;62(5):561-7.
16. Dhar V, Thomas RM, Ahmad SA. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. In *Gastrointestinal Malignancies 2016* (pp. 203-220). Springer, Cham.
17. Lam VW, Pang T, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013 Jul 1;17(7):1312-21.
18. Kulik U, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. Repeat liver resection for colorectal metastases. *British Journal of Surgery*. 2013 Jun;100(7):926-32.
19. Nanji S, Tsang ME, Wei X, Booth CM. Outcomes after repeat hepatic resection for recurrent metastatic colorectal cancer: a population-based study. *The American Journal of Surgery*. 2017 Jun 1;213(6):1053-9.
20. van der Poel MJ, Barkhatov L, Fuks D, Berardi G, Cipriani F, Aljaioussi A, Lainas P, Dagher I, D'Hondt M, Rotellar F, Besselink MG. Multicentre propensity score-matched study of laparoscopic versus open repeat liver resection for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2019 May;106(6):783-9.
21. Lillemoe HA, Kawaguchi Y, Passot G, Karagkounis G, Simoneau E, You YQ, Mehran RJ, Chun YS, Tzeng CW, Aloia TA, Vauthey JN. Surgical resection for recurrence after two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases is feasible, is safe, and improves survival. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2019 Jan 15;23(1):84-92.
22. Oba M, Hasegawa K, Shindoh J, Yamashita S, Sakamoto Y, Makuuchi M, Kokudo N. Survival benefit of repeat resection of successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2016 Feb 1;159(2):632-40.
23. Neeff HP, Drognitz O, Holzner P, Klock A, Bronsert P, Hopt UT, Makowicz F. Outcome after repeat resection of liver metastases from colorectal cancer. *International journal of colorectal disease*. 2013 Aug 1;28(8):1135-41.
24. Noshier JL, Ahmed I, Patel AN, Gendel V, Murillo PG, Moss R, Jabbour SK. Non-operative therapies for colorectal liver metastases. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2015 Apr;6(2):224.
25. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Takayama Y, Onoe S. Postoperative complications following aggressive repeat hepatectomy for colorectal liver metastasis have adverse oncological outcomes. *Surgery today*. 2017 Jan 1;47(1):99-107.
26. UpToDate [homepage na internet]. Hepatic resection for colorectal cancer liver metastasis. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/hepatic-resection-for-colorectal-cancer-liver-metastasis?csi=2272029c-c1fb-4e21-b3f5-f461717d340d&source=contentShare>. (Acesso em: 03/08/2020).
27. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *Journal of clinical oncology*. 2009 Aug 1;27(22):3677.
28. Sharma S, Camci C, Jabbour N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update. *Journal of hepatobiliary-pancreatic surgery*. 2008 Nov 1;15(6):570-80.

29. Adam R, Delvart V, Pascal G, Voleanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of surgery*. 2004 Oct;240(4):644.
30. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. *Archives of surgery*. 2007 Jun 1;142(6):526-32.
31. Inoue Y, Fujii K, Kagota S, Tomioka A, Yamaguchi T, Ohama H, Hamamoto H, Ishii M, Osumi W, Tsuchimoto Y, Terazawa T. The Management of Recurrence within Six Months after Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Digestive surgery*. 2019 Oct 9:1-0.

# PERSISTÊNCIA DO CONDUTO ONFALOMESENTÉRICO

## *PATENT OMPHALOMESENTERIC DUCT*

Victoria G. C. Branco<sup>1</sup>✉; Carla E. C. de Sousa<sup>2</sup>; Flávio E. F. Morgado<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos <sup>2</sup> Orientadora, Médica do Hospital Federal da Lagoa e Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos <sup>3</sup> Co-orientador e Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

### Resumo

**Introdução:** A persistência do conduto onfalomesentérico (COM) decorre da não involução do ducto onfalomesentérico e resulta na fixação tubular persistente entre o íleo e a parede abdominal. A absorção incompleta do ducto onfalomesentérico resulta em anomalias comuns do trato gastrointestinal. O diagnóstico é feito através da canulação do orifício de drenagem com ou sem contraste. O tratamento é cirúrgico através da excisão do COM. **Objetivo:** Relatar um caso de persistência do conduto onfalomesentérico e diagnóstico diferencial com outras enfermidades mais prevalentes. **Métodos:** As informações contidas neste relato foram obtidas por meio de revisão do prontuário e registro fotográfico do paciente durante sua internação no Hospital Federal da Lagoa (HFL) e submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Unifeso. A revisão de literatura utilizou palavras chaves, como “omphalomesenteric duct”, as bases de dados PubMed e EBSCOhost, e livros. **Relato de caso:** Lactente com alteração da coloração e do aspecto do coto umbilical diagnosticado com omfalite na Unidade de Pronto Atendimento (UPA) e, posteriormente, encaminhado ao HFL onde foi feito o diagnóstico e tratamento de persistência do conduto onfalomesentérico (COM). **Conclusões:** Conclui-se que a persistência do COM é uma patologia rara e pouco conhecida. Deve ser considerada sempre que houver descarga umbilical persistente. O diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para evitar complicações como a sepse.

**Descritores:** conduto onfalomesentérico; descarga umbilical; ducto vitelino

### Abstract

**Background:** The persistent omphalomesenteric duct (OMD) results from incomplete regression of the omphalomesenteric duct leading to a persistent fixation between the ileum and the abdominal wall. The incomplete absorption of the OMD results in common abnormalities of the gastrointestinal tract. The diagnosis can be made by cannulating the straining lumen with or without injecting contrast. Persistent OMD requires surgical removal. **Objectives:** To report a case of persistent OMD and differential diagnosis with more prevalent diseases. **Methods:** The reported case was written based on the infant's medical records and photographs during his stay at the Hospital Federal da Lagoa (HFL) and submitted to the Research and Ethics Committee at UNIFESO. The review used keywords such as, “omphalomesenteric duct”, the databases used were PubMed and EBSCOhost and medical books. **Case report:** Infant with color alteration on the umbilical stump, diagnosed with omphalitis in the Unidade de Pronto Atendimento (UPA) and, later, directed to HFL, where he was diagnosed and treated for persistent OMD. **Conclusion:** The persistent OMD is a rare and little-known condition. It should always be considered when a persistent umbilical discharge is present. An early diagnosis and treatment are essential to avoid complications, such as sepsis.

**Keywords:** omphalomesenteric conduit; umbilical discharge; vitelline duct

## Introdução

A persistência do conduto onfalomesentérico (COM) decorre da não involução do ducto onfalomesentérico e resulta na fixação tubular persistente entre o íleo e a parede abdominal<sup>1</sup>. Sua incidência varia de 1 em 5000-8000<sup>2</sup>, cerca de 2% da população apresenta o ducto onfalomesentérico patente, com relação entre homem e mulher de 5-6:1<sup>3</sup> e representa 6% das malformações umbilicais<sup>4</sup>. Portanto, este relato é importante para que a classe médica tome conhecimento dessa rara patologia, mas que faz diagnóstico diferencial com importantes doenças do período neonatal, diminuindo, assim, os atrasos e/ou erros no diagnóstico, evitando a demora do tratamento que favorecem o aparecimento de complicações.

## Objetivo

Relatar um caso de persistência do conduto onfalomesentérico, patologia rara e de diagnóstico diferencial com outras enfermidades mais prevalentes.

## Métodos

As informações contidas neste relato foram obtidas por meio de revisão do prontuário e registro fotográfico do método diagnóstico e de tratamento, aos quais o paciente foi submetido durante a internação e a revisão de literatura.

O presente relato utilizou como método a seleção de um caso de persistência COM que ocorreu no Hospital Federal da Lagoa (HFL), na cidade do Rio de Janeiro. Assim, trata-se de um estudo observacional, narrativo e de braço único. Para a realização do estudo, obteve-se previamente à publicação a autorização do relato de caso por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), ambos submetidos ao Comitê

de Ética e Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Serra dos Órgãos, e do Termo de Anuência firmado pelo HFL. O projeto de pesquisa foi inserido na Plataforma Brasil, CAAE: 21672619.4.0000.5247.

Para a revisão de literatura, utilizaram-se as bases de dados PubMed e EBSCOhost, utilizando as palavras chaves "omphalomesenteric duct", "omphalitis", "vitelline duct", "umbilical granuloma" e "umbilical discharge", e livros de pediatria e cirurgia pediátrica.

## Relato de caso

Lactente jovem, de 1 mês e 19 dias, apresentava alteração da coloração e aspecto do coto umbilical desde o 5º dia de vida, tendo sido internado em Unidade de Pronto Atendimento (UPA) para tratamento de onfalite do 5º ao 10º dia de vida, recebendo alta com orientações, porém, segundo a mãe, o coto umbilical manteve o mesmo aspecto da admissão. Apresentou saída de secreção entérica pelo coto umbilical sendo levado novamente à UPA e internado, com diagnóstico de onfalite e iniciado o tratamento com ampicilina e gentamicina. Durante a internação, o paciente apresentou apnéia e cianose, tendo sido reanimado com retorno da frequência respiratória espontânea. Solicitada internação em centro de terapia intensiva pediátrica (CTIP).

À admissão no CTIP do Hospital Federal da Lagoa (HFL), foi identificado não se tratar de onfalite e sim de onfalocele. Ao exame de admissão, o lactente encontrava-se em regular estado geral, choroso, ativo e reativo, hipohidratado (+/4+), hipocorado (++/4+), anictérico, acianótico, afebril, boa perfusão capilar periférica, pulsos periféricos palpáveis com boa amplitude, estável hemodinamicamente, sem aminas e confortável em ar ambiente. Abdome globoso, depressível, indolor, com peristalse presente, sem massas



## Relato de Caso

palpáveis ou visceromegalias, onfalocele, sem sinais flogísticos e com saída de secreção entérica. Foram colhidos gasometria arterial e bioquímica, solicitada avaliação pela cirurgia pediátrica (CIPE), feita expansão volêmica e dieta zero.

À avaliação pela CIPE, observou-se a mucosa do coto umbilical protusa e um pequeno orifício com saída de secreção enteral e gás quando feita pressão manual no abdome e sem sinais flogísticos. A hipótese diagnóstica é de persistência do conduto onfalomesentérico (COM), sendo realizado um raio-x de abdome contrastado que corroborou com a hipótese diagnóstica. A CIPE solicitou ecocardiograma devido ao relato de apnéia, liberou dieta oral própria para a idade, orientou manter o curativo umbilical com gaze umedecida e programou o procedimento cirúrgico para a correção do defeito umbilical.

Figura 1 – Ectoscopia



Seta: Persistência do COM

Figura 2 – Fistulograma



Figura 2 – Raio X de abdome contrastado, (seta) cateter.

Assim, enquanto aguardava a cirurgia, foi feito 4 dias de oxacilina intravenosa, o paciente foi mantido em vigilância clínica rigorosa e em aleitamento materno complementado, até a noite anterior à cirurgia, quando ficou em dieta zero. O ecocardiograma revelou forame oval patente sem repercussão hemodinâmica e recomendou-se, apenas, reavaliação aos 3 meses de idade. Para a indução anestésica, foram prescritos gentamicina e metronidazol e solicitada a realização de punção venosa profunda à CIPE. O paciente foi submetido à laparotomia para ressecção de persistência do COM, através da incisão semilunar supra umbilical, seguida pela ligadura dos vasos do coto umbilical, liberação do COM da parede abdominal e tração da alça onde conduto estava localizado, seguida por ressecção do conduto na base da alça intestinal e rafia longitudinal em plano único da alça intestinal. Ainda no intraoperatório, foi feita revisão da hemostasia e manobra do borracheiro, sem extravasamento de secreção, com posterior fechamento da aponeurose e pele e curativo da ferida operatória. Não houve intercorrências durante o procedimento. A peça cirúrgica foi encaminhada para estudo anatomopatológico com resultado mostrando fragmento de tecido apresentando transição cutâneo-mucosa compatível com remanescente do COM.

Paciente apresentou boa evolução pós-operatória com abdome flácido, boa peristalse, melhora da dor à palpação profunda, não apresentou sinais de irritação peritoneal, ferida operatória de bom aspecto, sem saída de secreção e sem sinais flogísticos. No terceiro dia de pós operatório, necessitou de transfusão de uma bolsa de hemácias devido à hemoglobina de 6,7mg/dL. Por fim, após quatro dias de dieta zero, voltou ao aleitamento materno exclusivo de três em três horas por um dia evoluindo para dieta adequada para a idade. Fez 10 dias de oxacilina e recebeu alta para a enfermaria após 12 dias de internação no CTIP.

Figura 3 - Intraoperatório e Pós Operatório imediato



(A) seta – COM persistente (B); Após a ressecção do COM e rafia do íleo; e (C) Ferida operatória.

## Discussão

Durante a 5-6<sup>a</sup> semanas de gestação ocorre uma herniação fisiológica do intestino médio para o espaço peritoneal, no sentido anti-horário. Durante o retorno do intestino médio, o cordão umbilical se torna visível e é reorganizado. O ducto vitelino e os vasos<sup>5</sup> tornam-se um fino cordão fibroso<sup>6,7</sup>, que sofre involução<sup>5,7</sup> e, posteriormente é absorvido<sup>6,7</sup>, e ocorre a fusão de diversas camadas de mesenquima, que se transformam na geleia de Wharton, que posteriormente vira o cordão umbilical maduro<sup>5</sup>. Qualquer falha na rotação intestinal ou na obliteração do ducto intestinal resulta nas diversas anomalias congênitas do intestino médio, como a persistência do COM<sup>5</sup>. A irrigação arterial do COM se dá através da artéria vitelina remanescente, que é um ramo distal da artéria mesentérica superior<sup>8</sup>.

O caso relatado aborda a persistência completa do COM, cujo revestimento interno é de mucosa intestinal, que liga o íleo à cicatriz umbilical e corresponde à fístula onfalomesentérica<sup>9</sup>. A absorção incompleta do ducto onfalomesentérico resulta nas anomalias mais comuns do trato gastrointestinal<sup>10</sup>, como o divertículo de Meckel<sup>1,7</sup>, resultante da persistência da porção proximal do COM junto à alça intestinal, na borda antimesentérica<sup>9</sup>; a fístula onfalomesentérica<sup>1</sup>; o cisto onfalomesentérico<sup>1,7</sup> que resulta da obliteração distal e proximal do COM, com persistência apenas da sua porção medial<sup>9</sup>; entre outras.

Geralmente os remanescentes do COM são assintomáticos, mas podem tornar-se sintomáticos em qualquer idade<sup>10</sup> e seus principais sintomas são dor abdominal<sup>10,11</sup>, hemorragia intestinal, obstrução intestinal, descarga umbilical e hérnia umbilical<sup>10</sup>.

O caso em questão sugere a presença de persistência do COM devido à descarga umbilical feculenta e à saída de gás na expressão manual da região. Contudo, a secreção umbilical serosa, sero-purulenta ou biliosa também são sugestivas dessa patologia, que pode ou não ser acompanhada de onfalite<sup>12</sup>. Em alguns casos, a patologia pode se apresentar semelhante a um granuloma umbilical ou como um prolapso intestinal devido à intussuscepção<sup>12</sup>. Pólipos, geralmente, contêm pouca mucosa intestinal que, por vezes, está associada à mucosa gástrica e, em raros casos, está associada a tecido pancreático. Nesses casos, a descarga umbilical pode ser serosa, serosanguinolenta, mucosa ou purulenta<sup>13</sup>. A descarga umbilical persistente devido à persistência total do COM frequentemente causa escoriação periumbilical<sup>14</sup> determinando hiperemia da pele adjacente, com infecção secundária<sup>15</sup>, semelhante à onfalite<sup>4</sup>.

O diagnóstico é feito através da canulação do orifício central de drenagem<sup>4,12</sup> com uma sonda fina que progride facilmente até o íleo terminal podendo ser visualizado na radiografia simples de abdome<sup>4</sup>. A injeção de contraste<sup>4,12</sup> iodado<sup>15</sup> pelo trajeto fistuloso também é diagnóstica, pois mostra alças de íleo

## Relato de Caso

terminal<sup>4</sup>, assim como ocorreu com o paciente relatado.

A onfalite, ou sepse umbilical<sup>16,17</sup>, é comum em neonatos e lactentes e é a principal causa de descarga umbilical. Contudo, quando a descarga é persistente, devemos pensar em novas hipóteses diagnósticas como remanescentes do úraco, do saco vitelíneo, do granuloma umbilical e também, um processo infeccioso distal<sup>16</sup>. A maior parte dos casos de onfalite resulta de cuidados precários com o cordão umbilical, pois o tecido desvitalizado do coto umbilical torna-se um bom meio de cultura bacteriana, especialmente quando a área é mantida úmida ou se substâncias contaminadas são aplicadas<sup>17</sup>. A bactéria mais frequentemente encontrada é o *Staphylococcus aureus*<sup>18,19</sup> logo após o nascimento devido à proximidade com a pele<sup>18</sup>.

Além disso, o granuloma umbilical também deve ser aventado como hipótese diagnóstica, uma vez que ocorre descarga e edema umbilical. Ao exame físico, encontramos uma lesão rosa-avermelhada<sup>20,21</sup> no centro do umbigo, de textura amolecida<sup>20</sup> ou aveludada<sup>21</sup>, friável ou não, pediculado ou sésil<sup>20</sup> e, no geral, pequena 1-10 centímetros de tamanho. A descarga umbilical pode ser rosada/amarelada, geralmente, sem cheiro e seu conteúdo é um exsudato fibrinoso. Um dado fundamental coletado durante a anamnese é o aparecimento da lesão após a queda do coto umbilical<sup>20</sup>. Na histopatologia, os granulomas umbilicais são compostos por fibroblastos, inúmeros pequenos vasos sanguíneos, células

endoteliais e inflamatórias em um estroma edematoso<sup>20</sup>.

O diagnóstico de onfalocele durante a avaliação do lactente foi incorreto, pois esta patologia não cursa com descarga umbilical, principal queixa materna durante o segundo atendimento na UPA. Essa patologia decorre da falha da migração do intestino para a cavidade abdominal na 12<sup>a</sup> semana de gestação<sup>22</sup>, resultando em um defeito na parede anterior do abdome<sup>23</sup>, com encapsulamento pelo peritônio parietal e herniação do conteúdo abdominal<sup>23</sup>, no geral, no centro do abdome<sup>24</sup>. O diagnóstico pós-natal é feito durante o exame físico do recém-nascido, durante o qual se identifica uma massa no centro do abdome anterior, localizada na inserção do cordão umbilical e coberta por uma membrana<sup>22</sup>.

O tratamento da persistência do conduto onfalomesentérico é cirúrgico por meio de cirurgia aberta ou laparoscópica<sup>25</sup>. Existem basicamente três técnicas cirúrgicas na cirurgia aberta para a incisão da pele, na primeira é feita uma incisão circular ao redor do umbigo, com sua excisão e posterior umbilicoplastia; na segunda, a incisão é semicircular e infraumbilical, sem a excisão do umbigo e sem posterior umbilicoplastia; e a terceira incisão é circular ao redor do umbigo e sem umbilicoplastia<sup>26</sup>. A técnica operatória pode ser por meio da ressecção em cunha ou da ressecção de segmento, como em nosso relato. Na ressecção em cunha, pode haver remanescentes de mucosa ectópica no íleo, sendo preferível a ressecção segmentar<sup>27</sup>.

Tabela 1 - Diagnósticos diferenciais

Patologia	Achado Clínico	Causa	Tratamento
<b>Onfalite</b>	Umbigo eritematoso e edemaciado Secreção seropurulenta <sup>28</sup>	Inflamação da região umbilical acompanhada de secreção mucosa, mucopurulenta ou purulenta <sup>4</sup> . Infecção: <i>Staphylococcus</i> <sup>7,28,29</sup> , <i>E. Coli</i> , <i>Streptococcus</i> <sup>28,29</sup> e anaeróbios <sup>29</sup>	Limpeza local <sup>4</sup> Antibiótico de amplo espectro sistêmico <sup>29</sup>

Patologia	Achado Clínico	Causa	Tratamento
<b>Granuloma Umbilical</b>	Massa de granulação vermelho-cereja <sup>28</sup> Pequenos (<1cm) Consistência úmida <sup>29</sup> ou aveludada <sup>21</sup> Secreção serosa <sup>21</sup> , seropurulenta <sup>28</sup> ou exsudato fibrinoso <sup>29</sup>	Resulta da persistência e hipertrofia do tecido de granulação presente na base do umbigo após a queda do coto umbilical <sup>29</sup>	Nitrato de Prata <sup>16</sup>
<b>Remanescente do Úraco</b>	Secreção de urina pelo umbigo <sup>28</sup> Massa ou abscesso na linha média no ou abaixo do umbigo <sup>28</sup>	Remanescente do alantoide <sup>29</sup> . Comunicação persistente com o úraco e a bexiga <sup>28</sup>	Cirúrgico <sup>28</sup>

### Considerações Finais

Conclui-se que a persistência do COM é uma patologia rara e pouco conhecida. Deve ser considerada sempre que houver descarga umbilical persistente. O diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para evitar complicações como a sepse. O caso relatado é um exemplo de diagnóstico tardio, porém com desfecho favorável, devido à rápida correção no diagnóstico feito pela CIPE.

### Referências

- Hartman GE, Boyajian MJ, Choi SS, Powell DM, Newman KD, Eichelberger MR. Assistência Cirúrgica dos Distúrbios que se Apresentam no Período Neonatal. In: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MK. Avery Neonatologia. Fisiopatologia e Tratamento do Recém-Nascido. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2007. p. 1009-38.
- Walia DS, Singla A, Singla D, Kaur R. Patent Vitellointestinal Duct with Patent Urachus Presenting as Umbilical Discharge. J Clin Diag Res. 2017;11(3):PD01
- Taranath A, Lam A. Ultrasonographic Demonstration of a Type I Omphalomesenteric Duct Remnant. Acta Radiol. 2006; 47:100-2.
- Mastroti RA, Chiara NV. Clínica Cirúrgica e Urológica em Pediatria Diagnóstico e Conduta. Piracicaba, SP: Robe Editorial;1997. 88-9.

- Akhtar A, Atul JW, Jitoko C. Vitello-Intestinal duct Fistula - a rare presentation of a patent Vitello-intestinal duct: A case report. PHD. 2011;16(2):67-9.

- Markogiannakis H, Theodorou D, Toutouzas KG, Drimousis P, Panoussopoulos SG, Katsaragakis S. Persistent omphalomesenteric duct causing small bowel obstruction in an adult. World J Gastroenterol. 2007 April; 12(15):2258-60.

- Bagade S, Khanna G. Imaging of Omphalomesenteric Duct Remnants and Related Pathologies in Children. Curr Probl Diagn Radiol 44. 2015; 246-55.

- Konvolinka CW. Patent Omphalomesenteric duct. Surgery. 2002.131:689-90.

- Maksoud JG. Cirurgia Pediátrica. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter. 2002.

- Bertozzi M, et al. Ultrasonographic diagnosis and minimally invasive treatment of a patent urachus associates with a patent omphalomesenteric duct in a newborn. Medicine. 2017; 96:30.

- Periquito IR, Marques T, Lima S, Ferreira M. Patent omphalomesenteric duct: sectioning the unexpected. BMJ Case Rep. 2014.

- Ankola PA, Pradhan G. Radiology Casebook: Patent Omphalomesenteric Duct. J Perinatol. 2000;3:196-7

- Silva WDDD, Samarashinghe MC, Dias MNJR, Perera CS. Ectopic gastric and pancreatic tissue: a rare cause of umbilical

- discharge. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2010;30,73-5.
14. Wong KKY, Tam PKH. Omphalomesenteric Duct Remnants. In: Puri P, Höllwarth ME. *Pediatric Surgery*. New York:Springer Surgery Atlas Series;2006.
15. Trigueiro W. Complicações Cirúrgicas do Divertículo de Meckel e de Outros Remanescentes Vitelínicos. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. *Tratado de Pediatria*. 4ed. Barueri, SP: Manole;2017. p.2133-6
16. Mshelbwala PM, Sabiu L, Chirdan LB, Ameh EA, Nmadu PT. Persistent umbilical discharge in infants and children. *Ann Trop Paediatr*. 2006; 26:133-5.
17. Ameh EA, Nmadu PT. Major complications of omphalitis in neonates and infants. *Pediatr Surg Int*. 2002 June; 18:413-6.
18. Hegazy AA. Anatomy and embryology of umbilicus in newborns: a review and clinical correlations. *Front Med*. 2016; 10(3):271-7
19. Stewart D, Benitz W, AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Umbilical Cord Care in the Newborn Infant. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20162149
20. Karagüzel G, Aldemir H. Umbilical Granuloma: Modern Understanding of Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Pediatr Neonatal Care*. 2016;4(3):00136.
21. Brady M, Conway AB, Zaenglein AL, Helm KF. Umbilical Granuloma in a 2-Month-Old Patient: Histopathology of a Common Clinical Entity. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:133-4
22. Zahouani T, Mendez MD. Omphalocele. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519010/>>. Acesso em: 25 de setembro de 2019.
23. Matos APP, Duarte LB, Castro PT, Daltro P, Júnior HW, Júnior EA. Avaliação do abdome fetal por ressonância magnética. Parte 2: malformações da parede abdominal e tumores. *Radiol Bras*. 2018 Mai/Jun; 51(3):187-92.
24. Gonzalez KW, Chandler NM. Ruptured omphalocele: Diagnosis and management. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2019; 28:101-5.
25. Yilmaz Y, Demirel G, Ulu HÖ. SUCESSFUL MANAGEMENT OF AN OMPHALOMESENTERIC FISTULE IN NEWBORN PERIODO. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*. 2011; 19:4, 181-3.
26. Giacalone G, Vanrykel JP, Belva F, Aelvoet C, De Weer F, Van Eldere S. Surgical Treatment of Patent Omphalomesenteric Duct Presenting as Faecal Umbilical Discharge. *Acta chirurgica Belgica*. 2004;104.211-3.
27. Kadian YS, Verma A, Rattan KN, Kajal P. Vitellointestinal Duct Anomalies in Infancy. *Journal of Neonatal Surgery*. 2016; 5(3):30.
28. Jones PG, Woodward AA. Clínica Cirúrgica em Pediatria Diagnóstico e Tratamento. 3 ed. Revinter;1993. p. 227- 9.
29. Ledbetter DJ, Chabra S, Javid PJ. Abdominal Wall Defects. In: Gleason CA, Juul SE. *Avery's Diseases of the Newborn*. 10a ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p.1068-78.

# PRÉ-ECLÂMPسيا E O FUTURO CARDIOVASCULAR DA PACIENTE

## *PRE-ECLAMPSY AND THE PATIENT'S CARDIOVASCULAR FUTURE*

Georgia N. B. de A. Justino<sup>1</sup>; Marcus Jose do A. Vasconcellos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aluna de Graduação em Medicina da UNIFESO., <sup>2</sup>Professor Titular em Medicina da UNIFESO

### Resumo

**Introdução:** a alta mortalidade relacionada com a pré-eclâmpsia pode ser somada com a letalidade relacionada com as doenças cardiovasculares após a terceira década da vida, quando avaliamos a sobrevivência de uma mulher. Assim como o diabetes gestacional é um marcador para o aparecimento do diabetes mellitus no futuro de uma mulher, acredita-se que a pré-eclâmpsia possa desempenhar o mesmo papel em relação às complicações cardiovasculares nas mulheres que a experimentaram em uma ou mais gestações. Esta afirmação, inicialmente observacional e empírica, hoje tem consistência após vários estudos desenvolvidos. **Objetivo:** fazer uma revisão bibliográfica para confirmar a hipótese proposta, lançando mão de estudos retrospectivos de qualidade científica. **Métodos:** revisão de literatura nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, usando descritores relacionados com pré-eclâmpsia e complicações cardiovasculares nas suas mais diversas formas clínicas nas mulheres. **Resultados:** Após revisão da literatura, observou-se que mais de 90% dos artigos concordava com a correlação, e deixaram claro que o número de gestações com a pré-eclâmpsia aumentava significativamente o risco das complicações cardiovasculares. Os artigos deixaram claro que as complicações não eram imediatas, mas, em média, 10 anos após o parto índice. **Conclusões:** a correlação, apesar de não estar ainda bem explicada, existe e impôs como conduta de saúde pública que as pacientes que cursaram com a pré-eclâmpsia devam ser acompanhadas rigorosamente durante o resto de suas vidas em seu aparelho cardiovascular.

**Descritores:** Pré-eclâmpsia; Doenças Cardiovasculares; Sistema Cardiovascular; Saúde Pública

### Abstract

**Background:** The high mortality inherent in preeclampsia can be added to cardiovascular disease-related lethality after the third decade of life when we assess a woman's survival. Just as gestational diabetes is a marker for the onset of diabetes mellitus in a woman's future, it is believed that preeclampsia may play the same role in relation to cardiovascular complications in women who have experienced it in one or more pregnancies. This statement, initially observational and empirical, today has consistency after several studies. **Objectives:** To make a literature review to confirm the proposed hypothesis, using retrospective studies of scientific quality. **Methods:** literature review in Portuguese, English, and Spanish, using descriptors related to preeclampsia and cardiovascular complications in their most diverse clinical forms in women. **Results:** After reviewing the literature, it was observed that more than 90% of the articles agreed with the correlation and made it clear that the number of pregnancies with preeclampsia significantly increased the risk of cardiovascular complications. The articles made it clear that complications were not immediate, but on average 10 years after the index delivery. **Conclusions:** The correlation, although not yet well explained, exists, and has imposed as a public health conduct that

patients who had preeclampsia should be followed closely during the rest of their lives in their cardiovascular system.

**Keywords:** Pre-eclampsia; Cardiovascular Diseases; Cardiovascular System; Public Health

## Introdução

Está bem estabelecido que mulheres com histórico de pré-eclâmpsia correm um risco aumentado de futuras morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. A pré-eclâmpsia é definida como hipertensão (140/90 mmHg) com proteinúria (> 0,3 g / 24 h) ocorrendo na segunda metade da gravidez. Apesar das abundantes evidências sobre o aumento dos riscos de doenças cardiovasculares nessas mulheres mais tarde na vida, os dados de acompanhamento ainda são relativamente escassos e ainda não está definido se são necessárias medidas preventivas<sup>1</sup>.

Nos Estados Unidos, a doença arterial coronariana (incluindo angina de peito ou infarto do miocárdio) afeta 6,1% de todas as mulheres acima de 20 anos e 20,8% de mulheres com mais de 75 anos de idade. De uma perspectiva mais ampla, doença cardiovascular (DCV), incluindo doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e outras manifestações é a principal causa de morte entre mulheres representando 51,7% de todas as mortes. Hipertensão (definida como uma pressão arterial sistólica > 140 mm Hg, pressão arterial diastólica > 90 mm Hg) afeta 32,7% das mulheres de todas as idades, com prevalência aumentando ao longo da vida, 6,8% entre as mulheres de 20 a 34 anos e até 78,5% de mulheres acima de 75 anos<sup>2</sup>.

Outra informação sobre estes dados vem de Herrera-Garcia & Contag<sup>3</sup>, que afirmam que a frequência de hipertensos aumenta com a idade, com prevalência de 10% entre 18 e 45 anos, 40% entre 45 e 65 anos e mais de 70% após os 65 anos. Aproximadamente 800.000 pessoas sofrem um derrame todos os anos nos Estados Unidos, sendo a principal causa de incapacidade a longo prazo. A doença arterial coronariana e o infarto do miocárdio são muito prevalentes e principal causa de morte para

mulheres, afetando mais de 700.000 pessoas a cada ano<sup>3</sup>.

As mulheres representaram mais da metade das mortes por doenças cardiovasculares. Nas últimas três décadas, tornou-se cada vez mais real que existem diferenças significativas de sexo, na fisiopatologia, apresentação clínica e resposta ao tratamento de doenças cardiovasculares. Essas diferenças obrigam uma necessidade de estudar fatores de risco cardiovasculares específicos para o sexo, tais como variações hormonais ao longo da vida útil e relações com distúrbios na gravidez<sup>4</sup>.

A hipertensão que ocorre durante a gravidez é um fator de risco importante para doença cardiovascular em mulheres, e afetam até 10% das gestações em todo o mundo. As formas de apresentação são classificados em quatro tipos: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia (PE) sobreposta e hipertensão gestacional<sup>4</sup>.

A associação entre PE e doenças cardiovasculares há muito tempo tem sido reconhecida através de observações empíricas. Em 1927, Corwin e Herrick relataram uma associação entre "toxemia hipertensiva da gravidez" e doença cardiovascular crônica em uma coorte de 165 mulheres<sup>5</sup>.

A pré-eclâmpsia é a forma multissistêmica que ocorre após 20 semanas de gestação, caracterizada por hipertensão, disfunção endotelial e danos a órgãos alvo. Pode incluir disfunção renal (por exemplo, proteinúria), disfunção hepática, manifestações hematológicas (por exemplo, trombocitopenia) e disfunção cerebral que pode levar a convulsões (eclâmpsia), entre outros. A incidência de PE nos países em desenvolvimento é de cerca de 3,4%, e em países desenvolvidos, 0,4 - 2,8%, sendo que as taxas nos Estados Unidos da América

aumentam constantemente nas últimas três décadas . Foi proposto que esses distúrbios podem simplesmente representar um "teste de estresse", no qual as mulheres que desenvolvem PE são predispostas ao desenvolvimento de futuras doenças cardiovasculares. No entanto, estão surgindo evidências de que o estresse pode não explicar completamente essas associações<sup>6</sup>.

Scantlebury & Sharonne <sup>7</sup> propuseram uma série de possíveis caminhos entre PE e futuras doenças cardiovasculares, mas este tema será abordado no capítulo da discussão deste trabalho. A patogênese da pré-eclâmpsia é complexa e incompleta, mas no entanto, temas comuns no elenco de fatores de risco emergem de múltiplos estudos epidemiológicos. Em um estudo de Suécia, o odds ratio (OR) para PE em pacientes que tinham histórico de diabetes mellitus tipo 1 ou diabetes gestacional foram 5,2 e 3,1, respectivamente. Massa corporal pré-gravidez (IMC) está fortemente associado à pressão arterial em todos os trimestres, sendo um forte fator de risco para todos os tipos de distúrbios hipertensivos da gravidez.

O artigo de Scantlebury & Sharonne <sup>7</sup> é muito elucidativo para explicar os mecanismos envolvidos na correlação entre a PE e o futuro cardiovascular na mulher. Os autores relacionam as complicações cardiovasculares com: fatores de risco subjacentes à PE; disfunção endotelial persistente; estrutura e função miocárdica alterada; aumento do risco de síndrome metabólica; alterações renais.

Com a finalidade de justificar mais ainda a hipótese deste trabalho, existe o ensaio de Davis et al. <sup>5</sup>, intitulado Estudo de Coorte de Nascimento de Helsinque, que observou que as crianças nascidas após gestações pré-eclampticas tiveram quase o dobro do risco de derrame em seus 75 anos de idade (HR: 1,9; IC95%: 1,2 a 3,0; p = 0,01). Isto é a constatação de que adaptações metabólicas fetais podem se manifestar como DCV na vida adulta. Foi sugerido que a gravidez deve ser vista como uma falha no teste de estresse, e as mulheres que

desenvolvem PE têm uma síndrome metabólica mais tarde na vida.

## Objetivos

Confirmar a possível correlação entre a pré-eclâmpsia/eclâmpsia e um futuro cardiovascular ominoso para as mulheres que cursaram com aquela complicação obstétrica.

Propor, caso a correlação se confirme, um controle rigoroso cardiovascular para estas pacientes no decorrer de suas vidas.

## Métodos

A proposta deste trabalho utilizou como metodologia uma revisão da bibliografia sobre uma possível correlação entre pré-eclâmpsia e futuro cardiovascular. Os descritores utilizados foram pré-eclâmpsia, sistema cardiovascular, doença cardiovascular e saúde pública. Utilizou as principais fontes de pesquisa em medicina (PubMed, Bireme, Periódicos CAPES, Lilacs) nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, limitando a busca nos dez últimos de publicação.

## Resultados

Vários estudos demonstraram que pacientes com PE correm maior risco de desenvolver DCV mais tarde vida. A coorte do estudo CHAMPS incluiu 1,03 milhão de mulheres, nenhuma com DCV antes da primeira gravidez. Observaram que os acometimentos das pacientes que foram internadas para revascularização da artéria coronária, cerebrovascular ou doença arterial periférica, pelo menos 90 dias após o parto, foram duas vezes mais comuns nas pacientes que tiveram PE do que nas que cursaram com gestação normal (risco relativo = 2,0)<sup>2</sup>.

Uma coorte em população taiwanesa apresentou um risco aumentado de eventos cardiovasculares ( infarto do miocárdio, choque cardíaco, disritmia maligna, acidente vascular cerebral ou qualquer outra condição necessitando de intervenção cardíaca percutânea, artéria coronária bypass,



desfibrilador cardíaco implantável ou trombólise) três anos após uma gravidez pré-eclâmptica (risco relativo = 12,6; 95% IC: 2,4 a 66,3)<sup>8</sup>.

Outro estudo demonstrou aumento das taxas de eventos cardiovasculares (internações por infarto agudo do miocárdio, AVC agudo ou revascularização da artéria coronária) entre mulheres com história de pré-eclâmpsia (risco relativo = 2,2; IC95%: 1,3 a 3,6), mas também um aumento de acidentes tromboembólicos nestas pacientes (risco relativo = 2,3; IC95%: 1,3 a 4,2). Este trabalho partiu de uma coorte de 7,8 anos de seguimento<sup>9</sup>.

Smith et al. acompanharam mais de 120 000 pacientes com PE a longo prazo com a finalidade de determinar o risco futuro de DCV e demonstrar aumento das taxas de hospitalização e morte por doença isquêmica do coração (DIC). Os resultados mostraram uma razão de risco de 2,24 (IC95%: 1,42 a 3,53) e infarto do miocárdio (razão de risco: 2,0; IC95%: 1,5 a 2,5) durante 15 a 19 anos de acompanhamento<sup>10</sup>.

Além disso, um estudo de coorte de base populacional na Noruega demonstrou que após a PE e parto prematuro, com seguimento de 25 anos, houve taxa de morte materna elevada devido a DCV, doença da circulação pulmonar ou doença que afete a coração (risco relativo = 8,12; IC95%: 4,31 a 15,33)<sup>11</sup>.

Um estudo californiano, com acompanhamento de 37 anos, demonstrou aumento da morte relacionada a DCV após pré-eclâmpsia (risco relativo = 2,14; IC95%: 1,29 a 3,57), com um aumento significativo adicional neste risco se PE ocorreu antes de 34 semanas gestação (risco relativo = 9,54; IC 95%: 4,5 a 20,26)<sup>12</sup>.

Nesta mesma linha de pesquisa tem o trabalho de Drost et al<sup>13</sup> que em coorte com mulheres com PE (PREVFEM), composta por 339 mulheres com histórico de PE precoce (antes de 32 semanas de gravidez), identificou a hipertensão como a doença cardiovascular mais importante em uma triagem 10 anos pós-parto<sup>13</sup>.

Recentemente, uma grande meta-análise de 43 estudos demonstrou que as mulheres com uma história de PE/E apresentaram um risco aumentado de DCV (risco relativo = 2,28; IC95%: 1,87 a 2,78), doença cerebrovascular (risco relativo = 1,76; IC 95%: 1,43 a 2,21) hipertensão arterial sistêmica (risco relativo = 3,13; IC95%: 2,51 a 3,89)<sup>2</sup>.

Em suas recomendações mais recentes, as diretrizes dos EUA e da Europa agora incluem declarações sobre avaliação de risco cardiovascular em mulheres com histórico de PE. A diretriz da American Heart Association (AHA) de 2011 sobre prevenção de DCV em mulheres, recomenda obter uma história obstétrica detalhada quando uma mulher se apresenta pela primeira vez e recomenda monitorar e controlar os fatores de risco de DCV nas mulheres após uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia. Em continuidade, a diretriz da AHA de 2014 sobre acidente vascular cerebral, também aponta para o papel da PE como um identificador potencial de risco de acidente vascular cerebral. Mais recentemente, em uma orientação multidisciplinar da Holanda, sugere protocolos de avaliação de risco de DCV e medição da pressão arterial em intervalos regulares após o parto<sup>14</sup>.

Em uma recente metanálise de Hermes et al.<sup>15</sup>, vários fatores de risco tradicionais para DCV (glicose, insulina, triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL) níveis de colesterol e homocisteína) foram associados com PE prévia em comparação com mulheres da mesma idade com histórico de gravidez não complicada.

Além disso, descobriram que não é incomum encontrar a presença de uma combinação de múltiplos fatores de risco entre mulheres com histórico de PE de início precoce na primeira gestação, em 20% das mulheres com 3 ou mais fatores de risco principais. Como a pré-eclâmpsia e as DCV compartilham de vias fisiopatológicas comuns, os biomarcadores utilizados na previsão de PE podem ser útil na

previsão de DCV mais tarde na vida da mulher<sup>15</sup>.

As novidades com biomarcadores cardiovasculares incluem sua associação à disfunção endotelial e inflamação através da molécula de adesão (ICAM), da molécula de adesão celular (VCAM), da proteína C reativa (PCR), da interleucina-6 (IL-6), da interleucina-10 (IL-10), da homocisteína, do fator de von Willibrand, do fibrinogênio, da fibronectina, do dímero D, do inibidor-1 do ativador do plasminogênio, do plasminogênio do tecido ativador, da endotelina, do fator de crescimento endotelial vascular, da tirosina quinase-1 solúvel e do fator de necrose tumoral alfa. Vários destes marcadores demonstraram estar elevados até 20 anos após a gravidez e podem estar envolvidos na patogênese da PE e da aterosclerose, embora os dados sejam um tanto conflitantes e heterogêneos<sup>15</sup>.

Alguns ensaios foram mais específicos como o de White et al.<sup>16</sup> que agruparam mulheres sem eventos cardiovasculares prévios (40 com e 40 sem histórico de PE, pareadas por paridade e idade no momento do parto) foram recrutadas em coorte populacional de mulheres que tiveram parto entre 1976 e 1982. Uma tomografia computadorizada foi realizada para investigar a presença de calcificação da artéria coronária. Todos os históricos e covariáveis de gravidez foram confirmados pela revisão dos prontuários. As variáveis clínicas atuais foram avaliadas no momento da imagem.

Os resultados mostraram que a idade média (desvio padrão) na imagem foi de 59,5 ( $\pm$  4,6) anos. A pressão arterial sistólica e diastólica, hiperlipidemia e o status atual do diabetes não diferiram entre as mulheres com e sem histórico de PE<sup>16</sup>.

No entanto, as frequências de um diagnóstico clínico atual de hipertensão (60% vs. 20%,  $p < 0,001$ ) e maior índice de massa corporal em kg / m<sup>2</sup> [29,8 (25,9, 33,7) vs. 25,3 (23,1, 32,0), foram maiores nas mulheres com histórico de PE em comparação com as que não tinham. Comparado às mulheres sem PE, a chance de ter mais calcificação da artéria

coronária foi 3,54 (1,39 - 9,02) vezes maior em mulheres com PE prévia sem ajuste e 2,61 (0,95 - 7,14) vezes após o ajuste para a hipertensão atual<sup>16</sup>.

A conclusão do ensaio foi que uma história de PE está associada a um risco aumentado de calcificação da artéria coronária mais de 30 anos após a gravidez afetada. Um histórico de pré-eclâmpsia deve ser considerado na avaliação de risco ao iniciar estratégias de prevenção primária para reduzir doenças cardiovasculares em mulheres. Entre as mulheres com histórico de PE, a presença de calcificações nas artérias coronárias pode ser capaz de identificar aquelas com risco cardiovascular particularmente alto e deve ser objeto de estudos futuros<sup>16</sup>.

No continente europeu também surgiram observações importantes como a de Alvarez-Alvarez et al.<sup>17</sup>, que reforçaram a certeza que a PE produz óbitos materno e fetal, mas que também é responsável pelo início de alterações vasculares e metabólicas futuras.

A observação relacionou um risco 2,3 vezes maior na hipertensão crônica futura, como também observou a probabilidade de diabetes tipo 2 se multiplicar por um fator de 1,8. As mulheres com história prévia de PE/E são duas vezes mais suscetíveis a ictus e maior frequência de arritmias, hospitalização por insuficiência cardíaca e um aumento de 10 vezes para insuficiência renal crônica. O período posterior ao parto é uma grande oportunidade para intervir sobre estilos de vida, saúde, fazer diagnóstico de hipertensão crônica e de diabetes clínica e facilitar tratamentos médicos para prevenção de complicações cardiovasculares<sup>17</sup>.

O trabalho de Leslie et al.<sup>18</sup> publicado em 2016, parece definitivo para reforçar a relação PE e futuro cardiovascular. Foi realizada uma pesquisa em banco de dados examinando os efeitos a longo prazo da PE.

Três revisões sistemáticas com meta-análise qualificada foram encontradas, representando 48 estudos em 20 países com inclusão de um total de 3.598.601 mulheres. A

PE foi associada a um risco três vezes maior de desenvolver hipertensão crônica. Comparado com mulheres normotensas, aquelas com pré-eclâmpsia experimentaram o dobro do risco de DCV ou mortalidade relacionada a DCV<sup>18</sup>.

A PE também foi associada a aproximadamente o dobro de risco de acidente vascular cerebral fatal ou não fatal. Não se deve esquecer que o inverso é verdadeiro: mulheres com fatores de risco cardíaco podem ter uma chance maior de desenvolver PE e são submetidas a métodos profiláticos como cálcio e aspirina em baixas doses<sup>18</sup>.

Interessante o artigo de Auger et al.<sup>19</sup> que serviu para reforçar mais ainda a relação direta entre PE e futuro cardiovascular ominoso. Os autores procuraram confirmar a associação entre PE recorrente e complicações cardiovasculares a longo prazo. O estudo identificou as doenças cardiovasculares até 25 anos após a gravidez para todas mulheres que deram à luz entre 1989 e 2013 em Quebec, Canadá.

As pacientes constituíram 3 grupos: mulheres sem PE, mulheres com uma PE e mulheres com mais de uma PE. Estes três grupos somaram mais de 1 100 000 pacientes registradas. Os resultados mostraram que mulheres com PE recorrente tiveram maior incidência de hospitalização cardiovascular (281,4 por 1000) do que as mulheres com uma gestação com PE (167,7 por 1000) ou nenhuma pré-eclâmpsia (72,6 por 1000). O tempo médio entre o parto e a hospitalização cardiovascular foi de 10,5 anos para grupo recorrente, 11,6 anos para não recorrente e 12,7 anos para sem pré-eclâmpsia, firmando uma diferença de 17,3% para recorrentes e 8,7% para não recorrente em relação à ausência de pré-eclâmpsia<sup>19</sup>.

Comparado-se o grupo sem PE, com o de PE recorrente apareceu um risco associado 2 vezes maior para doença cardíaca (IC95% 1,69 a 2,29) e 3 vezes o risco de doença cerebrovascular (IC95% 2,25 a 4,05). Os autores reforçam fortemente o rastreamento

cardiovascular mais precoce em mulheres com recorrência da PE<sup>19</sup>.

O artigo de Brouwers et al.<sup>20</sup> reforça as conclusões do artigo anterior. Estes autores partiram do princípio que em 15% das mulheres, a PE ocorre novamente na gravidez seguinte, e avaliaram todas as evidências sobre o risco futuro de desenvolver hipertensão e DCV após várias gestações complicadas pela pré-eclâmpsia em comparação com a pré-eclâmpsia em uma única gravidez seguida pela gravidez subsequente normal.

Artigos foram retirados dos sistemas de pesquisa Embase e Medline até junho de 2017, com os seguintes critérios de seleção: todos os estudos relevantes sobre o risco de desenvolver hipertensão, aterosclerose, cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral, tromboembolismo, insuficiência cardíaca ou hospitalização geral e mortalidade por DCV. Mulheres com histórico de PE durante a gravidez, apresentam um risco duas a cinco vezes maior de doenças cardiovasculares. Vinte e dois estudos foram incluídos na revisão<sup>20</sup>.

Os principais resultados foram que a PE recorrente foi consistentemente associada a um aumento da taxa de risco de hipertensão no decorrer da vida da mulher (RR 2,3; IC 95%, 1,9-2,9), doença cardíaca isquêmica (RR 2,4; IC 95%, 2,2-2,7), insuficiência cardíaca (RR 2,9; IC 95%, 2,3-3,7), acidente vascular cerebral (RR 1,7; IC 95%, 1,2-2,6) e hospitalização por DCV (RR 1,6; IC 95%, 1,3-1,9), quando comparada com mulheres com gestações subsequentes sem complicações<sup>20</sup>. Portanto este ensaio está de acordo com o anterior.

A meta-análise mais recente é a de Wu et al.<sup>21</sup> que estudou o risco futuro de insuficiência cardíaca, doença coronariana, morte por causa de coronariopatia ou doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e morte por acidente vascular cerebral após uma gestação com PE.

Vinte e dois estudos foram identificados com mais de 6,4 milhões de mulheres, incluindo mais de 258 000 mulheres com PE. A análise demonstrou que a PE era independentemente associada a um risco aumentado de

insuficiência cardíaca futura (razão de risco [RR], 4,19; intervalo de confiança de 95%, doença cardíaca coronária (RR, 2,50; IC95%, 1,43-4,37), morte por doença cardiovascular (RR, 2,21; 95% IC, 1,83-2,66) e acidente vascular cerebral (RR, 1,81; IC 95%, 1,29-2,55)<sup>21</sup>.

As análises de sensibilidade mostraram que a PE continuou a estar associado a um risco aumentado de doença cardíaca coronária futura, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral após o ajuste para a idade (RR, 3,89; IC95%, 1,83-8,26), índice de massa corporal (RR, 3,16; IC95%, 1,41-7,07) e diabetes mellitus (RR, 4,19; IC95%, 2,09-8,38)<sup>21</sup>.

A pré-eclâmpsia está associada a um aumento de 4 vezes na futura insuficiência cardíaca incidente e a um risco 2 vezes maior em doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral e morte por causa coronária ou doença cardiovascular. A conclusão destaca importância do monitoramento, ao longo da vida, dos fatores de risco cardiovasculares em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia<sup>21</sup>.

## Discussão

Quando se discute as causalidades para uma relação entre PE e futuro cardiovascular patológico, alguns estudos sugerem que a aterosclerose aguda e as alterações das células endoteliais na PE induzem alterações vasculares permanentes que aumentam o risco de DCV mais tarde na vida. Em outros trabalhos, aparece uma deficiência de magnésio (Mg) como principal ligação entre o presente e o futuro da mulher. A homeostase do magnésio é determinada pela ingestão através de comida e água e pela excreção urinária. Uma dieta pobre em vegetais e frutas pode levar a uma deficiência do íon. Uma dieta rica em proteínas aumentará a excreção de ácidos na urina e diminui a reabsorção normal de magnésio nos rins<sup>22</sup>.

Um relatório dos EUA revisou seis estudos em que a ingestão de Mg foi medida em gestantes. A ingestão média de Mg nesses

estudos variou de 158 a 258 mg / dia, abaixo do recomendado para ingestão diária de 450 mg / dia nos EUA. Magnésio e sua homeostase adequada são de grande importância durante a gravidez<sup>23</sup>.

Um grande número de estudos demonstra que o risco de morte cardiovascular e acidente vascular cerebral estão relacionados a uma baixa ingestão de magnésio. Em uma revisão de 16 estudos, compreendendo 313.041 indivíduos, os níveis séricos de Mg estavam relacionados a uma diminuição risco de doença cardíaca isquêmica fatal. Os autores sugerem que, do ponto de vista preventivo, o aconselhamento dietético para o magnésio deve ser recomendado para pacientes que passaram pela experiência da PE<sup>22</sup>.

A modernidade trouxe o determinismo genético como tentativa de explicar qualquer correlação entre as patologias estudadas neste trabalho. A grande maioria dos genes e polimorfismos testados estão diretamente relacionados às alterações observadas na patologia cardiovascular e na PE. Uma nova meta-análise bioinformática que investiga a expressão gênica perfis de amostras de sangue de pacientes cardiovasculares e amostras de tecido placentário de mulheres que tiveram PE descobriram que 22 genes eram comuns para ambos os distúrbios. Estes genes estavam os envolvidos no oxidativo, como as citocinas e quimiocinas mediadas pela inflamação, na sinalização de interleucina ou ativação de células B, todas elas encontradas para participar da patogênese complexa de ambas doenças<sup>24</sup>.

Dado o risco elevado de DCV após a pré-eclâmpsia, o importante são as intervenções para reduzir os riscos. Com o aumento da prevalência de PE observou-se que a síndrome apresenta risco elevado nas pontuações no sistema de risco de Framingham, na avaliação sistemática de risco coronariano (SCORE) e no Escore de risco de Reynolds<sup>25,26</sup>. O cálculo de 10 anos de risco de DCV durante o acompanhamento pós-parto pode fornecer uma oportunidade valiosa para identificar as mulheres com risco de DCV futura e para quem

é provável que a intervenção seja mais benéfica. Em suas diretrizes de 2011 para a prevenção de DCV em mulheres, a American Heart Association considerou que história prévia de pré-eclâmpsia ou diabetes gestacional são fatores importantes como parte de seu sistema de risco, juntamente com hipertensão e hipercolesterolemia, tabagismo, inatividade física, obesidade ou histórico familiar. Presença de um ou mais destes fatores cumpre os critérios de diretrizes para estar "em risco" de DCV, com um risco anual de 5,5% de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, ou morte devido a causas cardiovasculares<sup>25</sup>.

As diretrizes do Instituto Nacional de Excelência Clínica no Reino Unido recomendam que uma revisão pós-natal seja realizada de 6 a 8 semanas após uma gravidez pré-eclamptica. Isso fornece uma excelente oportunidade para avaliação de risco cardiovascular entre as pacientes, e uma chance de considerar a implementação antecipada de medidas intervencionistas. Neste momento, as mulheres devem ser conscientizadas das implicações que a pré-eclâmpsia tem para uma futura gestação, e também é apropriado educá-las em relação ao risco aumentado de DCV que eles enfrentam<sup>27</sup>.

As pontuações de risco devem ser calculadas para contabilizar o risco, e neste momento, mulheres com um risco anual estimado acima de 5% (em linha com o Grupo "em risco" da Heart Association) devem ser acompanhadas 6 - 12 meses após o parto, para reavaliar o risco. Enquanto isso, medidas de modificação do estilo de vida podem ser implementadas para melhorar a saúde cardiovascular, e durante acompanhamento outras opções de tratamento podem ser consideradas<sup>28</sup>.

Sob o ponto de vista de propostas de terapêutica e/ou mudanças no estilo de vida para as pacientes que desenvolveram PE em gestação(ões) durante sua vida fértil, existem algumas interessantes. A aspirina ( 81 mg uma vez ao dia ou 100 mg a cada 2 dias ) entre mulheres mesmo normotensas com mais de 65

anos de idade é uma delas. Se tiverem menos de 65 anos, também é indicada para as que apresentarem risco adicional significativo de AVC. Programas mais amplos de modificação do estilo de vida, combinando modificação da dieta com aumento dos níveis de exercício, também podem ser benéficos na redução da prevalência de DCV entre mulheres previamente com pré-eclâmpsia. Durante a gravidez, muitas mulheres param de fumar mas no entanto, existe uma alta taxa de recorrência no período pós-parto. Um apoio mais intenso pode, portanto, ser justificado para facilitar a continuidade desta atitude<sup>28</sup>.

Um enfoque, que apesar de não ser o principal ponto deste trabalho, merece ser abordado, é a associação entre PE e aumento do risco de vida por doença cardiovascular em crianças nascidas de mulheres que desenvolvem PE durante a gravidez. Com base nas evidências que sustentam a hipótese de Barker<sup>3</sup>, que afirma que é provável que a restrição de crescimento intra-uterino desempenhe um papel importante no resultado do risco cardiovascular, particularmente o da doença do miocárdio.

No entanto, outros fatores podem influenciar o desenvolvimento de hipertensão, doença miocárdica e síndrome metabólica, incluindo contribuição genética dos pais, modificações epigenéticas, exposições intra-uterinas concomitantes e o estilo de vida de o indivíduo afetado. Existe um conjunto substancial de evidências que apoiam uso de pré-eclâmpsia para estratificar o risco de subsequentes doenças cardiovasculares entre as mulheres. O que não é tão evidente é a extensão do seu impacto no desenvolvimento de doenças cardiovasculares na prole. Se pré-eclâmpsia deve ser usado como marcador de risco para intervenção, exigirá o ajuste de fatores de confusão como história de pré-eclâmpsia de início precoce, crescimento intra-uterino restrito, hipertensão, hipertrigliceridemia e resistência à insulina<sup>3</sup>.

Para um clínico iniciar a saúde preventiva e estabelecer estratégias em mulheres com PE prévia, ele precisa conhecer o histórico pré-

eclâmptico da paciente, e os diagnósticos são geralmente obtidos pela obtenção de história clínica verbal dela.. O valor preditivo positivo de recordação materna variará consideravelmente em função da prevalência de pré-eclâmpsia nessa população, e também como as informações são transmitidas pelas mulheres com PE<sup>29</sup>.

Uma discussão que cabe ser feita neste momento é porque existe uma relação direta entre a PE e o futuro cardiovascular de uma mulher. ZHOU et al<sup>30</sup> apresentaram uma proposta interessante. A PE apresenta uma diminuída capacidade excretora materna, na qual o acúmulo excessivo de aminas vasoativas, especialmente a noradrenalina, pode desempenhar um papel central.

A gravidez é uma função fisiológica fundamental das mulheres, mas os níveis aumentados de aminas vasoativas e outros produtos químicos na circulação materna e fetal podem ser atribuídos à redução da excreção materna. Isso é fortemente apoiado pela descoberta de que a doação de rim aumenta o risco de pré-eclâmpsia<sup>30</sup>.

Portanto, pode-se concluir que os sinais e sintomas da pré-eclâmpsia, incluindo acúmulo de amina vasoativa, hipertensão, proteinúria, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia, hiperlipidemia, inflamação, insuficiência placentária e liberação excessiva de fatores derivados da placenta, pode ser secundário à diminuição da excreção materna de produtos químicos, incluindo aminas. O que os autores mostraram é que este fenômeno persiste após o parto, interferindo diretamente na saúde cardiovascular da mulher que cursou com PE na sua gestação. Deste ponto de vista, a prevenção deve se concentrar na redução das fontes de aminas vasoativas e outros produtos químicos, e assim evitando complicações nas quarta e quinta décadas de vida<sup>30</sup>.

Vários estudos qualitativos demonstraram que poucas mulheres com pré-eclâmpsia anterior sabem dos indicadores associados a saúde futura. No Reino Unido, as

mulheres não tinham conhecimento da ligação entre PE anterior e futuro cardiovascular. A falta de cobertura médica do seguro é outra barreira nos cuidados de saúde preventivos em mulheres com PE. Nos Estados Unidos os cuidados de saúde oferecem cobertura continuada após a gravidez, planos privados de seguro oferecidos para cobrir uma grande variedade de serviços preventivos, incluindo cardiovasculares. Também é fornecida uma visita anual de bem-estar<sup>31</sup>.

O moderno enfoque que atribui à custo-efetividade um papel preponderante na escolha de condutas e protocolos de acompanhamento em Medicina, é reforçado pelo artigo de Drost et al.<sup>32</sup> que abordou mulheres com histórico de PE, e valorizou as medidas preventivas necessárias nos anos seguintes ao parto. Foi construído um modelo de Markov analítico-decisório para avaliar os custos com saúde e os efeitos da triagem e tratamento para hipertensão pós-pré-eclâmpsia com base na literatura disponível. Os resultados foram medidos em custos absolutos, anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs).

Em um horizonte de 20 anos, os eventos ocorreram em 7,2% da população após a triagem e em 8,5% da população sem triagem. Com ajuste QALYs aumentou de 16,37 (sem estratégia de triagem) a 16,40 (com estratégia de triagem), um incremento de 0,03 (IC95% 0,01; 0,05)<sup>32</sup>.

O esperado em custos foi de 8016 euros na estratégia de triagem e 9087 euros na estratégia de nenhuma triagem (economia esperada de 1071 euros por pessoa). Os autores concluíram que triagem e tratamento anual da hipertensão em mulheres com histórico de PE pode economizar custos, apesar de proporcionar uma qualidade de vida e sobrevivência semelhante devido à prevenção acrescida do tratamento padrão<sup>32</sup>.

Os resultados publicados nos últimos dez anos, mostraram que a relação da PE com futuro cardiovascular com complicações é real e comprovada, proporcionando inclusive

programas nacionais de conduta em Obstetrícia, como na Suécia<sup>33</sup>.

O grupo responsável pelo projeto vinculou o Registro de Nascimento Médico Sueco aos dados do Programa de Intervenção Västerbotten (norte da Suécia). Usando regressão linear e logística, relacionaram fatores intervenientes da gravidez anterior com hipertensão aos 40 anos de idade em 15.896 mulheres livres de hipertensão pré-gestacional. Os modelos multivariáveis foram ajustados para todos os fatores da gravidez e estilo de vida além de fatores de confusão sociodemográficos. Aos 40 anos, 1.535 mulheres (9,6%) apresentavam hipertensão. Nos modelos multivariáveis, menor paridade, menor idade no primeiro nascimento, PE, pequenos para idade gestacional e descolamento de placenta foram independentemente associados a níveis mais altos de pressão arterial sistólica e / ou diastólica aos 40 anos. Os achados levantam a possibilidade de que o rastreamento precoce e mais frequente da pressão arterial possa ser desejável e benéfico em mulheres com tais características durante sua gravidez<sup>33</sup>.

Mesmo com estes fortes indícios da correlação entre PE e futuro ominoso cardiovascular na mulher, algumas armas diagnósticas não aceitaram esta dependência. Escouto et al.<sup>34</sup> analisando 447 mulheres em um tempo médio de 7,1 semanas depois do parto apresentaram seus resultados.

As participantes foram classificadas de acordo com a hipertensão prévia no diagnóstico de gravidez: 94 (20%) mulheres apresentavam hipertensão gestacional, 288 (60%) mulheres tinham pré eclâmpsia, 30 (6%) mulheres tinham hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta, 51 (11%) mulheres apresentavam hipertensão crônica sem pré-eclâmpsia sobreposta e 14 (3%) mulheres saudáveis utilizadas como controle. Dados demográficos, histórico médico e parâmetros clínicos na consulta pós-parto foram colhidos para cada grupo<sup>34</sup>.

Quarenta (14%) mulheres com pré-eclâmpsia, três (10%) mulheres com pré-

eclâmpsia sobreposta e quatro (8%) mulheres com hipertensão crônica apresentavam proteinúria persistente seis semanas após o parto, mas não houve diferenças significativas na proporção entre os grupos<sup>34</sup>.

Na análise final para todo o grupo: 1,5% (intervalos de confiança de 95% 0,9, 2,0) ou seja, 1,5% chance de desenvolver doença cardiovascular nos próximos 10 anos. Mulheres com hipertensão crônica sem pré-eclâmpsia superposta tiveram o maior escore médio de risco, 2,8% (2,0, 3,0) em comparação com mulheres com hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta (1,7% (1,0; 2,0) e mulheres com hipertensão gestacional (1,6% (1,0, 2,4)) (P <0,001), ou mulheres com pré-eclâmpsia (1,2% (1,0, 2,0)) ou controles (1,0% (1,0, 1,5))<sup>34</sup>.

A avaliação da associação entre biomarcadores e risco cardiovascular não mostrou diferenças significativas nas concentrações plasmáticas do fator de crescimento placentário (PIGF), do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e da lipocalina NGAL associada a neutrófilos plasmáticos de gelatinase entre os grupos. Nenhum dos biomarcadores, isolados ou combinados, contribuiu para o desempenho do modelo de prevenção de doenças cardiovasculares<sup>34</sup>.

## Conclusões

A presença de uma pré-eclâmpsia/eclâmpsia na gestação é fator de risco para que estas mulheres desenvolvam quadros patológicos no sistema cardiovascular, em idade mais avançada.

As complicações mais importantes são a hipertensão arterial, a doença coronariana, o acidente vascular cerebral hipertensivo.

Portanto, as pacientes com pré-eclâmpsia/eclâmpsia devem receber recomendações severas para que tenham um acompanhamento cardiovascular sério e frequente para o resto de suas vidas.

## Referências


1. Dassah ET, Kusi-Mensah E, Morhe ESK. Maternal and Perinatal Outcomes Among Women with Hypertensive Disorders in Pregnancy in Kumasi, Ghana. 2017. PLoS ONE. 2017; 14(10): e0223478.
2. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, et al. Pre-Eclampsia and Future Cardiovascular Risk Among Women: A Review. *J Am College Cardiol.* 2014; 63(18): 1815-22.
3. Herrera-Garcia G, Contag S. Maternal Preeclampsia and Risk for Cardiovascular Disease in Offspring. *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16: 475-9.
4. Scantlebury DC, Sharonne NH. How Does Preeclampsia Predispose to Future Cardiovascular Disease? *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16: 472-9.
5. Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, et al. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. *Clin Sci (Lond).* 2012; 123: 53-72.
6. Ananth CV, Lawrence CK. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: more questions than answers? *Br J Obstet Gynecol.* 2013; 120(8): 920-3.
7. Scantlebury DC, Sharonne NH. How Does Preeclampsia Predispose to Future Cardiovascular Disease? *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16: 472-6.
8. Lin YS, Tang CH, Yang CY, et al. Effect of pre-eclampsia-eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 325-30.
9. Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, et al. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 982-9.
10. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet.* 2001; 357: 2002-6.
11. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001; 323: 1213-7.
12. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension.* 2010; 56: 166-71.
13. Drost JT, Arpaci G, Ottervanger JP, et al. Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: the Preeclampsia Risk Evaluation in FEMales study (PREVFEM). *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19: 1138-44.
14. Zoet GA, Koster MPH, Velthuis BK, et al. Determinants of future cardiovascular health in women with a history of preeclampsia. *Maturitas.* 2015 Oct; 82(2): 153-61.
15. Visser S, Hermes W, Ket JC, et al. Systematic review and metaanalysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 4: 373.e1,373.e9.
16. White WM, Mielke MM, Araoz PA, et al. A history of preeclampsia is associated with a risk for coronary artery calcification three decades later. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(4): 519.e1-519.e8.
17. Alvarez-Alvarez B, Martel-Claros N, Abad-Carel M, Garcia-Donaire JA. Trastornos hipertensivos en el embarazo: repercusión a largo plazo en la salud cardiovascular de la mujer. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2017; 34(2): 85-92.
18. Leslie MS, Briggs LA. Preeclampsia and the Risk of Future Vascular Disease. *J Midwifery Womens Health.* 2016; 61: 315-324.
19. Auger N, Fraser WD, Schnitzer M, Leduc L, Healy-Profittós J, Paradis G. Recurrent preeclampsia and subsequent cardiovascular risk. *Heart.* 2017; 103: 235-43.
20. Brouwers L, Meiden-van Roesti AJ, Savelkout C, A et al. Recurrence of preeclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018; 125(13): 1642-1654.
21. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017 Feb; 10(2): e003497.



22. Rylander R. Pre-eclampsia during pregnancy and cardiovascular disease later in life: the case for a risk group. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Sep; 292(3): 519-21.
23. Spatling L, Kunz PA, Huch R, Huch A. Magnesium and calcium excretion during pregnancy. *Mag Bull.* 1985; 3: 91-93.
24. Lisowskal M, Pietruchal T, Sakow A. Preeclampsia and Related Cardiovascular Risk: Common Genetic Background. *Current Hypertension Reports.* 2018; 20: 71-6.
25. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation.* 2012; 125: 1367-80.
26. Hermes W, Tamsma JT, Grootendorst DC, et al. Cardiovascular risk estimation in women with a history of hypertensive pregnancy disorders at term: a longitudinal follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013; 13: 126.
27. Redman CW. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart.* 2011; 97: 1967-9.
28. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation.* 2011; 123(11): 1243-1262.
29. Seely E, Tsigas E, Rich JW. Preeclampsia and future cardiovascular disease in women: How good are the data and how can we manage our patients? *Semin Perinatol.* 2015 Jun; 39(4): 276-83.
30. Zhou SS, Zhou YM, Chen DN. Preeclampsia and future cardiovascular risk: A point of view from the clearance of plasma vasoactive amines. *Hypertens Pregnancy.* 2016; 35(1): 1-14.
31. Brown MC, Bell R, Collins C, et al. Women's perception of future risk following pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2013; 32(1): 60-73.
32. Drost JT, Gruttes JPC, van der Wilt GJ, van der Schouw YT, Maas AHM. Yearly hypertension screening in women with a history of pre-eclampsia: a cost-effectiveness analysis. *Neth Heart J.* 2015; 23: 585-591.
33. Parikh NI, Norberg M, Ingelsson E, Cnattingius H, Bonamy AE. Association of Pregnancy Complications and Characteristics with Future Risk of Elevated Blood Pressure: The Västerbotten Intervention Programme. *Hypertension.* 2017; 69(3): 475-483.
34. Escouto DC, Green A, Kuriak L, et al. Postpartum Evaluation of Cardiovascular Disease Risk for Women with Pregnancies Complicated by Hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Jul; 13: 218-224.

# CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: BARREIRAS PREVENTIVAS NO SÉCULO 21

*CERVICAL CANCER: PREVENTIVE BARRIERS IN THE 21<sup>ST</sup> CENTURY.*

Mayara D.T. Silva<sup>1</sup>, Renata B. Marques<sup>2</sup>, Leandro O. Costa<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos, <sup>2</sup>Professor do curso de medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

## Resumo

**Introdução:** No Brasil, o câncer de colo de útero é o segundo tipo de câncer ginecológico mais comum, ficando atrás apenas do câncer de mama. Apesar da alta incidência e mortalidade, se configura como um câncer com possibilidade de prevenção, e com estratégias de prevenção consolidadas nas políticas de atenção a saúde. **Objetivos:** Especificar as barreiras na prevenção ao câncer de colo de útero, especialmente no Brasil. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. Para a pesquisa as bases de dados consultadas foram: Lilacs e PubMed, usando os descritores: “Cervical Cancer”, “HPV”, “Prevention”. **Resultados:** O câncer de colo irá surgir quando houver a infecção persistente pelo vírus HPV oncogênico, associado a fatores de risco. Devido ao contágio pelo HPV ser uma infecção sexualmente transmissível, o carcinoma passa a ter caráter preventivo, ou seja, medidas podem ser tomadas para que se diagnostique a infecção e suas alterações primárias antes que ocorra a evolução para lesão carcinomatosa. A prevenção primária envolve o uso de condoms e a vacinação para HPV, associada a ações de promoção em saúde. Enquanto a prevenção secundária envolve a detecção precoce, ou seja, o diagnóstico precoce a partir do exame citopatológico, conhecido como Papanicolaou. **Conclusões:** De forma geral, a educação sexual é um passo fundamental nas barreiras preventivas atualmente enfrentadas pelo Brasil no combate ao câncer de colo de útero.

**Descritores:** Câncer de colo de útero. HPV. Prevenção.

## Abstract

**Background:** In Brazil, cervical cancer is the second most common type of gynecological cancer, being surpassed only by breast cancer. Despite its high incidence and mortality, it is configured as a cancer with the possibility of prevention, and with consolidated prevention strategies in health care policies. **Objectives:** Specify barriers in the prevention of cervical cancer, especially in Brazil. **Methods:** This is a systematic literature review. For the research, the databases consulted were: LILACS and PubMed, using the descriptors: “Cervical Cancer”, “HPV”, “Prevention”. **Results:** The cervical cancer, will arise when there is persistent infection with the oncogenic HPV virus, associated with risk factors. Because of HPV contagion being a sexually transmitted disease, the carcinoma becomes preventive, that is, measures can be taken to diagnose the infection and its primary changes before the evolution to carcinomatous lesion. Primary prevention involves the use of condoms and HPV vaccination, associated with health promotion actions. While secondary prevention involves early detection, the diagnosis is based on cytopathological examination. **Conclusions:** In general, sex education is a fundamental step in the preventive barriers currently faced by Brazil in the fight against cervical cancer.

**Keywords:** Cervical Cancer; HPV; Prevention.

## Introdução

O Papilomavírus Humano (HPV) é o vírus sexualmente transmissível mais comum no mundo, ao observar a população geral temos um valor entre 11 a 12% de pessoas contaminadas<sup>1</sup>. A infecção pelo HPV além de estar intimamente relacionada ao câncer de colo de útero, é agente para o câncer de orofaringe, ânus, pênis, vulva, vagina e para lesões benignas como as verrugas genitais<sup>2</sup>. No Brasil, o câncer de colo de útero é o segundo tipo de câncer ginecológico mais comum, ficando atrás apenas do câncer de mama. Sendo também, o terceiro tipo de câncer mais comum em mulheres, excluindo o câncer de pele não melanoma<sup>1</sup>. Apesar da alta incidência e mortalidade, se configura como um câncer com possibilidade de prevenção, e com estratégias de prevenção consolidadas nas políticas de atenção a saúde.

Ocorreu em 2014 a introdução da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) no calendário do Sistema Único de Saúde Brasileiro, além do rastreamento das lesões precursoras realizado com o exame citopatológico (Papanicolau), sendo este parte do sistema de saúde desde 1990 e um passo fundamental na detecção precoce da doença.

De acordo com a pesquisa nacional de saúde em 2013, o Brasil tem alcançado uma cobertura de 80%, porém há diferenças importantes entre as regiões e classes sociais. Atualmente, o Brasil preconiza a realização do rastreamento citopatológico na população de faixa etária entre 25 e 64 anos<sup>3</sup>. A faixa etária de início tardio e a exclusão do rastreio da população idosa é uma das críticas mais presentes em relação à prevenção do câncer de colo de útero, especialmente em países em desenvolvimento.

O câncer de colo de útero é relativamente incomum nos Estados Unidos, assim como em países que apresentam uma população com maior poder aquisitivo, sendo na comunidade americana o décimo primeiro tipo de câncer mais comum em mulheres, que

demonstra grande diferença em relação a América latina, entre os mais acometidos, o Brasil.

Nos Estados Unidos, o Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC), recomenda a vacinação contra o vírus HPV em meninos e meninas na idade entre 11 e 12 anos para que ocorra imunização antes da exposição ao vírus, porém pode ser aplicada até os 26 anos.

Contraditoriamente, a aceitação da vacina não é o ideal, menos da metade das crianças inclusas nessa faixa etária se vacinam. Quadro diferente do visualizado em outros países desenvolvidos como Canadá, Austrália e Reino Unido onde mais de 70% das crianças foram vacinadas. As políticas dos países da América Latina, incluindo o Brasil, também programaram a realização da vacina, porém as barreiras econômicas, políticas e culturais impossibilitam uma alta adesão e com isso prejudicam a prevenção adequada da doença<sup>2</sup>.

O câncer de colo tem desenvolvimento lento e silencioso, inicialmente sendo observada a Neoplasia Intraepitelial Cervical. Sabidamente a infecção pelo HPV é uma condição necessária para ocorrência do câncer, porém outros fatores interferem na progressão desse tumor como: idade e tabagismo. O número de cigarros fumados por dia é proporcional ao risco da doença, assim como a idade: mulheres mais velhas têm maior risco de infecção persistente, visto que mulheres mais novas tendem a ter regressão espontânea. Mesmo com as medidas de prevenção implantadas pelo país, cerca de 50% dos casos da doença tem diagnóstico em estágios avançados (III e IV), que tem piora prognóstica importante.

De acordo com o Inca, nas últimas três décadas não houve melhora nas taxas de mortalidade associadas à doença. Devido a esse cenário o Ministério da Saúde iniciou o plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis para o período de 2011-2022, assim como em 2011 foi implementado o “Programa de Fortalecimento

da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Colo de Útero e da Mama”, para ampliação das ações relacionadas a esses cânceres <sup>4</sup>. Ou seja, ações estão sendo criadas, mas os números continuam aumentando, e a mortalidade permanece em platô, o que indica que há barreiras além do aspecto político que devem ser analisadas.

Baseado no insucesso da prevenção, alguns estudos destacam outras causas para a dificuldade de adesão, entre elas a necessidade de maiores informações em relação à vacina, medo de possíveis efeitos colaterais, dúvidas em relação à eficácia, possível indução de iniciação sexual precoce, ou a crença que o Papanicolau seja suficiente na prevenção do HPV <sup>5</sup>. Dessa forma, fica claro a necessidade de elucidar essas barreiras em especial em relação à vacina do HPV, para melhora epidemiológica no número de casos de câncer de colo de útero, maior adesão em campanhas futuras e queda de sua mortalidade nas próximas décadas.

## Objetivos

### Objetivo primário

Detalhar os obstáculos na prevenção ao câncer de colo de útero, especialmente no Brasil, com foco nos receios da população em relação à vacina contra o Papilomavírus

Humano e nas barreiras emocionais e técnicas para a realização do Papanicolau.

### Objetivo secundário

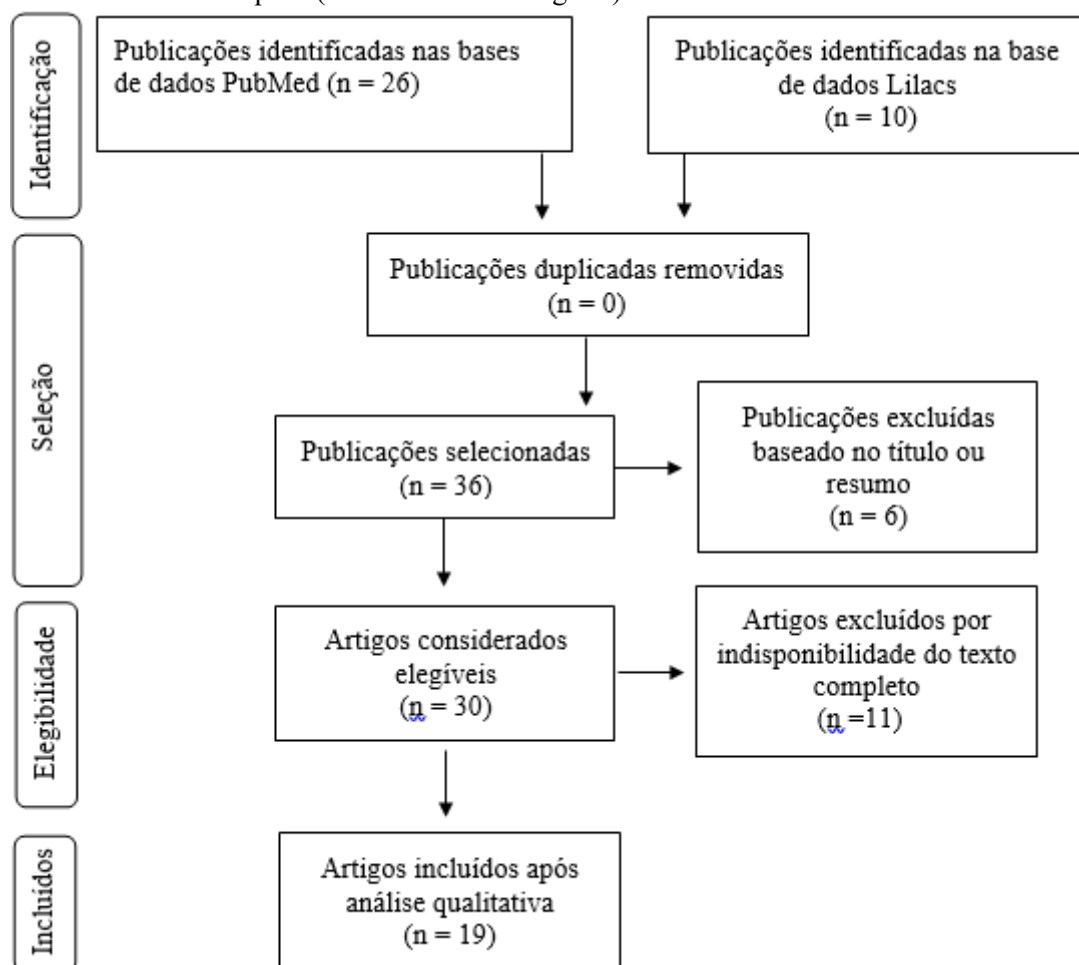
Discutir medidas intervencionistas necessárias para aumentar o engajamento populacional na prevenção contra o câncer de colo de útero.

## Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. Para a pesquisa, as bases de dados consultadas foram: Lilacs e PubMed, usando os descritores: “*Cervical Cancer*”, “*HPV*”, “*Prevention*”. Empregando o operador booleano AND, na formação da chave de pesquisa.

Foram incluídos artigos publicados entre o período de 2009 a 2019, escritos na língua portuguesa e inglesa, e que tinham como foco o câncer de colo de útero, sua relação com a infecção pelo HPV e as suas formas de prevenção. O filtro utilizado foi de textos completos grátis. Foram excluídos todos os artigos que não relatavam os métodos de prevenção ao câncer de colo de útero e os que possuíam um baixo grau de evidência. Dos 36 artigos encontrados foram selecionados 19 para a construção do trabalho, que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

Figura 1: Protocolo de Pesquisa (PRISMA Flow Diagram).



Fonte: elaborada pelo autor.

## Resultados e Discussão

O câncer de colo de útero é um grave problema de saúde pública ao redor do mundo, cerca de 80% dos casos está nos países em desenvolvimento, tendo o Brasil uma importante porcentagem nessa conta. A taxa de mortalidade é elevada, sendo que o carcinoma *in situ* tem seu ápice de incidência em mulheres entre 25 e 40 anos, enquanto o carcinoma invasor entre 48 e 55 anos, deve se lembrar do caráter lento desse carcinoma, a evolução natural para câncer invasor são 10 anos, mas a média é 30 anos.

Os fatores de risco relacionados à doença são fundamentais, visto que o câncer de colo de útero dificilmente ocorre em mulheres que não iniciaram a vida sexual, assim como há maior risco com o início precoce da vida sexual, além do número de parceiros, exposição a outras

infecções sexualmente transmissíveis e o baixo poder aquisitivo<sup>6</sup>. A alta relação com a vida sexual decorre da infecção pelo Papilomavírus Humano, mais conhecido pelas mulheres como HPV.

O HPV é um vírus da família *Papavaviridae*, é classificado de acordo com o potencial patogênico, especialmente sua capacidade oncogênica que é caracterizada por induzir alterações genótípicas às células. São divididos em HPV de baixo risco (DNA-BR) e de alto risco (DNA-AR), ambos podem gerar crescimento celular, porém apenas os de alto risco podem levar ao carcinoma<sup>7</sup>. Os tipos mais comuns de HPV em mulheres ao redor do mundo são o 16, 18, 58, 52 e o 31 respectivamente. A maioria das mulheres infectadas pelo HPV tem quadros auto limitados que regredem espontaneamente depois de 12 a 30 meses, mesmo aquelas

infectadas pelos de maior oncogenicidade como o tipo 16 e 18<sup>1</sup>. Ou seja, não é apenas a infecção pelo HPV que irá levar ao desenvolvimento do câncer, serão necessários fatores concomitantes para essa evolução, em especial medidas comportamentais para diminuir a infecção sexual pelo vírus.

O câncer de colo irá surgir quando houver a infecção persistente pelo vírus HPV oncogênico, associado a fatores de risco. Devido ao contágio pelo HPV ser uma infecção sexualmente transmissível, o carcinoma passa a ter caráter preventivo, ou seja, medidas podem ser tomadas para que se diagnostique a infecção e suas alterações primárias antes que ocorra a evolução para lesão carcinomatosa. A prevenção primária envolve o uso de condoms e a vacinação para HPV, associada a ações de promoção em saúde. Enquanto a prevenção secundária envolve a detecção precoce, ou seja, o diagnóstico precoce a partir do exame citopatológico, conhecido como Papanicolau<sup>8</sup>.

No Brasil, a indicação para a realização do Papanicolau são mulheres entre 25 a 64 anos que já tenham iniciado a vida sexual, devendo ser repetido inicialmente anualmente, até que se obtenham dois resultados negativos consecutivos, e então o rastreamento passa a ser a cada três anos. Nos casos, onde se obtenha o resultado alterado, o diagnóstico deve ser complementado com a realização da colposcopia e biópsia a depender da indicação. O tratamento dessas pacientes com casos confirmados irá envolver cirurgias ginecológicas oncológicas, além de radioterapia, quimioterapia, entre outros a depender do estadiamento da lesão. Nos casos de diagnóstico tardio, a terapia paliativa deve ser indicada<sup>8</sup>.

A administração da vacina para HPV deve complementar a realização do exame Papanicolau. A primeira vacina anti HPV a surgir foi a quadrivalente Gardasil® em 2006, no mesmo ano surgiu a bivalente Cervarix®, e no final de 2014 foi desenvolvida a vacina Nona-Valente. A Gardasil® abrange os tipos 16, 18, 11 e 6, enquanto a Cervarix® abrange

apenas o 16 e 18, elas não evitam completamente a infecção devido a presença de diferentes sorotipos do HPV mas tem bons resultados, além de serem seguras e bem toleradas. A primeira campanha vacinal no Brasil ocorreu entre 10 de março e 14 de abril de 2014, tendo por meta vacinar 80% das meninas entre 11 e 13 anos, em esquema de 3 doses<sup>5</sup>.

O Ministério da Saúde, em março de 2015 ampliou a vacinação com a quadrivalente para meninas entre 9 e 13 anos de idade, assim como contemplada a população feminina de 9 a 26 anos, vivendo com HIV/AIDS. Em 2016, o esquema mudou para duas doses, com a segunda dose após seis meses da primeira aplicação. Em 2017, manteve o esquema anterior, porém foram adicionados meninos entre 11 e 14 anos. Os dados de 2017 indicam que a cobertura vacinal para meninas na primeira dose foi de 82,6% e para a segunda dose 52,8%, enquanto para os meninos a cobertura vacinal para a primeira dose foi de 43,8%<sup>9</sup>.

Dessa forma, a prevenção primária se torna ineficaz, visto que para uma resposta imunológica adequada serão necessárias as duas doses da vacina, e a baixa adesão dos meninos irá implicar futuramente em um maior número de mulheres infectadas pelo HPV.

Desde o início das campanhas muitas famílias não aceitaram a vacina, pois acreditavam que esta poderia alterar o comportamento sexual de seus filhos, de forma que com a aplicação da imunização essas adolescentes se sentiriam mais propensas a iniciar precocemente sua vida sexual.

Entretanto, a idade precoce para início da vacina visa justamente que esta seja realizada antes do início das atividades sexuais, proporcionando níveis de anticorpos mais altos do que a imunidade natural produzida pela infecção pelo HPV. Foi devido à visualização da baixa adesão que diversos estudos foram iniciados com o objetivo de avaliar esse receio das famílias. Nos Estados Unidos foi realizada uma pesquisa com 1.398 meninas entre 2006 e

2007, onde 493 receberam uma dose da vacina para HPV e as outras não receberam a mesma. Os resultados demonstraram que após três anos não existiam diferenças significativas ao se comparar os dois grupos, na idade de início da vida sexual destas meninas<sup>9</sup>.

Dessa forma, podemos inferir que as barreiras para a adesão da vacina em meninas são de caráter cultural, sem evidências científicas de sua veracidade. Assim como, o aumento da adesão da vacina em meninos pode alterar as taxas de câncer de colo de útero ao redor do mundo, evitando a infecção primária.

Um estudo transversal<sup>5</sup>, com delineamento descritivo em um grupo de 58 meninas residentes no município de Maringá, Paraná, com idade entre 11 e 13 anos, entre abril e junho de 2015 teve por objetivo avaliar o perfil socioeconômico, além do nível de conhecimento sobre HPV e o motivo pelo qual recusaram a vacina contra o Papilomavírus Humano, seja a primeira ou segunda dose no tempo estipulado. Alguns dos resultados encontrados foram: 46% dos responsáveis possuem apenas ensino fundamental completo ou incompleto; 89% das meninas que recusaram a vacina seguem alguma religião<sup>5</sup>.

Quando questionadas diretamente sobre HPV: 86% relatam já terem ouvido falar sobre o vírus, porém dessas entrevistadas apenas 48% sabiam da relação entre HPV e o câncer de colo de útero e 60% conheciam a relação entre HPV e verrugas genitais. Um dado interessante foi que 74% das meninas sabiam da relação entre o HPV e relação sexual, enquanto 10% acreditavam na transmissão por compartilhamento de copos e talheres, assim como 10% acreditavam na infecção pelo compartilhamento de toalhas de banho ou aerossóis, e por fim 5% creem na infecção pela picada de mosquito. De forma geral, 88% das meninas já haviam ouvido falar da vacina contra o HPV. Parte do questionário indagava os motivos para recusa da vacina, 37% relataram medo dos efeitos colaterais, 20% indicam impossibilidade de ir aos postos de saúde ou a secretaria de saúde para se vacinar, 17%

relataram recusa por parte dos responsáveis, desses a maioria foi devido aos efeitos colaterais, apenas uma das entrevistadas relatou medo da promiscuidade devido à religião seguida pela família<sup>5</sup>.

Grande parte das meninas já ouviu falar sobre o HPV, mas não foram orientadas sobre as consequências desse vírus, tendo maior conhecimento sobre alterações benignas como as verrugas genitais do que sobre o risco de câncer de colo de útero. A maioria entende a ligação do vírus com a relação sexual, porém uma parcela importante não conhece essa realidade. Isso indica a falta de diálogo com essa faixa etária em relação à saúde sexual, seja pelos pais ou na escola. A maior parte dos pais relata medo dos efeitos colaterais, mesmo a vacina sendo aprovada e realizada no Brasil desde 2014, indicando a falta de conscientização da população em relação à vacina, seus objetivos e possíveis efeitos colaterais.

Mundialmente, a adesão a vacina do HPV sofre dificuldades, porém o motivo para a recusa, especialmente pelos responsáveis, é diferente em cada região. Os residentes em países desenvolvidos e de maior nível sócio econômico tem maior preocupação em relação à segurança da vacina, necessidade de mais informações sobre HPV e sobre o câncer de colo de útero.

Enquanto em países em desenvolvimento, como africanos, latinos, e asiáticos há maiores preocupações morais e religiosas, como: idade inadequada para falar sobre sexo, aguardar a filha ter idade para tomar decisões sozinha, vergonha de tomar uma vacina contra IST, não considerar a vacina necessária devido à abstinência sexual até o casamento, temor de a vacina levar a promiscuidade e temor em discutir sexo e IST com suas filhas. Mesmo esses achados sendo mais preponderantes em países subdesenvolvidos, os temores culturais em relação à vacina foram citados em todos os países, religiões e raças. É importante ressaltar que a recusa da vacina pelos pais influencia

fortemente a decisão dos adolescentes nesse âmbito <sup>5</sup>.

Os achados sugeridos são fortemente indicativos da cultura opressiva em relação ao sexo para a mulher ao redor do mundo, em especial países mais pobres onde a educação sexual e a liberdade feminina ainda são um paradigma.

Um estudo feito com 399 estudantes universitárias do sexo feminino entre 17 e 24 anos, provenientes de duas universidades de Portugal teve por objetivo avaliar as formas de prevenção sobre o câncer de colo de útero. Dessas mulheres, 34,8% referem já ter realizado o exame de Papanicolau, 79,4% usam preservativos nas relações sexuais e 94,5% referem um número restrito de parceiros sexuais. Grande parte das entrevistadas relatou que a família e amigos influenciam positivamente no âmbito de realizar os exames de Papanicolau, mas de forma negativa em relação ao uso do preservativo. O dado relacionado ao uso de preservativos é preocupante baseado na idade das entrevistadas, sendo estas um potencial grupo de risco para a infecção pelo HPV e posterior desenvolvimento do câncer de colo de útero <sup>10</sup>.

Foi realizado um estudo transversal com estudantes universitárias da Universidade Federal Fluminense (UFF) e o Centro de Educação a Distância do Rio de Janeiro (CEDERJ) entre Janeiro e Dezembro de 2015. Foram entrevistadas estudantes de diversos cursos, incluindo da área da saúde, 473 estudantes no total, com idade média de 29.8 anos. A maioria das participantes conhecia o teste Papanicolau, assim como a periodicidade da realização do exame e o seguimento, porém 30,4% desconheciam o significado de um resultado alterado, e 30% não retornaram ao consultório para buscar o resultado do exame. A maioria conhecia sobre o vírus HPV, mas 52,4% não sabiam da relação com as verrugas genitais, 47,8% não relacionava a infecção pelo HPV com o câncer de colo de útero. Foi consolidado que as estudantes de áreas da saúde e ciências tinham mais conhecimento em

relação à infecção pelo HPV e realização do exame Papanicolau, comparada as universitárias de outras áreas <sup>1</sup>.

Ao avaliar a população universitária nos artigos citados, é evidente maior conhecimento sobre o assunto, resultado provavelmente de uma educação de maior qualidade. Porém mesmo frente ao privilégio da educação, quase metade das universitárias não conheciam a relação do HPV com o câncer de colo de útero, e em especial nesse grupo fica evidente a falha no seguimento do exame, pois o resultado não é buscado pela paciente, ou seja, na presença de alguma lesão de caráter prevenível, esta não será tratada a tempo, aumentando o risco do câncer de colo de útero no futuro.

Em relação à adesão ao exame citopatológico, diversos autores buscaram avaliar as dificuldades por trás de sua adesão. Um estudo transversal realizado pela Universidade Estadual de Londrina, Paraná, em 2013 coletou dados utilizando questionários de 169 mulheres com idade entre 25 e 64 anos. A pesquisa relata que no ano de 2013, a cobertura do exame de Papanicolau naquela região foi de 73,8%, não atingindo os 80% propostos pelo Ministério da Saúde. Por isso, foi necessário avaliar os motivos da não adesão ao exame, os resultados foram: 36,1% das mulheres não realizaram o exame devido a crenças e atitudes em saúde. Vergonha foi o sentimento mais referido entre elas, em 55,6% das entrevistadas. 32,5% referiram desconforto, 20,7% referiram dor e 15,4% relataram medo.

Importante ressaltar que do total de mulheres, 29,6% relatam não lembrar o porquê não compareceram ao exame. Outros motivos relatados foram: demora no atendimento no dia do exame em 21,3% dos casos, além da distância até a unidade de saúde em 9,5% das mulheres. Vale ressaltar que 73,9% das mulheres cursaram apenas o ensino fundamental e 50% eram trabalhadoras do lar <sup>11</sup>.

Ao avaliar os achados, a vergonha é um ponto essencial e que pode ser responsável pela baixa adesão ao exame. Ao necessitar da exposição do corpo despido e a colocação da



paciente em posição ginecológica, há um sentimento de vulnerabilidade e julgamento do corpo, que é insustentável para uma parcela da população feminina.

Além disso, a referência ao medo, em sua maioria advém de experiências anteriores próprias ou de terceiros. Em relação ao próprio serviço de saúde, a de se pensar na inserção da mulher no mercado de trabalho, sendo dependente da liberação para a realização do exame, assim é comum adiar a realização do auto cuidado para épocas de folga <sup>11</sup>.

Muitas mulheres preferem ser atendidas por profissionais do sexo feminino, pois se sentem constrangidas com o profissional do sexo masculino, gerando sentimento de medo, nervosismo e vergonha. Algumas relatam preferir que o exame seja realizado pelo profissional médico, pois acredita que estes têm maior qualificação para sua realização.

Outro dado importante foi o relato de insatisfação com o atendimento durante a coleta do Papanicolau, como falta de interesse em ouvir as queixas e realização do exame sem interação com as pacientes, aumentando a sensação de desconforto durante o exame <sup>11</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que o exame Papanicolau tenha cobertura de 80% a 85% entre mulheres de 25 a 64 anos, que já tenham iniciado a vida sexual. A avaliação no território Brasileiro se faz necessária, porém poucos estudos conseguem mensurar a cobertura nacional, a maioria tem caráter regional.

Dessa forma, a Universidade de Brasília (UNB) teve por objetivo avaliar os percentuais nas regiões brasileiras. Os achados foram: 69% das mulheres brasileiras realizaram Papanicolau nos últimos três anos, sendo 74% na região Norte/Nordeste e 70% da região Sul/Sudeste. Quando avaliado a porcentagem de realização do exame alguma vez na vida, 87% das mulheres no Brasil já realizaram, sendo 88% na região Norte e Nordeste e 86% na região Sul e Sudeste. Mostrando que a região Norte e Nordeste teria maior cobertura que a região Sul e Sudeste, uma explicação para esse achado

seria que o estudo na região Norte e Nordeste foi realizado em grandes cidades com suporte médico de melhor qualidade e cobertura. Enquanto, na região Sul e Sudeste foram realizados em cidades menores, onde o serviço é mais precário <sup>12</sup>.

Os achados regionais no Brasil necessitam de melhores estudos, que tenham abrangência de zonas mais desenvolvidas e precárias conjuntamente, de forma a analisar a população como um todo, e não por zonas de cobertura.

Em Pernambuco, no ano de 2006, foram estudadas 258 mulheres de 18 a 69 anos de idade. Foi avaliado que entre as mulheres com menos de 25 anos e aquelas com 60-69 anos a realização do Papanicolau foi menor que 40%. Entre as mulheres de 25 a 59 anos, a taxa de realização do exame ginecológico foi de 82%, mas quando avaliado o exame ginecológico associado ao teste Papanicolau essa taxa cai para 67% de cobertura. Foi notória na pesquisa que a maioria das mulheres que não realizaram o Papanicolau são nulíparas.

Há diferenças importantes quando se avalia a escolaridade das entrevistadas, sendo uma maior cobertura do exame para mulheres com ensino fundamental completo, chegando a 71%, além do maior número de testes naquelas com maior número de bens e em mulheres brancas. A situação conjugal se mostrou como um dado importante, onde a cobertura do exame é maior entre mulheres casadas <sup>13</sup>.

Assim como em outros estudos relatados anteriormente, a escolaridade surge como um fator determinante para a realização do exame. Mulheres com mais tempo de estudo tem maior adesão, assim como aquelas com melhor situação financeira e brancas fazem um maior número de testes, uma marca da desigualdade social do Brasil afetando as medidas preventivas para o câncer de colo de útero.

É fatídica a exclusão de mulheres idosas no rastreamento do câncer de colo de útero, mesmo diante da maior longevidade feminina e da busca cada vez maior por recursos para manutenção da vida sexual por esse grupo

populacional. O organismo no seu processo de envelhecimento está mais propenso ao desenvolvimento de doenças crônicas degenerativas, como o câncer, com base nisso foi realizado uma pesquisa de campo qualitativa, avaliando 12 mulheres cadastradas nas clínicas da família no município de Montes Claros – MG entre 65-93 anos, no ano de 2015.

Neste estudo, todas conheciam a importância da realização do exame, fato que contrasta com outros estudos, visto que as mulheres que participaram desta investigação são em maioria analfabetas. Todas as participantes relataram o sentimento de vergonha e medo na realização do exame. Pode-se perceber que elas citaram a exposição do corpo, o medo do resultado, a falta de informação sobre o exame, a impessoalidade e a ideia que o exame é doloroso como os principais empecilhos para sua realização. Em relação ao exame, a maioria relatou que havia realizado entre 3 a 10 anos, apenas uma disse nunca ter feito rastreio para câncer de colo <sup>14</sup>.

Um estudo transversal realizado em sete prisões situadas no Mato Grosso do Sul entre outubro de 2015 e março de 2016, entrevistou 510 mulheres entre 18-65 anos com objetivo de avaliar seus fatores de risco para câncer de colo de útero e como funciona a prevenção. Foi observado que a maioria não havia completado o ensino fundamental (56.1%), além de mais da metade ser tabagista. Foi relatado que: 50% das mulheres realizaram o Papanicolau enquanto estavam na prisão, porém entre as que realizaram 52,5% nunca receberam o resultado. Entre as que não realizaram o exame, 58,4% relatou ser por falta de oportunidade <sup>15</sup>.

Essa parcela da população tende a ser marginalizada naturalmente, dificultando a prevenção dessas mulheres que em sua maioria possuem comportamento sexual de risco, além de estarem na idade para rastreio e grande parcela tabagista, sendo esse um fator de risco importante para o desenvolvimento do câncer.

Além da realização do exame, a falta de retorno para busca dos resultados prejudica a linha de cuidado. Um estudo realizado em uma

clínica de saúde da família em Fortaleza, com 775 mulheres entre 13-78 anos, no período de setembro de 2010 e fevereiro de 2011 buscou essas informações. O perfil epidemiológico mostrou que 69,4% viviam com parceiro, 62,3% não trabalhavam fora de casa e 94,2% viviam próximo a clínica.

Realizado o teste citopatológico, 83% das mulheres retornaram para buscar o resultado na data preconizada, 28% voltou para buscar o resultado após a data preconizada. Quando questionadas sobre o atraso na busca dos resultados 91,6% referiram problemas pessoais não justificados. O resultado dessas mulheres que não buscaram o exame foi: 17% eram amostras insatisfatórias, 8,9% apresentavam inflamação acentuada, 2,2% (uma mulher) havia inflamação purulenta, 2,2% (uma mulher) foi compatível com neoplasia intraepitelial cervical (NIC I) e 6,7% foi compatível com células atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Foi observado que mulheres com menos de 35 anos, são as que realizam o exame com maior frequência, porém são as mais propensas a não buscarem o resultado <sup>16</sup>.

Esse estudo demonstra que a maioria das mulheres que busca pelo exame é casada, perfil já traçado em outros estudos, onde as pacientes solteiras e nulíparas são as que menos buscam pelo teste. Além de mostrar os riscos inerentes as mulheres que não foram buscar seus resultados, os achados por não terem acompanhamento correto, podem levar em longo prazo ao desenvolvimento da neoplasia.

Outra barreira são as gestantes, população comumente considerada menos assistida em relação ao câncer de colo de útero, fato que deve ser mudado visto que comprovadamente o processo gestacional pode corroborar para o câncer, pois há maior exteriorização da zona de junção escamo colunar (JEC), facilitando a infecção pelo HPV. Essas alterações são estimuladas pelas alterações hormonais, e pelo próprio parto que pode manter essa eversão anatômica e propiciar o processo carcinogênico. Por isso a paridade, é

concebida como um fator de risco para o câncer de colo de útero<sup>17</sup>.

A epidemiologia da população que já evoluiu com o câncer de colo é importante para traçar perfis com maior risco, e comportamentos que podem ser reavaliados. Um estudo observacional realizado a partir de dados provenientes de Registros Hospitalares de Câncer (RHC) teve por objetivo avaliar um maior número de mulheres ao redor do Brasil. Foram incluídos 77.317 participantes sendo 55.635 casos provenientes do RHC e 21.682 casos provenientes da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), onde foram analisadas pacientes com histórico de casos de câncer de colo de útero no período entre 2000 e 2009, na faixa etária entre 15 a 75 anos ou mais<sup>4, 18,19</sup>.

Houve um predomínio entre mulheres de cor parda (47,9%), com ensino fundamental incompleto (49%) e casadas (51,5%). Entre as entrevistadas, 80,5% haviam realizado o Papanicolau nos três anos anteriores ao diagnóstico, sendo a frequência de realização do exame maior nas pacientes com 12 anos ou mais de ensino escolar<sup>4, 18,19</sup>.

No estudo supracitado, foi observado que a média de idade para o diagnóstico do câncer foi de 49,2 anos, sendo 55,3% das pacientes com menos de 50 anos ao diagnóstico, enquanto 3% das mulheres tiveram o diagnóstico abaixo de 25 anos e 17% acima dos 64 anos, ou seja, uma em cada cinco mulheres avaliadas na pesquisa estava fora da faixa etária indicada para a realização do exame preventivo<sup>4, 18,19</sup>.

Em relação ao diagnóstico, o estadiamento III foi o mais frequente (29%), com 31% de casos da doença *in situ*, sendo a maioria carcinomatosa (91,3%). Porém entre 2005 e 2009 houve uma taxa de 35% de pacientes com estadiamento ignorado, fato que prejudica a abordagem terapêutica, pois todos os resultados devem ser registrados adequadamente e encaminhados para seguimento<sup>4, 18,19</sup>.

Novamente, o estudo ressalta que a maior parte das pacientes que já desenvolveram o

câncer de colo de útero não teve um ensino de qualidade. Relata que há uma porcentagem que desenvolveu o câncer mesmo estando fora da faixa etária para prevenção estipulada pelo Ministério da Saúde, destacando a dúvida se as medidas preventivas mesmo feitas de forma protocolada conseguem de fato proteger as mulheres brasileiras.

## Conclusão

Existem diversas vertentes que prejudicam a correta realização do protocolo pelo Ministério da Saúde, de forma eficaz. Entre elas: baixa escolaridade de boa parte das mulheres brasileiras dificultando o entendimento da importância dessa prevenção, além dos limites impostos pela sociedade as mulheres, especialmente em relação à sexualidade, o que prejudica a adesão a vacina contra o HPV. Somado a isso existe o sentimento de vergonha e medo relatado pelas entrevistadas durante a realização do Papanicolau, corroborando com os aspectos culturais que norteiam as dificuldades na prevenção ao câncer de colo de útero.

A idade para abrangência do exame deve ser reavaliada, visto que diversas pacientes possuem o diagnóstico antes e após a faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde. Outro fator são as falhas no retorno para o resultado do exame, prejudicando o acompanhamento dos casos e sua posterior terapêutica.

É fundamental a conscientização e orientação das mulheres, principalmente as com menor escolaridade, em relação às consequências do HPV e as formas de prevenção nos locais onde ocorre a coleta do exame. Além disso, a atenção primária de cada município deve se responsabilizar pela realização de oficinas para os jovens na presença dos familiares, pois dessa forma a linha de aprendizado se torna mais abrangente e evita que crenças falsas sejam disseminadas.

Os profissionais de saúde que irão realizar a coleta do citopatológico têm o papel

fundamental de ressignificar às experiências de vergonha e medo que a paciente possa ter vivido, realizando um contato mais acolhedor e educativo em relação ao exame, assim como ratificar o retorno para a busca do resultado. De forma geral, a educação sexual é um passo fundamental nas barreiras preventivas atualmente enfrentadas pelo Brasil no combate ao câncer de colo de útero.

## Referências

1. Baptista AD, Simão CX, Santos VCG, Melgaço JG, Cavalcanti SMB, Fonseca SC, et al. Knowledge of human papillomavirus and Pap test among Brazilian university students. *Rev Assoc Med Bras.* 2019; 65(5): 625-632.
2. Lopez MS, Baker ES, Maza M, Fontes-Cintra G, Lopez A, Carvajal JM, et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *J SurgOncol.* 2017 April; 115(5): 615-618.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). PARÂMETROS TÉCNICOS PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO. Rio de Janeiro; 2019 p. 11-19
4. Thuler LCS, Bergmann A, Casado L. Perfil das pacientes com câncer do colo do útero no Brasil, 2000-2009: estudo de base secundária. *Rev Bras Cancerol.* 2012; 58(3): 351-357.
5. Zanini NV, Prado BS, Hendges RC, Santos CA, Callegari FVR, Bernuci MP. Motivos para recusa da vacina contra o Papilomavírus Humano entre adolescentes de 11 a 14 anos no município de Maringá-PR. *Rev Bras Med Fam Com.* 2017 jan/dez; 12(39): 1-13.
6. Soares MC, Meincke SMK, Mishima SM, Simino GPR. Câncer de colo uterino: caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil. *Esc Anna Nery Rev Enf.* 2010 jan/mar; 14 (1): 90-96.
7. Tanaka EZ, Kamizaki SS, Quintana SM, Pacagnella RC, Surita FG. Knowledge of pregnant adolescents about humanpapillomavirus. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41(5): 291-297.
8. Lopes VAS, Ribeiro JM. Cervical cancer control limiting factors and facilitators: a literature review. *Ciência Saúde Col.* 2019; 24(9): 3431-3432.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada). Ministério da Saúde, Brasília; 2018.
10. Pereira JD, Lemos MS. Preditores motivacionais de adesão à prevenção do câncer do colo do útero em estudantes universitárias. *EstudPsicol.* 2019; 36: 1-11.
11. Silva MAS, Teixeira EMB, Ferrari RAP, Cestari MEW, Cardelli AAM. Fatores relacionados a não adesão à realização do exame dePapanicolau. *Rev Rene.* 2015jul/ago; 16(4): 532-9.
12. Fukushi LM. Cobertura do exame Papanicolau: uma revisão sistemática da literatura e metanálise. (Graduação em Gestão em Saúde Coletiva). Universidade de Brasília, Faculdade Ciências da Saúde, Brasília-DF, 2015.
13. Albuquerque KM, Frias PG, Andrade CLT, Aquino EM, Menezes G, Szwarcwald CL. Cobertura do teste de Papanicolau e fatoresassociados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pub.* 2009; 25(Sup 2): S301-S309.
14. Leite BO, Nunes CRO, Oliveira VV, Barbosa RAA, Souza MS, Teles MAB. A percepção das mulheres idosas sobre o exame de prevenção de câncer de colo de útero. *J res: fundam care.* 2019 out/dez; 11(5): 1347-1352.
15. Silva ERP, Souza AS, Souza TGB, Tsuha DH, Barbieri AR. Screening for cervical cancer in imprisoned women in Brazil. *PLoSONE.* 2017; 12(12): 1-15.
16. Vasconcelos CTM, Cunha DFF, Coelho CF, Pinheiro AKB, Sawada NO. Factors related to failure to attend the consultationto receive the results of the Pap smear test. *Rev Latino-Am Enf.* 2014 may/jun; 22(3): 401-7.
17. Vale DB, Sauvaget C, Murillo R, Muwonge R, Zeferino LC, Sankaranarayanan R.

Correlation of Cervical Cancer Mortality with Fertility, Access to Health Care and Socioeconomic Indicators. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41: 249–255.

18. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do

câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2011. 104 p.

19. Kligerman J. Registro hospitalar de câncer no Brasil [editorial]. *Revbrascancerol.* 2001;47(4):357-9.

# CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA NAS NEOPLASIAS MALIGNAS PERIAMPULARES

## *THE ROLE OF MINIMALLY INVASIVE SURGERY IN THE TREATMENT OF PERIAMPULLARY MALIGNANCIES*

Giovanna R. Di P. Santos<sup>1</sup>✉, Carolina C. Costa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos, <sup>2</sup>Carolina Couto e Costa - Graduação em Medicina UERJ - Residência Média em Cirurgia Geral e Cirurgia Videolaparoscópica pelo Hospital Federal de Bonsucesso

### Resumo

**Introdução:** Os tumores periampulares são tumores que se localizam na segunda porção duodenal próximo à ampola de Vater, região de confluência dos ductos pancreático e biliar e tem alta taxa de mortalidade devido sua agressividade. O tratamento cirúrgico é o único definitivamente curativo, embora mesmo assim haja alta morbidade. A pancreatoduodenectomia por via aberta é a técnica mais utilizada, entretanto com avanço da tecnologia e com objetivo de diminuir o número de óbitos, a técnica minimamente invasiva tem recebido mais destaque. Por esse motivo, o presente trabalho busca comparar ambas as técnicas e observar os benefícios e desvantagens de cada uma. **Objetivos:** reconhecer os avanços da cirurgia minimamente invasiva por via laparoscópica e robótica quando comparada a via aberta, também observar o prognóstico da doença pós-cirúrgica e cada técnica. **Métodos:** foi realizada uma revisão bibliográfica que compara estudos de grande relevância no papel da cirurgia minimamente invasiva. **Resultados:** a pancreatoduodenectomia minimamente invasiva é uma alternativa viável, principalmente em grandes centros e com cirurgiões experientes. Essa técnica diminui a morbidade, a perda sanguínea intra-operatória, recuperação mais rápida, quando comparadas a via convencional. Embora os benefícios oncológicos a longo prazo sejam ainda incertos devido a poucos estudos reconhecidos e um número de cirurgias pequenas. **Conclusões:** foi observado que a técnica minimamente invasiva aumenta o tempo operatório e tem alto custo, entretanto melhora a morbidade da doença e suas complicações pós-cirúrgicas.

**Descritores:** neoplasias pancreáticas; pancreaticoduodenectomia; laparoscopia; robótica

### Abstract

**Background:** Periapillary tumors have a high mortality rate. Surgical treatment is the only one that is effective, although there is still high morbidity. Open pancreatoduodenectomy is the most widely used technique, however with the advancement of technology and to reduce the number of deaths, the minimally invasive technique has grown. For this reason, the present work seeks to compare both techniques and observe the benefits and disadvantages. **Objectives:** To recognize the advances in minimally invasive surgery by laparoscopic and robotic approaches when compared to the open approach and also to observe the prognosis of the post-surgical disease. **Methods:** A bibliographic review that compares studies of great relevance in the role of minimally invasive surgery. **Results:** Pancreatoduodenectomy is a viable alternative, especially in large centers and with experienced surgeons. This technique decreases morbidity, intraoperative blood loss, faster recovery, when compared to the open route. Although the long-term cancer benefits are still uncertain due to few recognized studies and several minor surgeries. **Conclusions:** It was observed that the minimally

invasive technique increases the operative time and has a high cost, however it improves the morbidity of the disease and its post-surgical complications.

**Keywords:** Pancreatic neoplasms; Pancreaticoduodenectomy; Laparoscopy; Robotics

## Introdução

Segundo estatísticas de dados do INCA, os tumores periampulares de localização primária encontram-se entre os sete com maior mortalidade entre homens e mulheres no ano de 2018. Tais indicadores epidemiológicos incluem a neoplasia de cabeça de pâncreas e a de vias biliares intra-hepáticas para compor a base de dados. Essas neoplasias por não terem um rastreamento precoce, muitas vezes são diagnosticadas em estágios mais avançados, uma vez que apresentam um comportamento agressivo. E, com isso, as propostas de tratamento são paliativas, aumentando o índice de morbimortalidade da doença.<sup>1</sup>

Dentre os tumores periampulares, o adenocarcinoma de cabeça de pâncreas é o mais incidente e também a principal causa de óbito por ser extremamente agressivo. As demais etiologias periampulares conhecidas são: tumor de papila duodenal, o adenocarcinoma de duodeno, o colangiocarcinoma distal, sendo responsáveis por menos de 50% dos casos. A sobrevida geral da neoplasia de cabeça de pâncreas é de apenas 4,7% em homens e 5,2% em mulheres, que pode ser explicada pela ausência de rastreamento precoce na população. Também, outro fator que contribui para o aumento da mortalidade é a história natural da doença, uma vez que a carência de sintomas específicos, justificada pela localização retroperitoneal do órgão, não favorece o seu diagnóstico precoce. Sendo assim, quando se dá o reconhecimento da neoplasia, em grande parte a doença encontra-se em estágios avançados, e por sua vez os pacientes são encaminhados para o tratamento paliativo e, não curativo.<sup>2</sup>

A escolha entre tratamento paliativo e curativo se dá a partir de critérios, como a irresssecabilidade do tumor, ou seja, se o tumor invade órgãos adjacentes não ressecáveis ou se há metástases a distância. Quando um desses

critérios está presente a proposta a ser realizada é o tratamento de alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida, seja através de quimioterapia paliativa quanto através de propostas mais invasivas para melhora do quadro. Entretanto, quando o diagnóstico é feito de forma mais precoce e a neoplasia encontra-se em estágio menos avançado, sem nenhum dos critérios descritos, a proposta curativa é idealizada. Esta consiste no tratamento cirúrgico basicamente, onde é realizado uma ressecção cirúrgica radical do tumor (gastroduodenopancreatectomia com linfadenectomia regional, podendo também ser necessária ressecção em bloco de órgão invadidos).<sup>3</sup>

A cirurgia clássica a ser realizada é a pancreatoduodenectomia, que envolve a remoção da cabeça do pâncreas, do duodeno, do colédoco, da vesícula biliar e que pode incluir também uma gastrectomia parcial (cirurgia de Whipple), a depender da extensão do tumor. Por ser uma cirurgia extensa e complexa, que demanda experiência do cirurgião, a resposta inflamatória ao trauma operatório costuma ser importante, podendo levar a um aumento da incidência de complicações hemodinâmicas e pulmonares no peri e pós operatório, e por fim um aumento da mortalidade cirúrgica. No Brasil, a via de escolha da gastroduodenopancreatectomia ainda é feita por via laparotômica, pois a abordagem videolaparoscópica e, mais recentemente, a abordagem robótica têm suas limitações técnicas, alto custo e a necessidade de um longo período de treinamento profissional por parte da equipe cirúrgica.<sup>4</sup>

Como é sabido quanto mais complexa é a cirurgia, quanto maior sua incisão e quanto maior o tempo cirúrgico, a resposta endócrino metabólica pode ser aumentada. Com isso, se dá uma recuperação mais lenta, com um maior

período de internação hospitalar, maiores riscos de complicações e também de dor pós operatória. Sendo assim, com o advento das técnicas minimamente invasivas, a cirurgia se torna menos agressiva, pois a menor incisão, o uso do instrumental robô-cirurgião e os movimentos finos, promovem uma menor resposta ao trauma e, conseqüentemente pode reduzir a morbimortalidade pós operatória, o tempo cirúrgico e de internação.<sup>4</sup>

Por fim, o objetivo inicial desse estudo é evidenciar o avanço no tratamento dos tumores periampulares e comparar as vantagens e desvantagens do uso de técnicas minimamente invasivas à cirurgia convencional. Esse assunto se mostra de grande relevância, pois pode estar relacionado com o aumento da sobrevida do paciente diagnosticado com neoplasia periampular.

## Objetivos

### Objetivo Primário

Conhecer os avanços da cirurgia laparoscópica e robótica quando comparadas a cirurgia por via laparotômica convencional, buscando apresentar as vantagens da técnica minimamente invasiva no pré, peri e pós operatório, na redução da resposta inflamatória sistêmica ao trauma cirúrgico, das complicações pulmonares e hemodinâmicas e níveis de conversão de técnica.

### Objetivos Secundários

Avaliar se alguma das técnicas citadas se destaca, a longo prazo, no ganho de sobrevida livre de doença ou se é capaz de melhorar o prognóstico das neoplasias malignas periampulares.

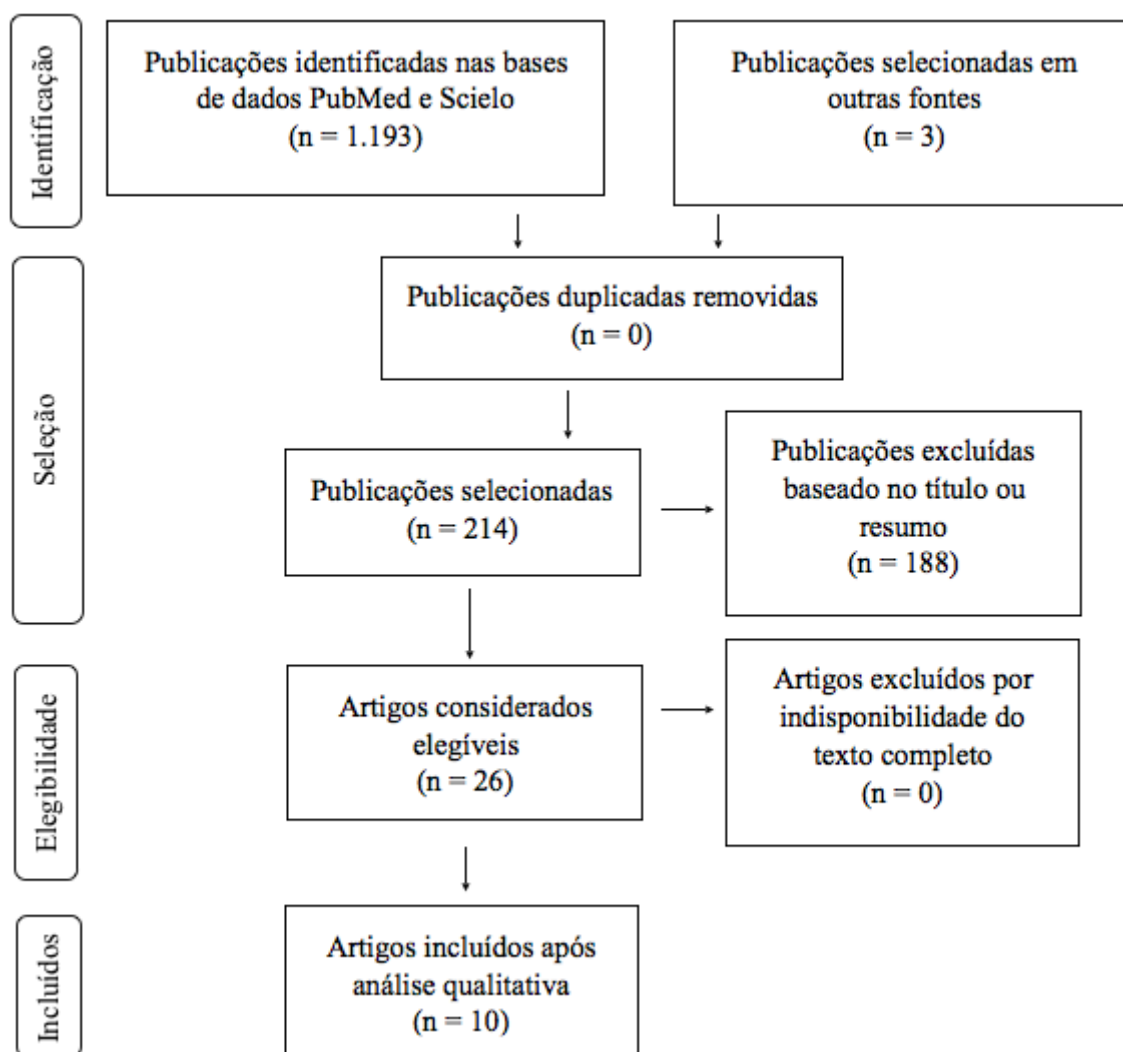
## Métodos

Após a escolha do tema e tipo de estudo, foi feita pesquisa de descritores via plataforma do Portal Regional da BVS. O presente trabalho é uma revisão de literatura e para sua confecção foi utilizada a base de dados do Pubmed e Scielo, utilizando os seguintes descritores: "pancreatic cancer", "periampullary neoplasia", "minimally invasive", "video laparoscopy", "treatment". Ao analisar a pré seleção de artigos houve um total de 1.193 e foram utilizados critérios de inclusão como: artigos disponíveis gratuitamente, textos completos, publicações nos últimos 10 anos, artigos em inglês, espanhol e português, em humanos; totalizando um total de 214 artigos.

Para a seleção dos artigos para revisão foi levado em consideração a afinidade do mesmo com o tema e, principalmente, que abordassem a cirurgia minimamente invasiva como tratamento para as neoplasias periampulares. Além disso, os estudos mais recentes tiveram maior relevância para o trabalho. Sendo assim, a partir da leitura do resumo de cada artigo, foi possível inferir se eram ou não condizentes com o tema abordado e, dessa forma, os mais relacionados foram separados para leitura minuciosa e foram excluídos os artigos que não condiziam com o tema escolhido, os que eram antigos e os que possuíam uma baixo grau de evidência. Os artigos foram traduzidos e resumidos, sendo extraídas informações chaves de cada um e realizado comparativo de dados entre eles, para que fosse possível a construção de uma discussão detalhada sobre o papel da cirurgia minimamente invasiva no tratamento de neoplasias periampulares.



Figura 1: Protocolo de Pesquisa (PRISMA Flow Diagram).



Fonte: elaborado pelo autor.

## Discussão e Resultados

O câncer de pâncreas é uma neoplasia altamente agressiva que está associada a baixa sobrevida de cinco anos. Tendo em vista que apenas 15% dos casos são diagnosticados em estágios iniciais e podem ser submetidos a tratamento cirúrgico. A pancreatoduodenectomia (PD), em geral, é feita por via aberta, embora o uso de técnicas minimamente invasivas esteja sendo mais utilizadas em relação ao passado.<sup>5</sup>

### Pancreatoduodenectomia laparoscópica

A primeira pancreatoduodenectomia laparoscópica (LPD) foi realizada em 1994 por Michel Gagner.<sup>12</sup> Após a realização de um

estudo com 10 casos três anos depois, o cirurgião comparou o tempo operatório com a cirurgia aberta e, concluiu que este ainda era prolongado; também percebeu que havia uma taxa de conversão em torno de 40%.<sup>5</sup> Esses fatores levantaram ao questionamento sobre as vantagens de um Whipple laparoscópico, mesmo com alguns benefícios dessa abordagem já estabelecidos. Sendo esses: recuperação mais rápida, resposta inflamatória reduzida, perda sanguínea intra-operatória reduzida, menor dor no pós-operatória, diminuição da morbidade e melhor efeito cosmético.<sup>4</sup> Depois disso, diversos cirurgiões tentaram realizar abordagens híbridas de laparotomias com laparoscopias, na tentativa de superar limitações, entretanto foi percebido que esse

tipo de abordagem, quando comparada a laparoscopia exclusiva, tem diminuição de seus benefícios.<sup>4,13</sup> A LPD acabou ganhando força, após 30 anos de desenvolvimento e estudos de coorte comprovando seus benefícios, e emergiu como um procedimento bem estabelecido, com taxas aceitáveis de morbimortalidade em alguns centros pancreáticos especializados de alto volume. No entanto, mesmo que a LPD tenha sido aceita em muitos centros especializados, os resultados a curto e longo prazo permanecem controversos e pouco conhecidos.<sup>5</sup>

O estudo LEOPARD-2 foi desenvolvido para avaliar se a cirurgia minimamente invasiva reduz o tempo de recuperação funcional, comparado com a pancreatoduodenectomia aberta em um ambiente de recuperação aprimorado. Sendo de grande relevância para o presente trabalho, uma vez que é um grande estudo randomizado, controlado e multicêntrico. Os dados observacionais sugerem que a pancreatoduodenectomia minimamente invasiva (DPIP) é superior à pancreatoduodenectomia aberta, já que nela se dá uma menor perda sanguínea intra-operatória, esvaziamento gástrico menos tardio, menor morbidade e menor tempo de internação, sem aumentar os custos totais, tudo isso em grandes centros. Por outro lado, aumenta significativamente o tempo operatório e os estudos de registro expressaram preocupações sobre sua segurança.<sup>11</sup> Comparada à pancreatoduodenectomia aberta a mortalidade pode dobrar após DPIP em centros de baixo volume. Além disso, embora os custos operacionais DPIP sejam mais altos, o menor tempo de internação no pós-operatório compensa esse fator. Por fim, os resultados da pancreatoduodenectomia aberta também melhoraram nos últimos anos com estratégias de recuperação aprimoradas, levando a uma menor permanência hospitalar no pós-operatório, o que mais uma vez gera dúvida em qual técnica seja aplicada.<sup>9</sup>

A pancreatoduodenectomia é sabidamente um procedimento de alta complexidade e morbidade, já a via

laparoscópica é ainda mais desafiadora e realizada apenas em grandes centros especializados. Alguns desses centros publicaram estudos comparativos entre a LPD e a via aberta, onde demonstrou a segurança na via laparoscópica, embora seus benefícios oncológicos de longo prazo permaneçam discutíveis. Um ponto de grande importância no grupo laparoscópico foi a perda significativamente reduzida de sangue durante a cirurgia, a menor necessidade de transfusão e uma estadia pós-operatória mais curta (6 dias vs 9 dias).<sup>6,14</sup> Entretanto, os dados de sobrevivência a longo prazo na cirurgia minimamente invasiva são escassos, o que dificulta a comparação com a via aberta e nesse sentido a falta de evidências limita o uso da técnica para abordagem de alguns casos de câncer.<sup>4</sup>

A cirurgia pancreática minimamente invasiva para o câncer pode ser uma alternativa viável nas mãos de um cirurgião experiente, já para os tumores benignos essa via é considerada segura e resolutiva. No entanto, as evidências sobre os resultados a longo prazo no carcinoma ductal de cabeça do pâncreas ainda são escassos, situação semelhante ao tratamento de tumores localizados no corpo e na cauda do órgão, sendo necessários mais ensaios para mostrar seus benefícios oncológicos a longo prazo. Nesse sentido, muitos cirurgiões relutam em adotar o LPD em caso de neoplasia, adotando o diagnóstico de malignidade como contra indicação dessa via.<sup>4</sup>

Os avanços na ressecção vascular e na reconstrução também permitiram evolução na cirurgia do câncer de pâncreas.<sup>14</sup> A definição de doença ressecável e irressecável limítrofe está evoluindo com os avanços na imagem pré-operatória, terapias neoadjuvantes, opções de ressecção e reconstrução vascular. Mais pesquisas sobre a segurança e eficácia da ressecção vascular e seu impacto no resultado são necessárias antes que conclusões definitivas possam ser geradas sobre a utilidade da ressecção vascular.<sup>6</sup>

Segundo o estudo de Zhubin, as abordagens minimamente invasivas de PD

foram associadas à diminuição da morbidade pós-operatória, mesmo que associadas a tempos cirúrgicos mais longos, tendo em vista a morbidade geral dos pacientes submetidos à PD (56,5%). Essa comparação vale tanto para abordagens de tumores em estágio mais baixo e quanto para doença avançada. No estudo a abordagem minimamente invasiva foi usada em 7,3% dos pacientes que, por sua vez, consideraram suas condições gerais e comorbidades. Foi encontrado um menor número de casos de pneumonia pós-operatória, de complicações hemorrágicas e da morbidade geral em comparação com a abordagem aberta. Concluindo que o tempo de operação também se correlacionou significativamente com a morbidade pós-operatória. Existem fatores que podem interferir no tempo cirúrgico de forma individualizada em cada paciente, sendo eles: complexidade do caso, obesidade, estágio avançado do tumor e condições anatômicas. Vale lembrar que esse tipo de abordagem, além do tempo estendido, também apresenta como desvantagem o custo operacional elevado, mas que é compensado em relação a cirurgia aberta no tempo de internação do pós-operatório.<sup>8</sup>

### **Pancreatectomia laparoscópica distal**

A pancreatectomia laparoscópica distal é uma técnica atualmente usada para tumores benignos e lesões malignas de cauda de pâncreas, já que não é necessária a realização de anastomoses e a dissecação é relativamente menos desafiadora em comparação com outras ressecções pancreáticas. Não existem estudos randomizados comparando a laparoscopia versus a pancreatectomia distal aberta, no entanto séries retrospectivas de casos implicaram redução da perda de sangue, menor tempo de internação e menores taxas de infecções com abordagem laparoscópica para doenças benignas e malignas. A taxa de morbidade significativa, incluindo a fístula pancreática, é equivalente nessas duas técnicas. Para patologias benignas, esses resultados

tornam a laparoscopia uma opção atraente, assim como nas lesões malignas ressecáveis.<sup>15</sup>

Mais recentemente, abordagens robóticas têm sido usadas para realizar pancreatectomias distais no tratamento de doenças benignas e malignas do pâncreas. Evidências sobre diferenças entre a abordagem laparoscópica e robótica da pancreatectomia distal são mínimas e limitadas a alguns estudos retrospectivos. Os defensores da abordagem robótica argumentam que ela pode proporcionar melhor visualização e diminuição da perda sanguínea intraoperatória quando comparada à abordagem laparoscópica.<sup>16</sup> As evidências disponíveis também demonstram morbimortalidade perioperatória equivalente para a abordagem robótica em comparação com uma abordagem aberta. Esses dados são severamente limitados pela natureza de baixo volume e de um único centro, geralmente com único cirurgião, o que dificulta uma seleção significativa de casos e suas consequências.<sup>6</sup>

### **Pancreatoduodenectomia robótica**

Um grande estudo demonstra resultados comparáveis de pancreaticoduodenectomia robótica versus laparoscópica e menores taxas de conversão em cirurgia aberta, incidência de fístula pancreática e perda total de sangue com o aumento da experiência com a plataforma robótica.<sup>17</sup> As evidências implicam resultados pós-operatórios de curto prazo equivalentes para a abordagem laparoscópica em comparação à abordagem aberta, enquanto os dados são variados em relação à abordagem robótica. Em geral, as pancreatoduodenectomias minimamente invasivas permanecem limitadas aos centros de câncer de pâncreas de alto volume. Isso se deve em parte à acentuada curva de aprendizado associada à cirurgia pancreática minimamente invasiva. Um cirurgião precisa realizar aproximadamente 70 cirurgias pancreáticas robóticas para ser considerado proficiente, segundo o estudo.<sup>6</sup>

Mais recentemente, pancreatectomias robóticas foram realizadas com alguns resultados equivalentes quando comparadas a cirurgias laparoscópicas e com taxas reduzidas de conversão para procedimentos abertos.<sup>11</sup> As evidências sobre as vantagens da cirurgia pancreática laparoscópica e robótica permanecem confusas, e a adoção generalizada de uma abordagem minimamente invasiva ainda precisa ser confirmada, principalmente em operações oncológicas.<sup>12,13</sup>

Com relação à abordagem minimamente invasiva, a cirurgia robótica é uma técnica avançada e possui vários benefícios, como visualização tridimensional ampliada e instrumentos EndoWrist com maior amplitude de movimento, o que possibilita a execução de procedimentos complexos, como a PD. Desde Giulianotti et al.<sup>18</sup> foi relatado o primeiro caso de DP laparoscópica assistida por robô em 2003; alguns estudos avaliaram a pancreaticoduodenectomia robótica (RPD) e a pancreaticoduodenectomia aberta (OPD) em termos de segurança e eficiência. No entanto, algumas das conclusões desses estudos comparativos estão longe de ser consistentes. Comparado com as técnicas laparoscópicas tradicionais, o uso de um sistema cirúrgico robótico é considerado mais eficaz para procedimentos de PD com as vantagens do aumento da ampliação da visualização, amplitude de movimento e destreza. Os resultados dessa metanálise mostram que a RPD teve melhor desempenho em termos de taxa de margem negativa, taxa de infecção da ferida e tempo de internação. Além disso, a incidência geral de complicações foi significativamente menor no grupo RPD, o que pode reduzir o tempo de internação hospitalar. A taxa de conversão média foi de 7,3% (faixa de 0 a 14%). Houve uma resposta ao trauma menos aguda, explicada pela cirurgia robótica ser capaz de reduzir a lesão tecidual. Desse modo, todos esses fatores podem ser reflexo de uma variedade de características dos sistemas cirúrgicos de robôs e técnicas cirúrgicas.<sup>10</sup>

## Fístula pancreática pós-operatória

Foi realizado um estudo sobre a incidência de fístula pancreática pós operatória em pancreatoduodenectomias com técnicas minimamente invasivas. As fístulas clinicamente relevantes (CR-POPF) afetam até 20% dos pacientes, com fatores de risco estabelecidos, incluindo a textura suave da glândula pancreática, tamanho pequeno do ducto, patologia benigna e perda de sangue. Para cirurgiões experientes a pancreatoduodenectomia robótica (RPD) resulta em menor perda sanguínea em comparação à pancreatoduodenectomia aberta (OPD), e também melhor visualização por ser ampliada e ter imagem tridimensional.<sup>19</sup> Portanto, este estudo sugere que a abordagem robótica está associada a uma redução da incidência de fístula e acaba tendo um efeito protetor. Também está associada a uma melhora na qualidade de vida pós operatória, tendo em vista que é uma complicação importante que afeta a recuperação do paciente.<sup>7</sup>

## Conclusão

As técnicas minimamente invasivas mostram-se cada vez mais relevantes quando se trata da diminuição da morbimortalidade dos pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia. Na pancreatoduodenectomia não é diferente, tanto a via laparoscópica quanto a via robótica apresentam benefícios na redução de complicações intra, peri e pós operatórias dos pacientes com tumores periampulares e na diminuição do tempo de internação hospitalar. Essa abordagem também garante uma menor incisão e lesão tecidual, o que favorece a resposta endócrina, metabólica e imunológica ao trauma (REMIT) menos exuberante. Com isso o paciente pode apresentar menos dor durante o pós operatório, uma recuperação mais acelerada e, portanto, menos dias de internação pós-cirúrgica, além de ferida operatória com melhor aspecto estético.

Entretanto esses benefícios ainda são questionáveis quando comparados a via aberta,

uma vez que o advento tecnológico impõe uma maior complexidade cirúrgica, um maior tempo operatório, necessidade de profissionais altamente capacitados e treinados, um hospital de grande porte e, principalmente, um custo elevado. Outro fator de relevância para indicação dessa abordagem é a presença de ensaios clínicos que comprovem suas vantagens oncológicas a longo prazo. No entanto essa questão é limitada pela natureza de baixo volume das cirurgias e necessidade de grandes centros, o que dificulta ainda mais sua comprovação. Sendo assim, devido à falta de volume nesses tipos de cirurgias minimamente invasivas são necessários mais estudos a fim de ponderarmos sobre a relevância do uso cotidiano da técnica.

### Referências

1. Ministério da saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Bassan AF, Psinani L., Kalil MS., Doncatto V., Toneto MG. Câncer da cabeça de pâncreas Pancreatic cancer. 2017. Disponível em: <https://editora.pucrs.br/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2017-2/arquivos/pdf/15.pdf>
3. Ministério da saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer – INCA. Tipos de Câncer. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>
4. Pędziwiatr M, Małczak P, Major P, et al. Minimally Invasive Pancreatic Cancer Surgery: What is the current evidence?. *Med Oncol.* 2017;34(7):125.
5. Zhang YH, Zhang CW, Hu ZM, Hong DF. Pancreatic Cancer: Open or Minimally Invasive Surgery?. *World J Gastroenterol.* 2016;22(32):7301-7310.
6. Acher AW, Bleicher J, Cannon A, Scaife C. Advances in Surgery for Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(6):1037-1043.
7. Cai J, Ramanathan R, Zenati MS, et al. Robotic Pancreaticoduodenectomy is Associated with Decreased Clinically Relevant Pancreatic Fistulas: a Propensity-Matched Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(5):1111-1118.
8. Moghadamyeghaneh Z, Sleeman D, Stewart L. Minimal-invasive Approach to Pancreatoduodenectomy is Associated With Lower Early Postoperative Morbidity. *Am J Surg.* 2019;217(4):718-724.
9. De Rooij T, van Hilst J, Bosscha K, et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreatoduodenectomy (LEOPARD-2): Study Protocol for a Randomized Controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):1. Published 2018 Jan 3.
10. Peng L, Lin S, Li Y, Xiao W. Systematic Review and Meta-analysis of Robotic Versus Open Pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc.* 2017;31(8):3085-3097
11. Rooij T, Lu MZ, Steen MW, et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreatoduodenectomy: Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Cohort and Registry Studies. *Ann Surg.* 2016;264(2):257-67.
12. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic Pylorus-preserving Pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc* 1994; 8: 408-410
13. Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M, Vaithiswaran V, Senthilnathan P, Parthasarathi R, Praveen Raj P. Evolution in Techniques of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: a Decade Long Experience From a Tertiary Center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 731-740
14. Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, Truty MJ, Nagorney DM, Kendrick ML. Total Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Oncologic Advantages Over Open Approaches? *Ann Surg* 2014; 260: 633-638;
15. Nakamura M, Wakabayashi G, Miyasaka Y, et al. Multicenter Comparative Study of Laparoscopic and Open Distal Pancreatectomy Using Propensity Score-matching. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22:731-6.
16. Lai EC, Tang CN. Robotic Distal Pancreatectomy Versus Conventional Laparoscopic Distal Pancreatectomy: a Comparative Study for Short-term Outcomes. *Front Med* 2015(9):356-60.

17. Boone BA, Zenati M, Hogg ME, et al. Identification of the Learning Curve. *JAMA Surg* 2015; 150:416-22.

18. Giulianotti PC, Coratti A, Angelini M, Sbrana F, Cecconi S, Balestracci T, Caravaglios G (2003) Robotics in General Surgery: Personal

Experience in a Large Community Hospital. *Arch Surg* 8:777-784

19. Nappo G, Perinel J, El Bechwaty M, Adham M. The Standardization of Pancreatoduodenectomy: Where Are We? *Pancreas*. 2016;45(4):493-502.

# ENVOLVIMENTO SISTÊMICO NA SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS: UM ESTUDO DE CASO

## SYSTEMIC INVOLVEMENT IN CHURG-STRAUSS SYNDROME: A CASE STUDY

Lívia B. Gomes<sup>1</sup>✉; Isabella C. V. Antunes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do 11º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO, <sup>2</sup>Preceptora do CTI do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano.

### Resumo

**Introdução:** A Síndrome de Churg-Strauss, ou mais recentemente conhecida como Granulomatose eosinofílica com poliangiíte, é uma vasculite sistêmica auto-imune predominantemente de pequenos vasos relacionada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Seu diagnóstico é difícil e o tratamento ainda não está bem estabelecido. **Objetivo:** Relatar um caso da Síndrome de Churg-Strauss diagnosticada no Hospital das Clínicas de Teresópolis. **Métodos:** Foram elegidos 20 artigos a partir de pesquisa na base de dados Scielo, MedLine e Lilacs. **Relato de caso:** Paciente masculino, idoso, asma brônquica diagnosticado aos 67 anos, apresenta mialgia, prostração, fraqueza, febre baixa e adinamia. É internado no Hospital das Clínicas de Teresópolis, evoluindo com injúria renal aguda e insuficiência respiratória aguda. É transferido para o Centro de Terapia Intensiva onde foi feita a hipótese de vasculite de pequenos vasos e iniciado corticoterapia com imunossupressão. Devido ao quadro clínico grave, o paciente evolui para óbito. **Discussão:** De acordo com o American College of Rheumatology o paciente possui 5 dos 6 critérios diagnósticos para Síndrome de Churg-Strauss. O quadro teve desfecho com prognóstico ruim pelo acometimento de sistema nervoso central, cardíaco e renal. **Conclusão:** É imprescindível o reconhecimento da doença em suas fases precoces a fim de evitar complicações fatais.

**Descritores:** Vasculite; eosinofilia; asma

### Abstract

**Background:** Churg-Strauss Syndrome, or more recently known as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, is an autoimmune systemic vasculitis predominantly of small vessels related to the anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA). The diagnosis is difficult, and the treatment is not yet well established. **Objectives:** Report a Churg-Strauss Syndrome case diagnosed at Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO). **Methods:** Twenty articles were chosen from a search in the databases SciELO, MEDLINE and LILACS. **Case report:** Male, elderly patient, bronchial asthma diagnosed at 67 years old, presents with myalgia, prostration, weakness, low fever and adynamia. He is admitted to HCTCO, developing acute kidney injury and acute respiratory failure. He is transferred to the Intensive Care Center where the hypothesis of small vessel vasculitis was made, and corticosteroid therapy started with immunosuppression. Due to the severe clinical condition, the patient progresses to death. **Discussion:** According to the American College of Rheumatology the patient has 5 of the 6 diagnostic criteria for Churg-Strauss syndrome. The condition had an outcome with a poor prognosis due to the involvement of the central nervous system, cardiac and renal systems. **Conclusions:** It is essential to recognize the disease in the phases before the end to avoid fatal complications

**Keywords:** Vasculitis; Eosinophilia; Asthma

## Introdução

As vasculites sistêmicas primárias caracterizam-se pela inflamação e lesão da parede dos vasos sanguíneos por intensa formação de infiltrado que culmina em necrose fibrinoide do vaso.<sup>1,2</sup> Elas são classificadas quanto ao tipo celular predominante no infiltrado inflamatório e, mais recente, de acordo com o consenso de Chapel Hill, pelo calibre do vaso acometido.<sup>1,2</sup> Dentre as manifestações clínicas observadas estão sinais e sintomas de inflamação sistêmica como febre, adinamia, perda ponderal, fadiga, mialgias, artralgias, além de manifestações locais de isquemia.<sup>3</sup> Os mecanismos imunopatológicos envolvidos nas vasculites são invasão direta por agentes infecciosos, deposição de imunocomplexos, presença de anticorpos com especificidade para antígenos da parede vascular ou de anticorpos específicos para os leucócitos.<sup>3</sup>

Em 1951, Jacob Churg e Lotte Strauss observaram quadro de asma severa associado à febre, hipereosinofilia, vasculite necrotizante em vasos de pequeno calibre e lesões granulomatosas em diversos órgãos, em 13 casos de autópsia de pacientes que possuíam diagnóstico anterior de poliarterite nodosa (PAN)<sup>4, 5, 21</sup>. A partir disso, os patologistas descreveram pela primeira vez a Síndrome de Churg-Strauss (SCS), Angiite Granulomatosa Alérgica, e mais recentemente chamada de Granulomatose Eosinofílica com poliangiite (GEPA)<sup>4</sup>. Trata-se de uma vasculite sistêmica auto-imune predominantemente de pequenos vasos relacionada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), rara, com ocorrência igual entre os sexos e idade média de diagnóstico entre a quarta e quinta décadas de vida.<sup>6, 7, 16, 20</sup> Apesar de pertencer ao grupo das vasculites relacionadas ao ANCA, a GEPA se diferencia da Granulomatose com Poliangiite (GPA) e da Poliangiite Microscópica (PAM)

pela sua natureza alérgica com sintomas asmáticos e pela presença de hipereosinofilia.<sup>14</sup>

A etiologia da GEPA ainda é desconhecida, porém sabe-se que há um importante componente alérgico e imune-mediado, além de estar ligado, possivelmente à exposições recorrentes ao *Staphylococcus aureus*, ao uso de antileucotrienos em tratamento de asma grave em substituição aos corticóides orais e por alteração da apoptose de linfócitos e eosinófilos mediada pela molécula ligante CD95.<sup>3, 4, 9</sup>

A doença possui três fases clínicas que podem ocorrer sobrepostas, sugerindo um mau prognóstico nesse caso.<sup>4</sup> A primeira fase é chamada de prodrômica, a mais longa, marcada por asma, rinosinusites de repetição e presença de polipose nasal; a segunda é a fase eosinofílica que pode se manifestar anos após a fase prodrômica, é caracterizada por infiltrados de eosinófilos teciduais – Pneumonia eosinofílica e gastroenterite eosinofílica crônicas, por exemplo; e a terceira fase é a vasculítica, que pode ser fatal com acometimento sistêmico.<sup>9, 10, 11</sup> Devido à alta variabilidade de possibilidades de quadros clínicos em cada fase, a GEPA torna-se uma doença de difícil diagnóstico.<sup>10</sup>

Os pacientes apresentam sintomas constitucionais como febre, mialgia, adinamia, perda ponderal e artralgias.<sup>12</sup> Embora seja reconhecidamente uma doença sistêmica, a GEPA tem preferência pelos sistemas nervoso periférico, respiratório e pele, cursando principalmente com mononeurite múltipla ou polineurite, asma grave, púrpura palpável e capilarite alveolar podendo culminar em hemorragia alveolar.<sup>11</sup> O acometimento cardiovascular por infiltração eosinofílica é a principal causa de óbito na GEPA, apresentando-se na forma de insuficiência cardíaca.<sup>13</sup> Envolvimento renal e do sistema nervoso central são menos frequentes na GEPA quando comparado às outras vasculites relacionadas ao ANCA.<sup>3</sup>



O diagnóstico constitui o grande desafio dessa patologia.<sup>17, 18, 19</sup> O diagnóstico pode ser baseado nos critérios do *American College of Rheumatology* definidos em 1990, que possuem 99% de especificidade e 85% de sensibilidade, o qual determina que pelo menos quatro dos seis deva estar presentes: asma moderada a grave, eosinofilia > 10% ou > 1500cél/L, mono ou polineuropatia, infiltrados pulmonares transitórios, acometimento de seios paranasais e exame anatomopatológico demonstrando vasos sanguíneos com eosinófilos extravasculares.<sup>1, 6, 10, 15</sup> A GEPA está associada a 48-66% de positividade para o ANCA, mais precisamente o padrão perinuclear, sendo associado a uma maior prevalência de capilarite alveolar.<sup>3, 4, 8, 15</sup> Dentre outras alterações laboratoriais estão anemia normocrômica e normocítica, leucocitose, elevação de VHS e PCR, níveis elevados de IgE, hipergamaglobulinemia e possível positividade para fator reumatóide em títulos baixos.<sup>3</sup> As manifestações radiológicas pulmonares revelam consolidações alveolares periféricas, multifocais e bilaterais que podem anteceder vasculite sistêmica em 40% dos casos, além de outros achados como aumento hilar, derrame pleural bilateral, cavitações em menor número, espessamento brônquico.<sup>9</sup> Na tomografia as alterações mais comuns são infiltrados intersticiais alveolares difusos em vidro fosco circundados com nódulos centro-lobulares, espessamento brônquico, achados de comprometimento cardíaco e consolidação pleural pulmonar.<sup>3, 9</sup> Provas de função pulmonar são importantes para avaliação da gravidade da asma do paciente.<sup>3</sup>

Embora não exista consenso sobre o tratamento da GEPA, a conduta é baseada na gravidade do quadro.<sup>11</sup> Pacientes com acometimento gastrointestinal, com proteinúria 24h > 1g/d por 3 dias, creatinina >1,5mg/dl, alterações do sistema nervoso central e cardiopatia são considerados graves e, além de pulsoterapia de metilprednisolona e prednisona 1mg/kg, devem receber terapia com

ciclofosfamida se apresentarem mais de uma dessas alterações.<sup>9, 12, 14, 15</sup> A remissão ocorre em 80% dos pacientes e a taxa de sobrevivência em dez anos é de 79,4%.<sup>9</sup> Após a remissão, o paciente deve fazer o desmame total da prednisona e manter a ciclofosfamida 2mg/kg por um ano.<sup>9</sup>

O prognóstico depende diretamente dos órgãos acometidos, em um estudo prospectivo realizado com 342 pacientes com proteinúria, insuficiência renal, alterações cardiovasculares, alterações de sistema nervoso central e de trato gastrointestinal, a mortalidade foi maior nos pacientes com sintomas gastrointestinais (54,2%) e proteinúria (48%).<sup>9</sup> Pacientes com pouco envolvimento orgânico respondem bem ao tratamento isolado com corticóides sistêmicos e, os que necessitam de agentes imunossupressores são os com envolvimento orgânico e respondem mal aos corticóides isolados.<sup>3</sup>

O objetivo deste trabalho é relatar um caso da síndrome, embora rara, diagnosticada no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO) em um paciente que evoluiu para forma grave da doença e, posteriormente, óbito durante o uso de ciclofosfamida. Além disso, será discutida a questão da dificuldade de identificação da Síndrome de Churg-Strauss muitas vezes tratada como asma de difícil controle, atopia, pneumonia bacteriana e outras patologias reumatológicas, tornando-a uma doença subdiagnosticada.

## Objetivos

Primário: Relatar um caso da Síndrome de Churg-Strauss ou Granulomatose eosinofílica com poliangiite diagnosticada no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano.

Secundário: Enfatizar a importância do reconhecimento precoce da doença a fim de evitar complicações fatais.

## Métodos

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Serra dos Órgãos com número do CAAE 33553820.2.0000.5247. Além disso, foi feita uma revisão de literatura através das bases de dados Scielo, Medline e Lilacs. Foram usadas os descritores “vasculitis”, “eosinophilia” e “asthma” com operador booleano “AND” entre os anos de 2005 e 2019, com filtro de linguagem em português, inglês e espanhol. Foram achados 124 artigos e a partir da leitura do resumo, foram escolhidos 20 artigos. Para conceituar o tema foi utilizado um livro de reumatologia.

## Relato de Caso

Paciente masculino, 69 anos, casado, natural do Rio de Janeiro e morador de Teresópolis, católico e caucasiano deu entrada no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO) queixando-se de mialgia em membros inferiores associado à dificuldade para deambular a um mês. Há 15 dias referiu início de artralgia de caráter migratório e assimétrico que acometia grandes articulações – cotovelos e ombros, além de articulação têmporo-mandibular. Ainda relatou sintomas constitucionais como febre baixa, perda ponderal, fadiga e adinamia. Paciente diagnosticado com asma brônquica após os 60 anos de vida, em acompanhamento com pneumologista. Fazia uso regular de medicação inalatória e, durante crises, prednisolona. Sem outras comorbidades. Negou história familiar de

doenças crônicas. Negou tabagismo e etilismo. Realizada atividade física regular e apresentava alimentação saudável.

Ao exame físico da admissão apresentava-se com abertura ocular espontânea, sonolento, sem responder aos questionamentos, consumido, afebril, normocorado e hidratado, eupneico em ar ambiente, eucárdico, queixando-se de dor em articulação têmporo-mandibular além de dificuldade para deambular. À ausculta cardiovascular apresentava ritmo cardíaco regular em dois tempos com bulhas normofonéticas, à ausculta pulmonar, murmúrio versicular universalmente audível sem ruídos adventícios. O exame do abdome não evidenciou alterações, massas palpáveis ou visceromegalias. Nos membros inferiores não havia alterações. Foi internado no setor de Clínica Médica do HCTCO onde permaneceu durante 12 dias a fim de esclarecer etiologia da mialgia.

Nesse período o paciente apresentou febre baixa, fraqueza, adinamia e evoluiu com diminuição da diurese, além de piora progressiva das escórias nitrogenadas. Pela injúria renal aguda, a nefrologia optou pela realização de sessões de diálise durante a internação na enfermaria. Dentre os exames solicitados para investigação diagnóstica durante esse período estão sorologias para hepatite A, B e C negativas, anti-HIV negativo, VDRL não reagente, sorologias para leptospirose negativas assim como para as arboviroses. O paciente apresentou leucocitose, elevação de VHS e PCR, EAS com hematuria, piócitos e celularidade aumentada e, anemia progressiva. A tabela 1 apresenta os resultados mais relevantes ao caso durante sua estadia na enfermaria.

Tabela 1 Exames laboratoriais durante internação na enfermaria do HCTCO

	17/04	19/04	20/04	24/04	25/04
Leucócitos (cel/mm <sup>3</sup> )	20.500	21.490	19.990	20.330	19.770
Eosinófilos (%)	4%	4%	4%	2%	10%
Bastões (%)	2	5	7	6	9

Segmentados (%)	81	76	79	80	60
Hemácias (cel/mm <sup>3</sup> )	-	4,30	3,68	3,29	3,20
Hemoglobina (g/dL)	-	12	10,7	9,6	9,2
Hematócrito (%)	-	35	32,6	28	27,6
Ureia (mg/dL)	-	54	83	179	206
Creatinina (mg/dL)	-	0,9	2,0	4,0	4,8
VHS (mm)	91	100	110	-	-
PCR (mg/L)	244,4	-	-	-	-
CPK (U/L)	746	182	152	69	-

Fonte: elaborado pelo autor.

A radiografia de tórax mostrou opacidades nodulares e alveolares difusas, principalmente em lobos inferiores. O Ecocardiograma evidenciou função diastólica com diminuição do relaxamento com discreto refluxo mitral e tricúspide, veia cava inferior com 1,1 centímetro de diâmetro e pressão na artéria pulmonar estimada de 23mmHg, sem mais alterações. O ultrassom de abdome total revelou intenso meteorismo intestinal.

No sétimo dia de internação apresentou-se hipocorado ++/4+ taquipneico, taquicárdio, com saturação de 87% em ar ambiente e com temperatura axilar de 37,9°. Foram adotadas medidas de controle clínico para estabilização do paciente. Tomografia computadorizada de tórax realizada após esse evento evidenciou derrame pleural pequeno bilateral com atelectasias compressivas, espessamento da interface pleuroparenquimatosa do ápice pulmonar direito com nódulo espiculado em permeio, opacidade em vidro fosco e em aspecto fibrocicatricial bem evidentes em lobos inferiores. Com base nessa conjuntura clínica e laboratorial foram interrogadas síndrome paraneoplásica e vasculites sistêmicas. Na noite posterior o paciente evoluiu com dispnéia, hemoptise e tosse persistente. Ao exame físico o paciente encontrava-se diaforético, instável apesar do uso de dobutamina a 5mcg/kg/minuto, taquidispneico em macro 12L/minuto com intenso esforço respiratório, taquicárdico (134bpm), hipotenso

(85x51mmHg), descorado (3+/4+), cianose central, hipotérmico ao toque, com dificuldade de atender às solicitações mais simples. Ao exame cardiovascular o ritmo era irregular com sopromais audível em foco mitral, ausculta pulmonar com estertorações difusas, abdome distendido com peristalse inaudível e perfusão periférica acentuadamente lentificada. Foi optado pela intubação orotraqueal e transferência do paciente para o Centro de Terapia Intensiva (CTI) do HCTCO.

No CTI o paciente permaneceu por 18 dias, mantido em sedação com Fentanil e Midazolam com adaptação adequada à ventilação mecânica. De acordo com as conclusões feitas após análise clínica e complementar foi levantada a hipótese de vasculite de pequenos vasos e iniciada apulsoterapia com metilprednisolona, ciclofosfamida e imunoglobulina humana, além de antibioticoterapia com meropénem associado à vancomicina e antifúngico com fluconazol. A tabela 2 apresenta os exames mais expressivos durante a internação no CTI. A dosagem do ANCA evidenciou padrão perinuclear com diluição 1:80 o que fortaleceu o diagnóstico de vasculite de pequenos vasos. Uma nova tomografia de tórax evidenciou piora pulmonar com áreas extensas de consolidação associadas à broncogramas aéreos difusamente, além de áreas de espessamento do interstício interlobular e dos septos interlobulares. E na parte abdominal havia calcificações granulomatosas residuais no

parênquima esplênico. O paciente foi submetido a inúmeras sessões de diálise devido à insuficiência renal aguda progressiva e,

necessitou transfundir concentrados de hemácias e plasma fresco congelado durante a sua internação.

Tabela 2 Exames laboratoriais relevantes realizados no CTI

	01/05	02/05	03/05	08/05	09/05	12/05
Leucócitos (cel/mm <sup>3</sup> )	35.130	21.130	26.390	12.300	32.670	4.920
Eosinófilos (%)	0%	1%	0%	0%	0%	0%
Bastões (%)	-	9	10	7	10	3
Segmentados (%)	-	75	82	87	85	91
Hemácias (cel/mm <sup>3</sup> )	2,97	2,64	2,80	2,98	3,50	2,83
Hemoglobina (g/dL)	8,7	7,7	8,2	8,7	10,2	8,1
Hematócrito (%)	25,9	23,8	25,1	27,5	33,0	26,3
Ureia (mg/dL)	229	288	161	255	168	300
Creatinina (mg/dL)	5,9	6,4	3,3	1,8	1,7	1,4
VHS (mm)	125	80	115	-	-	135
PCR (mg/L)	-	-	-	-	-	-
CPK (U/L)	1119	676	563	170	206	378
CKMB (ng/mL)	52	24	38	15	10	16
Troponina I	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
ANCA			1:80 padrão p-ANCA			

Fonte: elaborado pelo autor.

No nono dia de internação o paciente apresentava pupilas mióticas e não fotorreagentes ao exame físico, sendo submetido à tomografia de crânio que revelou hemorragia subaracnoide. Nessa mesma tomografia havia achado de sinusopatia esfenoidal bilateral, o que contribuiu ainda mais com a suspeita de vasculite relacionada ao ANCA. Foi realizado traqueostomia por não haver previsão de extubação do paciente pela sua clínica enriquecida. No décimo quarto dia apresentou enfisema subcutâneo extenso à direita associado a pequeno pneumotórax o qual foi drenado através de toracostomia em selo d'água.

O paciente permaneceu em estado gravíssimo mesmo com as apropriadas medidas adotadas durante sua permanência no hospital.

Ao longo da internação no CTI por muitas vezes apresentou instabilidade hemodinâmica, permaneceu mal distribuído, dependeu da infusão de altas doses de aminas e de altas porcentagens de FiO<sub>2</sub> para manter saturação adequada. O quadro teve desfecho com óbito após 20 minutos de parada cardiorrespiratória em assistolia mesmo com infusão de adrenalina. Foram adotadas as devidas condutas baseadas no ACLS, porém sem sucesso.

### Discussão

Este relato expõe um caso de Síndrome de Churg-Strauss ou, mais recentemente chamada de Granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPa), que é a vasculite sistêmica associada ao ANCA menos comum e mais mal caracterizada em termos de descrições patológicas e achados de imagem. Seu

## Relato de Caso

diagnóstico é difícil nas fases precoces da doença, pois a asma brônquica por si só pode ser de difícil controle, dependente de corticoterapia, pode estar associada à eosinofilia, rinosinusite e infiltrados pulmonares ocasionais. O acometimento de órgãos permite o levantamento de hipóteses diagnósticas que incluam as vasculites ligadas ao ANCA. Entretanto tal acometimento orgânico pode muitas vezes ser fatal, principalmente se atingir os sistemas nervoso central e cardiovascular. Por isso, o diagnóstico da Síndrome de Churg-Strauss deve ser questionado sempre que houver desenvolvimento inédito de asma brônquica de difícil controle na fase adulta e eosinofilia periférica marcada. A GEPA tem preferência pelo acometimento pulmonar, de vasanervorum e de pele. Dentre as vasculites de pequenos vasos é a que menos atinge glomérulos. O exame que auxilia o diagnóstico é a dosagem do ANCA que é positivo em 50% dos casos, sendo padrão perinuclear em sua maioria. Porém, é importante salientar que ANCA negativo não exclui o diagnóstico de GEPA. Além disso, para avaliação de acometimento cardiopulmonar devem ser solicitados tomografia de tórax, ecocardiograma, eletrocardiograma e prova de função pulmonar. Na tomografia de tórax os achados que nos fazem suspeitar da patologia estudada são padrão de opacidades em vidro fosco e presença de consolidações em ambos os pulmões. O sucesso do tratamento depende da determinação da severidade da doença para a escolha terapêutica imunossupressora adequada.

No caso reportado podemos destacar asma brônquica apresentada pelo paciente que, apesar de não haver história de agudizações e difícil controle, foi diagnosticada na sexta década de vida do mesmo. Ademais, apresentava um quadro arrastado de perda ponderal, mialgia, artralgias de caráter migratório e assimétrico, associado à fadiga e febre baixa. Tais sintomas são constitucionais, indicando que há envolvimento inflamatório sistêmico. Para pensarmos em vasculites de

pequenos vasos, o paciente pode apresentar neurite, púrpura palpável, glomerulonefrite e/ou capilarite pulmonar. No caso em questão o indivíduo evoluiu com hemoptise, dispnéia súbita e ausculta pulmonar com estertores, indicando infiltrado sanguinolento nos alvéolos, e acometimento glomerular grave e progressivo, apesar de não ser comum na GEPA. A tomografia de tórax evidenciou opacidades em vidro fosco e presença de nódulos espiculados, fibrocicatríciaise consolidações difusas, sendo achados radiográficos muito comuns na GEPA. Em hemogramas realizados foi evidenciado eosinofilia constante e prontamente reduzida após início da corticoterapia. A dosagem do ANCA determinou padrão perinuclear. Em casos em que a biópsia não estiver disponível, o ANCA positivo, especialmente o tipo antimieloperoxidase, pode reforçar o diagnóstico. Outros achados laboratoriais foram as provas de atividade inflamatória elevadas durante toda a internação. E, é importante lembrar que a tomografia de crânio revelou acometimento de seis paranasais. Portanto, de acordo com *American College of Rheumatology*, o diagnóstico de GEPA pode ser feito através da presença de quatro de seis critérios e o paciente apresentava pelo menos cinco: asma brônquica, eosinofilia > 10% ou > 1500 células/L, poliartralgia, infiltrados pulmonares transitórios e acometimento de seios paranasais.

As altas taxas de CKMB, CPK e a positividade da troponina indicam acometimento cardíaco e muscular importante no paciente em questão. Na GEPA a maior taxa de mortalidade se dá com envolvimento cardíaco através de infiltrados eosinofílicos no músculo cardíaco gerando insuficiência do órgão. A rápida progressão da piora da função renal em um paciente que não possuía comorbidades é, com certeza, o que chama mais atenção no caso, visto que a GEPA não tem preferência pelos capilares glomerulares. Para somar a esse prognóstico ruim, o paciente evoluiu com hemorragia subaracnoide. Indivíduos com GEPA e acometimento

cardíaco, renal e/ou do sistema nervoso central apresentam prognóstico pior, tendo o paciente estudado envolvimento dos três sistemas.

Apesar de tratamento agressivo com pulsoterapia de metilprednisolona e uso de ciclofosfamida, o paciente manteve-se em estado grave com prognóstico péssimo, evoluindo para óbito por choque distributivo. Isso demonstra a importância do reconhecimento precoce da doença para evitar as fases tardias que sem tratamento têm prognóstico reservado e sombrio.

O diagnóstico diferencial da Síndrome de Churg-Strauss deve ser feito com pneumonia eosinofílica crônica na qual o acometimento é exclusivamente pulmonar e com síndromes hipereosinofílicas.

O presente estudo mostrou-se desafiador e estimulante na busca por dados em prontuário, na leitura de artigos através da revisão de literatura e na associação da teoria com um caso real.

## Conclusão

A Síndrome de Churg-Strauss é uma entidade rara, de difícil diagnóstico, de tratamento ainda sem consenso e prognóstico sombrio se não tratado.

Nesse contexto torna-se imprescindível a suspeita em estágios precoces da doença em pacientes que apresentem asma de difícil controle diagnosticada na fase adulta acompanhado de rinosinusites de repetição, presença de pólipos nasais, pneumonia eosinofílica recorrentes e eosinofilia periférica marcada.

## Riscos e Benefícios

Todo e qualquer trabalho envolvendo seres humanos possui riscos variados. No caso em questão, por ser revisão de prontuário, apresenta riscos considerados mínimos pela Resolução 466/2012 do Sistema CEP/CONEP. Dentre eles estariam quebra do sigilo, quebra do anonimato, constrangimento, estresse e desconforto por parte dos familiares do paciente

relatado e, alterações na autoestima desses pela evocação de memórias do caso em questão. O caso permitiu o estudo teórico profundo da doença a partir da prática, provocando em seus pesquisadores uma precoce suspeita diagnóstica em casos futuros.

## Referências

1. Barros, M. T., & Barros, R. T. (1998). Vasculites: classificação, patogênese e tratamento. *Rev. bras. alergía imunopatol*, 128-38.
2. Brandt, H. R. C., Arnone, M., Valente, N. Y. S., Criado, P. R., & Sotto, M. N. (2007). Vasculite cutânea de pequenos vasos: etiologia, patogênese, classificação e critérios diagnósticos-Parte I. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 82(5), 387-406.
3. Alto, R. V. M. (2008). Síndrome de Churg-Strauss e discussão de um caso clínico (Doctoral dissertation, Universidade da Beira Interior).
4. Betancourt, A. S., & Cole, M. G. (2015). Poliangeítis granulomatosa con eosinofilia. Revisión y reporte de caso de una paciente con eosinofilia, mononeuropatía de miembro inferior, rinosinusitis y asma. *Revista Colombiana de Reumatología*, 22(3), 180-185.
5. Vega, J., & Duclós, J. (2006). Hemorragia pulmonar secundaria a una reactivación tardía de un síndrome de Churg-Strauss en un paciente en hemodiálisis crónica: Report of one case. *Revista médica de Chile*, 134(1), 79-84.
6. Maraschin Haggström, F., Walker Zettler, E., & Braun, C. (2008). Síndrome de Churg-Strauss: relato de caso. *Sci. med*.
7. Fernandes, G. L., Teixeira, A. A., Antón, A. G. S., Reis, A. T. R., Freitas, A. C. R. D., & Basílio, D. B. (2014). Churg-Strauss syndrome: a case report. *Radiologia brasileira*, 47(4), 259-261.
8. Rodríguez-Armendáriz, R., Hernández-Saldaña, R., Hinojos-Gallardo, L. C., Ramos-Martínez, E., & Soto-Ramos, M. (2017). Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Neumología y cirugía de tórax*, 76(1), 36-43.

9. Barros, J. M. D., Antunes, T., & Barbas, C. S. V. (2005). Síndrome de Churg-Strauss. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 31, s27-s31.
10. Betancourt, A. S., & Cole, M. G. (2015). Poliangeítis granulomatosa con eosinofilia. Revisión y reporte de caso de una paciente con eosinofilia, mononeuropatía de miembro inferior, rinosinusitis y asma. *Revista Colombiana de Reumatología*, 22(3), 180-185.
11. López Rengifo, D. M., Contreras Zúñiga, E., & Osio, L. F. (2007). Síndrome de Churg Strauss. *Rev. colomb. reumatol*, 237-240.
12. Mardegan, L. C., Soledade, C., Sachetto, Z., Bertolo, M. B., Amstalden, E. M. I., Sâmara, A. M., & Fernandes, S. R. M. (2004). Síndrome de Churg Strauss: uma vasculite rara. *Revista Brasileira de Reumatologia*.
13. Imboden, J. B., & Stone, J. H. (2014). *CURRENT: Reumatologia- Diagnóstico e Tratamento*. AMGH Editora.
14. Rodríguez-Armendáriz, R., Hernández-Saldaña, R., Hinojos-Gallardo, L. C., Ramos-Martínez, E., & Soto-Ramos, M. (2017). Granulomatosis eosinofílica con poliangitis: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Neumología y cirugía de tórax*, 76(1), 36-43.
15. da Costa Pinto, F. P., da Silva, H. C., Bruno, L. P., Jr, M. L. C. A., Pozzobon, C. R., & de Oliveira, J. G. P. (2006). Asma grave e eosinofilia persistente. *Pulmão RJ*, 15(4), 277-280.
16. Marques, C. C., Fernandes, E. L., Miquelin, G. M., & Colferai, M. M. T. (2017). Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: key to diagnosis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 92(5), 56-58.
17. Forero Illera, E., & Lechuga Ortiz, J. (2018). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a challenge for differential diagnosis. *Revista Salud Uninorte*, 34(2), 527-530.
18. Giesen, L., Navajas, L., Andino, R., Vera, C., & González, S. (2015). Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev. chil. dermatol*, 31(2), 151-154.
19. Restrepo, M., González, L. A., Vásquez, G., Londoño, D., Correa, L. A., & Ramírez, L. A. (2009). Síndrome de Churg-Strauss: a propósito de un caso con manifestaciones poco usuales. *Revista Colombiana de Reumatología*, 16(1), 112-119.
20. Landín, I., Barbería, E., Dasi, C., & Arimany-Manso, J. (2019, April). Muerte inesperada debida a granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss). In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 42, No. 1, pp. 83-87). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
21. Santos, Yuri Albuquerque Pessoa, et al. "Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Churg-Strauss syndrome) as a differential diagnosis of hypereosinophilic syndromes." *Respiratory medicine case reports* 21 (2017): 1-6.

# FENÔMENOS TROMBOLÍTICOS: PROFILAXIA DURANTE O CICLO GRAVÍDICO PUERPERAL

*THROMBOLYTIC PHENOMENA: PROPHYLACTIC DURING THE PUERPERAL PREGNANCY CYCLE*

Igor C. Scarabeli<sup>1</sup>✉; Ana Paula V. dos S. Esteves<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos, <sup>2</sup>Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. [anapaulaesteves@me.ufrrj.br](mailto:anapaulaesteves@me.ufrrj.br)

## Resumo

**Introdução:** Os fenômenos trombóticos associados ao ciclo gravídico-puerperal apresentam uma incidência relativamente baixa e afetam 1-2 em 1.000 gestações. Sua morbimortalidade torna-se alarmante, em virtude de representar 10% das mortes maternas. Não obstante todo o conhecimento já conquistado acerca de sua fisiopatologia, assim como os métodos de prevenção, ainda hoje, a trombose é a entidade clínica responsável pela maioria das mortes, em ambientes hospitalares, passível de prevenção. **Objetivos:** Identificar e comparar as estratégias atuais para as terapias profiláticas de tromboembolismo venoso (TEV) associado ao ciclo gravídico-puerperal. **Objetivos secundários:** Conhecer as abordagens antitrombóticas profiláticas; Apresentar os riscos associados; e descrever a abordagem para classificação e elegibilidade da anticoagulação. **Métodos:** Artigo de revisão bibliográfica realizado através das bases de dados PubMed e BVS. Foram selecionados 15 artigos e compiladas algumas recomendações do Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) e American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) dos últimos cinco anos. **Resultados:** A maioria dos Guidelines para o TEV obstétrico recomendam o uso de Heparina de Baixo Peso Molecular devido (HBPM) sua segurança favorável e facilidade para administrar a medicação, sendo cada instituição a responsável pela escolha dos protocolos de avaliação de risco e elegibilidade à anticoagulação. **Considerações finais:** A prevenção é a melhor forma de se evitar complicações relacionadas à ocorrência de Tromboembolismo Venoso associado ao ciclo gravídico-puerperal, no entanto, as evidências que direcionam a tromboprofilaxia com HBPM no contexto da gravidez são de baixa qualidade para a eficácia. A doença tromboembólica impõe riscos à mãe e ao feto, e suas peculiaridades intrínsecas ao período pós-parto tornam a tromboprofilaxia um desafio.

**Descritores:** Tromboembolismo, Anticoagulantes, Gravidez, Período Pós-Parto

## Abstract

**Background:** Thrombotic phenomena is associated with the pregnancy-puerperal cycle although with a relatively low incidence. It affects one to two out 1,000 pregnancies. Their morbidity and mortality become alarming as long as they represent 10% of maternal deaths. Despite all the knowledge about its pathophysiology, as well as prevention methods, even today, thrombosis is responsible for the most preventable deaths of inpatients. **Aims:** To identify and to compare to current strategies for venous thromboembolism prophylactic therapies linked with pregnancy-puerperal cycle. The secondary objectives are basically prophylactic antithrombotic approaches, presenting risks and to describe the best approach for using anticoagulation. **Methods:** Bibliographic review article carried out by using the PubMed and BVS databases. 15 articles were selected and some recommendations from the Royal College of Obstetricians and Gynecologists and American College of Obstetrics and Gynecology from the last five years were completed. **Results:** Most of the Guidelines for obstetric VTE recommend the use of Low Molecular Weight



Heparin (LMWH) due to its safety and ease administration. Every institution is responsible for choosing the risk assessment protocols and eligibility for anticoagulation. Conclusions: Prevention is the best way to avoid complications related to the occurrence of Venous Thromboembolism associated with the pregnancy-puerperal cycle, however, there is a weak evidence about its efficacy. Thromboembolic disease have risks to mother and fetus, and the occurrence at postpartum period make thromboprophylaxis a challenge.

**Keywords:** Thromboembolism, Anticoagulants, Pregnancy, Postpartum Period

## Introdução

A Trombose Venosa Profunda (TVP) e a Embolia Pulmonar (EP) são apresentações clínicas do Tromboembolismo Venoso (TEV).<sup>1</sup> Os fenômenos tromboembólicos associados ao ciclo gravídico puerperal, embora raros, representam grande relevância por aumentar significativamente as taxas de morbimortalidade materna.<sup>2-4</sup> Mesmo com baixa incidência, cerca de 1 - 2 por 1.000 gestações, o TEV, quando manifestado, implica em alto potencial letal.<sup>2</sup>

A gravidez é um fator de risco conhecidamente associado ao TEV e eleva o risco para TEV em cerca de quatro a cinco vezes em relação às mulheres fora do ciclo gravídico puerperal.<sup>2,3</sup> Em países como os Estados Unidos, a Trombose das Veias Poplíteas e Ilíacas estão relacionadas a 75% a 80% dos fenômenos tromboembólicos, já a Embolia Pulmonar é responsável por cerca de 9% das mortes maternas.<sup>1</sup> Metade desses eventos ocorre durante a gravidez e a outra metade no pós-parto.<sup>1,4</sup>

Durante a gestação, o risco para doenças tromboembólicas só se torna significativamente maior no terceiro trimestre.<sup>3,5</sup> Embora a maioria dos estudos tenha revelado que as mulheres apresentam um risco maior de TEV durante o período pós-parto do que na gravidez, uma metanálise revelou que não há diferença na taxa de incidência de TEV entre esses dois períodos.<sup>3</sup>

Toda a etiopatogenia da TEV associada ao ciclo gravídico puerperal é fruto do estado pró-trombótico, que é manifestado durante o período gravídico, e ocorrem devido às alterações fisiológicas e anatômicas dos três elementos principais da *Triade de Virchow*.<sup>1,4</sup> Em meio ao século XIX, Rudolph Virchow propôs que a trombose é resultado da presença dos três fatores

que determinam um estado trombogênico.<sup>1,2</sup>

As modificações fisiológicas e anatômicas que acompanham a gravidez conduzem o organismo gravídico a um estado pró-trombótico devido a alterações dos componentes desta tríade.<sup>1</sup> A estase ocorre pela compressão dos vasos pélvicos e da veia cava inferior pelo útero da gestante, comumente relacionado aos períodos finais da gestação.<sup>1,4</sup> O aumento fisiológico de moléculas de coagulação como fibrinogênio, Fator de Von Willebrand, Inibidor 1 e 2 do ativador de plasminogênio, assim como Fatores VII, VIII E X e a síntese reduzida da proteína natural anticoagulante S induzem a um estado de hipercoagulabilidade.<sup>1,2,4</sup> Essas alterações presumivelmente representam uma resposta evolutiva, com a finalidade de reduzir as complicações hemorrágicas, sobretudo no período pré-parto e puerpério.<sup>1,2</sup> A lesão endotelial é uma consequência de dano vascular durante o trabalho de parto e parto (vaginal ou cesariana).<sup>1</sup>

O surpreendente em meio à abordagem das trombopprofilaxias dentro do ciclo gravídico puerperal é saber que não obstante todo o conhecimento já conquistado acerca de sua fisiopatologia, assim como os métodos de prevenção primária e secundária, ainda hoje, a trombose é a entidade clínica responsável pela maioria das mortes, em ambientes hospitalares, que são passíveis de prevenção. Sendo assim, se faz relevante investigar uma das maiores causas de mortalidade durante do período gravídico puerperal, que são os fenômenos associados ao TEV e que são pasíveis de prevenção. Temos também toda uma problemática que cerca o assunto e o torna mais ainda interessante: os riscos implicados no manejo dessa afecção clínica.

## Objetivos

### Objetivo primário

Comparar os principais agentes utilizados nas tromboprolifaxias dentro do ciclo gravídico-puerperal.

### Objetivos secundários

Conhecer as terapias antitrombóticas profiláticas.

Apresentar o risco associado em detrimento de seu benefício.

Descrever a melhor abordagem possível com estratificação de risco para classificação e elegibilidade da anticoagulação.

## Métodos

O presente estudo com abordagem quantitativa, desenho de revisão bibliográfica, foi realizado a partir de pesquisa nas plataformas PUBMED e BVS, entre os meses de Maio de 2020 e Junho de 2020. Utilizando diferentes descritores e termos obtidos em uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: “Thromboembolism” AND “anticoagulants” AND “pregnancy” AND “postpartum period”.

Logo após, foi realizada uma consulta ao MeSH para gerar os resultados mais relevantes. Após a definição dos descritores foi realizada pesquisa na plataforma do PUBMED encontrando 67 artigos, logo, foi selecionado o filtro dos últimos cinco anos, mostrando que nenhum dos artigos eram mais recentes. A segunda busca feita na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) artigos publicados nos últimos cinco anos. Os artigos foram selecionados a partir dos critérios de inclusão: meta-análise, estudo controlado randomizado, revisões sistemáticas e Guidelines, os idiomas foram Inglês, Português e Espanhol, além de

textos completos com publicação nos últimos cinco anos. Além de revisão dos aspectos fisiopatológicos da TEV no ciclo gravídico-puerperal e compilação de dados de algumas das principais recomendações e diretrizes do Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) e American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG).

Depois de estabelecidos os filtros foram encontrados 34 artigos e selecionados 16 artigos. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra a fim de serem extraídos conteúdos que respondessem ao objetivo proposto e embasassem a discussão. Foram seguidas então as seguintes etapas: na primeira fase realizou-se uma leitura exploratória (título mais resumo e introdução); na segunda fase realizou-se uma leitura eletiva escolhendo o material que atendia aos objetivos propostos pela pesquisa; e na terceira fase realizou-se uma leitura analítica e interpretativa dos textos selecionados.

## Resultados

Dos artigos selecionados no banco de dados e incluídos manualmente, 34 artigos preencheram os critérios de inclusão. Dos estudos avaliados, 19 foram excluídos por não abordarem estratégias de prevenção, assim como alguma alternativa para estratificação e elegibilidade de uma terapia antitrombótica especificamente dentro do ciclo gravídico puerperal em prevenção à ocorrência de TEV ou alguma de suas complicações.

### Fatores de risco para tromboembolismo no ciclo gravídico-puerperal

A história pessoal de um evento trombótico é o principal fator de risco para tromboembolismo venoso no ciclo gravídico puerperal.<sup>1,2,6</sup> Cerca de 20 a 25% dos eventos tromboembólicos em gestantes são recorrentes.<sup>1,2,7</sup> A recorrência de TEV durante a gravidez aumenta de três a quatro vezes (RR: 3,5; IC95%, 1,6 - 7.8).<sup>1,7</sup> Um estudo retrospectivo calculou uma razão de chances de 24,8 (IC95% 17,1-36) para TEV anterior.<sup>7</sup> O diagnóstico de trombofilia é outro fator de risco que assume

grande importância nesse contexto, uma vez que está presente em 20-50% das gestantes que apresentaram tromboembolismo associado ao ciclo gravídico puerperal.<sup>1</sup>

Outros fatores que de mesma importância somam risco para o desenvolvimento de TEV associado à gravidez são as alterações fisiológicas que acompanham a gravidez e o parto.<sup>7</sup> O parto cesáreo, principalmente quando complicado por hemorragia ou infecção pós-parto, bem como fatores médicos ou complicações na gravidez, como obesidade, hipertensão, doença autoimune, doença cardíaca, doença falciforme, gestação múltipla e pré-eclâmpsia também aumentam o risco de TEV.<sup>1</sup>

A cesárea é um fator de risco independente para TEV, com incidência estimada de aproximadamente 3 casos por 1.000, eleva o risco a quatro vezes mais em comparação ao parto vaginal.<sup>2,5</sup> Uma revisão sistemática que incluiu 60 estudos observacionais encontrou uma incidência combinada de TEV após cesariana de 2,6 por 1000 (IC 95%, 1,7-3,5), que foi 3,7 vezes (IC 95%, 3,0-4,6) maior do que após o parto vaginal.<sup>9</sup> Prevenir a hemorragia pós-parto (HPP) em mulheres com indicação de anticoagulação é muito importante visto que o uso de anticoagulante resulta em maior risco de sangramento e a HPP por si só é apontada como um fator de risco para TEV.<sup>7,9</sup>

A idade materna avançada contribui substancialmente para o aumento na incidência de TEV associado ao período gravídico-puerperal.<sup>2,5,6</sup> Embora os dados relacionados à idade materna sejam conflitantes, o RCOG estima como corte a idade de 35 anos.<sup>6</sup> A obesidade associada a um risco mais alto de Embolia Pulmonar (OR ajustado [aOR] 14,9, IC 95% 3,0-74,8) do que de TVP (aOR 4,4, IC 95% 1,6-11,9).<sup>6</sup> A prevalência desses fatores é aparentemente aumentada em vários países desenvolvidos, implicando em riscos adicionais para agregar mais risco ao desenvolvimento de TEV dentro deste período da vida das mulheres.<sup>2,5</sup>

Os estudos avaliados trazem como fatores de risco dados compilados de diretrizes de sociedades mundiais e colégios mundialmente

conhecidos. Além de elencar e estratificar os fatores de risco para o surgimento de TEV associado ao ciclo gravídico puerperal, o RCOG apresenta no apêndice II do Green-top Guideline nº 37<sup>a</sup>, de Abril de 2015 o Odds Ratio para cada um desses fatores de risco.<sup>6</sup> Outros autores tentaram também estratificar os fatores de risco relacionados ao TEV na gravidez.<sup>9</sup> Somente um estudo contemplado por esta revisão foi capaz de propor uma nova estratificação de risco a partir da reunião de várias diretrizes.<sup>2</sup>

Um único estudo foi capaz de propor a elaboração de uma ferramenta, baseada em evidências, para a avaliação de risco de TEV na gravidez, incluindo o momento e a dosagem do tratamento para pacientes apropriadas.<sup>2</sup> Foi capaz de descrever todos os fatores de risco sugeridos que indicariam qualquer necessidade de profilaxia e os dividindo em recomendações pré-parto e pós-parto.<sup>2</sup> Separados com base na duração da profilaxia recomendada para os períodos pré-parto e pós-parto obtendo a divisão em: alto, intermediário e baixo risco.

O risco absoluto e a razão de chances são os pontos em comum entre as categorias. “Valores de risco absoluto inferiores a 1% foram colocados nas categorias de baixo risco, superiores a 1% e inferiores a 5% foram colocados em risco intermediário. Mais de 5% de risco absoluto foi classificado como de alto risco”.<sup>2</sup> O risco relativo de Tromboembolismo Venoso aumenta de quatro a seis vezes durante a gravidez.<sup>5</sup> É maior no terceiro trimestre quando comparado ao primeiro e segundo, porém este risco está aumentado desde o início da gestação, até mesmo antes que ocorram muitas das modificações no organismo gravídico.<sup>1</sup> Durante o período pós-parto o risco de TEV é maior ainda, sobretudo na primeira semana.<sup>1</sup> Eubanks et al, visa definir terapia bem especificada, de maneira didática e resumida, para cada grupo, com doses e duração, se indicada.<sup>2</sup>

### **Estratégias de tromboprofilaxia durante a gravidez**

O manejo da terapia anticoagulante durante o ciclo gravídico-puerperal merece consideração especial em virtude da mulher e seu

feto.<sup>10</sup> Os riscos e benefícios do tratamento devem ser elucidados antes de iniciar a terapia anticoagulante, a fim que a escolha do tratamento esteja em acordo com as preferências e valores da mulher. As mulheres que necessitam de terapia anticoagulante antes da gravidez normalmente também precisam continuar essa terapia durante a gestação e no pós-parto.<sup>8,10</sup>

Os agentes anticoagulantes comumente empregados incluem Heparina de baixo peso molecular (HBPM), Heparina não fracionada (HNF) e a Warfarina. Embora isso, em geral, a preferência é pelas Heparinas.<sup>1,4,6,8</sup> A grande maioria dos *Guidelines* para o TEV obstétrico recomenda o uso de Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) devido sua segurança favorável e facilidade para administrar a medicação.<sup>7,8</sup>

A ACOG acrescenta ainda, em suas recomendações de assistência ao parto cesáreo, colocação de dispositivos de compressão pneumática antes do parto cesáreo para todas as mulheres e recomenda a mobilização precoce após o parto cesárea.<sup>1</sup>

Cada instituição é responsável pela escolha dos protocolos de avaliação de risco disponíveis e adotar e programar um deles de maneira sistemática findando reduzir a incidência de TEV na gravidez no ciclo gravídico puerperal.<sup>1,4,7</sup> Para pacientes submetidos à cesariana com riscos adicionais para tromboembolismo, uma avaliação de risco individual pode apoiar a trombopprofilaxia com dispositivos de compressão pneumática e heparina de baixo peso molecular.<sup>7</sup> Nas pessoas com contraindicações aos anticoagulantes, recomenda-se a profilaxia mecânica pós-parto sem profilaxia.<sup>1</sup>

Um estudo de revisão sistemática publicado em 2016 incluiu 13 diretrizes, várias ditas como “fortemente recomendadas para uso na prática”, no intuito de avaliar criticamente e comparar as recomendações no TEV associado à gestação.<sup>3</sup> Ao final do estudo estas obtiveram baixas notas em critérios como “rigor do desenvolvimento” e “independência editorial”, desqualificando muitas das diretrizes estudadas.<sup>3</sup> Além disso, as recomendações quanto à escolha do agente anticoagulante para prevenção em

gestantes e prevenção após cesariana foram conflitantes.<sup>2,3</sup> Rodger, M. A. et al após evidenciar uma baixa taxa média mensal de recrutamento chegaram à conclusão de que o recrutamento de participantes para ensaios clínicos randomizados duplo-cegos e abertos de HBPM injetáveis para prevenção de TEV para uma ameaça corriqueira e importante para a conclusão dos ensaios clínicos randomizados.<sup>8</sup>

A doença tromboembólica impõe riscos à mãe e ao feto, e suas peculiaridades intrínsecas ao período pós-parto tornam a trombopprofilaxia um desafio neste contexto.<sup>10</sup> Deve se levar sempre em consideração os riscos associados à realização de estudos com o uso da trombopprofilaxia, em virtude de seu rigor ético e moral.<sup>10,11</sup> E também a dificuldade de realizar ensaios randomizados que tenham adequado poder estatístico devido à baixa taxa de trombose nas mulheres identificadas como tendo alto risco para TEV.<sup>1-4</sup> A maioria dos *Guidelines* aperfeiçoa a prática clínica, obtendo melhores resultados. Porém falta-lhes, até onde foi estudado, um número expressivo de avaliações qualitativas.<sup>3,8,10</sup> As diretrizes mais amplamente conhecidas e atribuídas como confiáveis e seguras apresentam notas baixas em alguns critérios de avaliação da qualidade do estudo.<sup>8</sup> Embora existam muitas diretrizes para o manejo clínico de TEV associados à gestação que tentam reunir evidências existentes para oferecer recomendações sobre a conduta clínica, faltam estudos com alta qualidade científica e epidemiológica para traçar uma conduta única e assegurada em virtude dos fatos que essas diretrizes, muitas vezes, em estudos observacionais, não em ensaios clínicos randomizados.<sup>3,8</sup>

## Os Agentes Anticoagulantes

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) continua sendo a medicação de escolha para profilaxia antenatal.<sup>1,4</sup> Este medicamento é associado a menor frequência de eventos hemorrágicos, menor chance de trombocitopenia (<0,01%) e menor perda na densidade óssea. Não atravessa a barreira placentária e não possui

descrição de teratogenicidade ou aumento de risco de sangramento fetal.<sup>1,2,4,6</sup>

A HBPM é segura e fácil de usar no pós-parto e tem a vantagem de não exigir monitoramento.<sup>1</sup> Ducloy et. al, aborda uma revisão realizada no Cochrane que não encontrou evidências a favor da profilaxia sistemática da HBPM para reduzir o risco de TEV sintomático após cesariana eletiva em pacientes de baixo risco (RR = 1,30, IC 95% [0,39 - 4,27]; quatro estudos, 840 mulheres).<sup>4</sup> Esse resultado foi consistente ao considerar embolia pulmonar (RR 1,10; IC 95% [0,25 a 4,87]; quatro ensaios, 840 mulheres) ou trombose venosa profunda (RR 1,74; IC 95% [0,23 a 13,31]; quatro ensaios; 840 mulheres).<sup>4</sup> A ausência de evidência resulta em variações nas diretrizes sobre estratégias profiláticas.<sup>4</sup>

Além do custo relativamente elevado, o uso da HBPM pode dificultar a programação de um parto imediato, devido ao risco de sangramento periparto e de requerer melhor planejamento e considerações da anestesia em razão hematoma no local do bloqueio neuroaxial.<sup>2</sup>

A ACOG define o regime de anticoagulação com base no peso e administrada a cada 12 horas quando a finalidade é terapêutica.<sup>1</sup> Além disso, sugere que a dosagem níveis séricos de fator Xa seja feita apenas em pacientes em que a adesão é uma preocupação, grandes variações de peso durante a gravidez ou a paciente está em dosagem terapêutica.<sup>6</sup> Isso deve ser feito com uma meta de 1,0 a 1,2 U / mL e testado 4 horas após a administração da dose.<sup>1,2</sup> Outros autores recomendam um esquema de dosagem de HBPM duas vezes ao dia para compensar o aumento da depuração renal desse medicamento que ocorre durante o segundo trimestre.<sup>12,13</sup> No entanto, as evidências disponíveis sobre esse assunto também são conflitantes; nenhum benefício do ajuste da dose, bem como diferença no risco de recorrência com um regime de uma vez ao dia em comparação com esquemas duas vezes ao dia, foi demonstrado por outros estudos.<sup>8,13</sup> Com isso a escolha do profissional em conjunto com a mulher pela melhor abordagem antitrombótica, em geral é baseada na experiência clínica com

regime de aplicação em uma ou duas vezes ao dia.<sup>14</sup>

#### Heparina não fracionada

A heparina não fracionada (HNF) caracteriza-se pela meia-vida mais curta e pela possibilidade da completa reversão de sua atividade após administração do sulfato de protamina.<sup>1,8</sup> Por isso é preferida próxima ao termo, conferindo segurança quando há indicação de interrupção da gestação em situações de emergência.<sup>6</sup>

Em mulheres com risco muito alto de trombose a HNF pode ser usada periparto em preferência à HBPM, onde há um risco aumentado de hemorragia ou onde técnicas anestésicas regionais podem ser necessárias. (nível D)<sup>6</sup> São descritas maior frequência de equimose e outras reações cutâneas mais graves no local de administração dessa medicação, bem como descrição de reações alérgicas graves.<sup>1</sup>

Caso a HNF seja usada após cesariana (ou outra cirurgia), preconiza-se a monitorização contagem de plaquetas a cada 2-3 dias, desde os dias 4-14 ou até a interrupção da heparina, devido ao risco elevado de trombocitopenia induzida pelo medicamento.<sup>6</sup>

É importante lembrar que qualquer exposição à HNF está associada a um risco aumentado de Hemorragia Intra- Craniana (HIT).<sup>6</sup> O intervalo necessário entre uma dose profilática de HNF e analgesia ou anestesia regional é menor (4 horas) do que com HBPM (12 horas) e há menos preocupação com os hematomas neuroaxiais com HNF.<sup>6</sup>

#### Antagonistas da Vitamina K (AVK)

Antagonistas da vitamina K, como a Warfarina, atravessam a placenta.<sup>6,8</sup> Além da teratogenicidade, esta classe de medicamentos está relacionada a abortamentos, prematuridade, baixo peso ao nascimento, problemas no desenvolvimento neurológico e sangramentos fetais, que ocorrem mais frequentemente durante o parto.<sup>8</sup> Com isso, recomenda-se que as mulheres que fazem uso de anticoagulação prolongada com esses medicamentos, ao descobrirem a gestação, devem realizar sua substituição imediata.<sup>8</sup>

Mulheres que se beneficiam do uso prolongado de profilaxia para TEV no pós-parto (6 semanas) com Warfarina podem ser convertidas de HBPM em Warfarina pós-parto quando o risco de hemorragia é reduzido, geralmente 5 a 7 dias após o parto, quando risco de hemorragia puerperal é reduzido. (NÍVEL B)<sup>6,9</sup>

Os efeitos adversos variam por trimestre em que são usados e são dependentes da dose. Durante a 6<sup>o</sup> a 12<sup>o</sup> semana de gestação, o embrião é mais vulnerável.<sup>8</sup> Antagonistas da vitamina K inibem a formação de proteínas dependentes da vitamina K, que são vitais para a formação de cartilagens e ossos.<sup>10</sup> A incapacidade de sintetizar proteínas dependentes da vitamina K pode resultar em embriopatia típica relacionada ao uso de Warfarin, resultando em hipoplasia nasal, displasia epífises ósseo e problemas respiratórios.<sup>10</sup> As estimativas da incidência de embriopatia por varfarina variam de 5% a 6% em séries de casos de mulheres com válvulas cardíacas mecânicas que usaram AVK durante a gravidez.<sup>10</sup> O uso desses medicamentos no primeiro trimestre também está associado à perda fetal. Doses diárias de Warfarina > 5 mg, em comparação com doses ≤ 5 mg, foram associadas a um maior risco de embriopatia por Warfarina e perda da gravidez.<sup>8,10</sup> Mais tardiamente, especialmente durante o parto vaginal, há um risco aumentado de hemorragia cerebral fetal.<sup>8</sup> Durante a amamentação, o uso dos antagonistas da vitamina K não é contraindicado, apenas frações mínimas são excretadas no leite materno.<sup>9</sup> Embora exijam monitoramento e visitas rigorosas a uma clínica anticoagulante e acarrete um risco aumentado de hemorragia pós-parto e hematoma perineal em comparação com HBPM, a Warfarina pode ser usada com segurança após o parto e em mães que amamentam. (nível B).<sup>6</sup>

### Medicação Antiplaquetária

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um dos medicamentos mais comumente prescritos no mundo. Porém, não é recomendada para trombopprofilaxia em pacientes obstétricos. (nível D)<sup>6</sup> Não há evidências científicas que assegurem

o uso de aspirina como anticoagulante profilático durante o ciclo gravídico-puerperal, qualquer benefício em razão de prevenir a ocorrência de TEV parece incerto e significativamente menor que o da HBPM.<sup>6</sup>

Embora o AAS ultrapasse a barreira placentária, com base nos resultados de ensaios clínicos randomizados e meta-análises envolvendo mulheres grávidas, o uso de AAS em doses baixas (por exemplo, até 100 mg uma vez ao dia) é seguro.<sup>9</sup> Em geral, o uso de AAS durante a gravidez não está associado a um risco aumentado de anomalias fetais, risco materno ou fetal de sangramento ou descolamento de placenta.<sup>9</sup> Em uma meta-análise incluindo 5 estudos, foram relatados que o risco de gastrosquise aumentou com o uso de ASS materno durante o primeiro trimestre, agrupado em OR 2,37 (IC 95% 1,44-3,88). Deve-se mencionar que os estudos incluídos foram pequenos e alguns dos estudos incluídos apresentaram importantes limitações metodológicas.<sup>9</sup>

### Outros anticoagulantes

O danaparoide é um inibidor indireto do fator Xa, tradicionalmente usado em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina (TIH). Como o danaparoide não atravessa a placenta e não é encontrado no leite materno, atualmente é a primeira escolha em mulheres grávidas com TIH.<sup>6,7</sup>

Os dados sobre o uso de fondaparinux na gravidez são escassos e, embora em pequenas quantidades, como se observa que atravessam a placenta em humanos, seu perfil de segurança na gravidez é incerto. Os relatos de casos sobre seu uso durante a gravidez não evidenciam reações na pele, sangramento ou eventos adversos em mulheres ou neonatos.<sup>7</sup>

Argatroban é um inibidor direto da trombina, assim como formas as recombinantes de hirudina, bivalirudina e lepirudina.<sup>8,13</sup> A evidência disponível para seu uso em mulheres grávidas é limitada a um pequeno número de relatos de casos, e os maiores sucessos foram obtidos com animais.<sup>8</sup> Com base no conhecimento atual, não ocupam lugar na

primeira escolha de tratamento em pacientes grávidas.<sup>8,13</sup> Já hirudinos não parecem passar para o leite materno humano.<sup>8</sup>

### **Avaliação e manejo pré-natal:**

Em 2015, o Royal College of Obstetricians and Gynecologists recomendou tromboprolifaxia pós-parto na presença de um ou mais dos seguintes fatores de risco menores<sup>4,7</sup>: idade  $\geq 35$  anos; obesidade (IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>); paridade  $\geq 3$ ; fumante; cesariana eletiva; história familiar de TEV; trombofilia de baixo risco; varizes brutas; infecção sistêmica atual; imobilidade (por exemplo, paraplegia, longa distância de viagem); pré-eclâmpsia atual; gravidez múltipla; parto pré-termo nesta gravidez ( $<37^a$  semanas); natimorto nesta gravidez; entrega rotatória ou operatória de cavidade média; trabalho de parto prolongado ( $> 24$  h); hemorragia pós-parto  $> 1$  L ou transfusão de sangue.<sup>6</sup>

Após cirurgia, durante a gravidez ou no período pós-parto, quando implicam, como consequência, repouso no leito, até a recuperação da mobilidade total (Grau 1C); tromboprolifaxia para casos de infecção perioperatória durante a gravidez ou no período pós-parto (Grau 2C).<sup>4</sup>

Ainda nessa publicação, em específico para a cirurgia cesariana, a Sociedade Europeia de Anestesiologia recomenda: Tromboprolifaxia após cesariana em todos os casos, exceto a cesárea eletiva em pacientes de baixo risco (Grau 1C), mas não há consenso claro sobre a definição dessa população; a duração da tromboprolifaxia após a cesariana deve ser de pelo menos seis semanas para pacientes de alto risco e de pelo menos sete dias para os outros pacientes que necessitam de anticoagulação (Grau 1C).<sup>4</sup>

### **Anticoagulação no parto:**

Toda gestante em trabalho de parto ou que será submetida à cesariana, em vigência do uso de anticoagulantes, deve possuir dosagem de plaquetas recente.<sup>7</sup> Sugere-se a troca da heparina de baixo peso molecular para a heparina não fracionada quando a gestante alcançar o termo (37 semanas). Esta recomendação baseia-se no

fato da HNF necessitar de menor intervalo de segurança para realização de bloqueios neuroaxiais.<sup>4,7</sup> Outra conduta também acertada seria a interrupção da administração do anticoagulante logo no início do trabalho de parto ou no dia anterior ao programado para indução do trabalho de parto ou cirurgia cesariana.<sup>4,8</sup>

Mulheres anticoaguladas, na presença de outros fatores de risco para hematomas espinhais, como por exemplo: uso de anti-inflamatórios, uso de ácido acetilsalicílico, trombocitopenia, múltiplas tentativas de bloqueio axial ou punção traumática, devem ser acompanhadas pelo serviço de anestesiologia durante o puerpério imediato.<sup>8,15</sup>

O hematoma espinhal é uma rara complicação dos bloqueios neuroaxiais, além ser emergência clínica.<sup>4</sup> Pode ocorrer no momento do bloqueio ou no instante de retirada do cateter.<sup>4</sup> São sintomas típicos: dor na raiz espinhal, lombalgia, paraparesia, disfunção do esfíncter e dor de cabeça que não atende aos critérios de cefaleia pós-dural (CPPD).<sup>1,4</sup> O diagnóstico precoce é crucial para a plena recuperação do hematoma espinhal.<sup>4,8</sup> Quando suspeito de acordo com a história de bloqueio neuroaxial e quadro clínico, uma RNM de emergência deve ser feita, uma vez que a TC não demonstra resultados conclusivos. Somente a RNM é o exame de escolha para o diagnóstico de hematoma.<sup>4,15</sup> As pacientes submetidas a parto normal, sem analgesia, e com indicação para retorno da anticoagulação, podem recomeçar a medicação 4 – 6 horas após o procedimento.<sup>1,4,15</sup>

### **Avaliação e manejo pós-natal:**

A avaliação de risco deve ser realizada em cada mulher pelo menos uma vez após o parto e antes da alta e as providências tomadas para a prescrição e administração de HBPM (geralmente pela própria mulher) na comunidade, quando necessário.<sup>6</sup>

A tromboprolifaxia deve ser continuada por 6 semanas em mulheres de alto risco e por 10 dias em mulheres de risco intermediário (nível C).<sup>6</sup> Seis semanas de profilaxia pós-parto foram escolhidas, pois é o consenso para o período após a gravidez onde os três fatores da Tríade de

Virchow ainda estão elevados em comparação com a população normal.<sup>2</sup>

Em mulheres que possuem fatores de risco adicionais persistentes (com duração de mais de 10 dias após o parto), como admissão prolongada, infecção de ferida ou cirurgia no puerpério, a trombotoprofilaxia deve ser prolongada por até 6 semanas ou até que o risco adicional não esteja mais presente (nível D).<sup>6</sup>

As mulheres que se beneficiam da profilaxia por seis semanas no pós-parto, podem migrar para o uso de warfarin ou outro anticoagulante oral que não seja excretado através do leite materno.<sup>1,4,6,7</sup> Para isso, a puérpera deverá manter o uso da heparina junto com o warfarin até que o INR atinja o nível terapêutico (2 – 3) e o mantenha por 2 dias consecutivos.<sup>1,4,6</sup> O anticoagulante oral poderá ser introduzido após 5 – 7 dias do parto, quando as chances de sangramentos estão reduzidas.<sup>2,6,7</sup>

A dose inicial do warfarin é 5mg ao dia, por 2 dias, com as doses subsequentes determinadas através da monitorização do INR.<sup>1,3,4</sup> Geralmente o alvo é alcançado após 1 – 2 semanas de tratamento, algumas pacientes recusam o uso do warfarin e preferem manter a heparina durante todo o período preconizado.<sup>1,7</sup>

### Considerações Finais

A prevenção é a melhor forma de se evitar complicações relacionadas à ocorrência de TEV associada ao ciclo gravídico puerperal. As diretrizes internacionais concordam que mulheres grávidas em risco devem ser consideradas para trombotoprofilaxia, mas há falta de padronização entre elas em relação a quais fatores de risco devem ser incluídos e como eles devem ser usados na avaliação.

O julgamento clínico é sempre importante para um paciente que pode não ser completamente abrangido pelos critérios de eleição à anticoagulação. Na ausência de recomendações internacionais com um nível de evidência de alta qualidade em relação à profilaxia de gestantes com risco de trombose, recomenda-se o uso de escores para avaliar o risco de cada paciente para individualizar a necessidade de trombotoprofilaxia. Os benefícios

da trombotoprofilaxia na população não gestante estão bem estabelecidos; no entanto, existem evidências de baixa qualidade para a eficácia da trombotoprofilaxia com HBPM no contexto da gravidez. Extrapolando do sucesso da trombotoprofilaxia fora da gravidez, é razoável supor que mulheres com alto risco de TEV se beneficiem disso.

### Conflito de Interesse

Não há nenhum conflito de interesse.

### Referências

1. ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy [published correction appears in *Obstet Gynecol.* 2018 Oct; 132(4): 1068]. *Obstet Gynecol.* 2018; 132(1): e1-e17.
2. Eubanks AA, Deering SH, Thiel LM. Risk Assessment and Treatment Guide for Obstetric Thromboprophylaxis: Comprehensive Review of Current Guidelines. *Am J Perinatol.* 2019; 36(2): 130-135
3. Bleker SM, Buchmüller A, Chauleur C, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res.* 2016; 144: 62-68
4. Ducloy-Bouthors AS, Baldini A, Abdul-Kadir R, Nizard J; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery during pregnancy and the immediate postpartum period. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35(2): 130-133
5. Lok WY, Kong CW, To WWK. A local risk score model for venous thromboembolism prophylaxis for caesarean section in Chinese women and comparison with international guidelines. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Jul; 58(4): 520-525
6. RCOG 2015 Green-top Guideline No 37a — Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. London, Royal College of Obstetricians & Gynaecologist. 2015



7. RCOG 2015 Green-top Guideline No 37b — Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. London, Royal College of Obstetricians & Gynaecologist. 2015
8. Rodger MA; Phillips P; Kahn SR; Andra JH; Konkle BA. - Low-molecular-weight heparin to prevent postpartum venous thromboembolism. A pilot randomised placebo-controlled trial. - *Thromb Haemost*;113(1): 212-6, 2015 Jan
9. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev*. 2019; 33: 82-97
10. Kotaska A. Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. *BJOG*. 2018; 125(9): 1109-1116
11. Naidoo P, Mothilal R, Snyman LC. Assessment and management of venous thromboembolism risk during pregnancy and the puerperium (SAVE): The South African cohort. *S Afr Med J*. 2019 Feb 26; 109(3): 186-192
12. Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR, Ali MS. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Mar 28; 15: 72
13. Grupo Desarrollador de la Guía. Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (ASBOG). Comité de Mortalidad Materna. Guía de práctica clínica para la prevención de eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto o el puerperio. Clinical practice guideline for the prevention of venous thromboembolic events during pregnancy, childbirth or postpartum period. *Rev colomb obstet ginecol*. 2017; 68(4): 285-304
14. Grille S, Viturera G, Morán R, et al. Compliance with the 2009 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidelines for venous thromboembolic disease prophylaxis in pregnancy and postpartum period in Uruguay. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Apr; 29(3): 252-256
15. Villani M, Ageno W, Grandone E, Dentali F. The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017; 15(5): 397-402

# FATORES DE RISCO PARA DEISCÊNCIA DE ANASTOMOSE PÓS-COLECTOMIA

## *RISK FACTORS FOR POST-COLLECTIVE ANASTOMOSIS DEHISCENCE AND HOW TO OVERCOME THEM*

Renata T Barreiro<sup>1</sup>✉; Carolina C. Costa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do 11º Período do Curso de Medicina do Centro Universitário da Serra dos Órgãos – UNIFESO, <sup>2</sup>Cirurgiã Geral do Hospital Federal de Bonsucesso – HFB

### Resumo

**Introdução:** A deiscência de anastomose é a complicação mais importante e temida da cirurgia de câncer colorretal, sua incidência pode variar de 2 a 15%, estipulando-se uma mortalidade de até 15 %. Alguns fatores de risco podem estar envolvidos nesse acontecimento, como sexo masculino, o consumo de tabaco, e a classificação de risco cirúrgico da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), além da situação nutricional, dentre outros. **Objetivos:** Esse estudo tem como objetivo primário identificar os fatores de risco para deiscência de anastomose após a realização de uma colectomia, sendo este um tema direcionado a cirurgia de câncer colo retal. Seus objetivos secundários são basicamente destinados a orientar como superar esses fatores de risco a fim de obter melhores resultados e um bom prognóstico clínico. **Métodos:** Foi procedida busca bibliográfica nas bases de dados BVS e PUBMED, utilizando os descritores Risk factors, anastomosis dehiscence, colectomy e anastomotic leakage. Dezesete artigos foram selecionados, constituindo as referências que levaram à elaboração do presente trabalho. **Resultados:** Este estudo mostra que a taxa de vazamento anastomótico pós-ressecção de câncer colorretal não é insignificante. Variáveis relacionadas ao paciente, à cirurgia e ao atendimento hospitalar (como número de leitos por exemplo) foram consideradas fatores de risco independente para deiscência de anastomose na análise multivariada. **Considerações finais:** A prevenção é a melhor forma de se evitar a deiscência de anastomose como complicação pós-cirúrgica, para isso devemos ressaltar a importância de se analisar os fatores de risco de cada paciente individualmente, de maneira precoce, a fim de adequar um plano de terapêutico personalizado e com isso reduzir taxas de morbidade e mortalidade.

**Descritores:** Fatores de risco, Descência de Anastomose, Colectomia

### Abstract

**Background:** Anastomosis dehiscence is the most important and feared complication from the colorectal cancer surgery, its incidence can vary from 2 to 15%, stipulating a mortality of up to 15%. Some risk factors can be related to this event, such as being male, smoking habits, and the system of the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification of surgical risk, besides that, nutritional situation, among others. **Objectives:** The primary objective of this present study is to identify risk factors for anastomosis dehiscence after the realization of a colectomy surgery, being a theme aimed at colorectal cancer surgery. The secondary goals are, basically, intended to guide how to overcome those risk factors, to obtain better results and a good clinical prognosis. **Methods:** This Bibliographic search was performed in the BVS and PubMed databases, using the keywords “Risk factors”, “Anastomosis dehiscence”, “Colectomy” and “Anastomotic leakage”. Seventeen articles were selected, representing the references that led to the preparation of this work. **Results:** This study shows that the rate of anastomotic leak after colon resection because of the cancer is not insignificant. Variables related to the patient, surgery, and hospital care (number of beds, for example)

were considered independent risk factors for anastomosis dehiscence in the multivariate analysis. Conclusions: Prevention is the best way to avoid anastomosis dehiscence as a post-surgical complication, therefore, we must emphasize the importance of exploring earlier the risk factors of each patient individually, in order to adapt a personalized therapeutic plan, causing a significant reduce on the morbidity and mortality rates.

**Keywords:** Risk factors; Anastomosis dehiscence; Colectomy; Anastomotic leakage

## Introdução

A deiscência de anastomose (DA) é a complicação mais importante e temida da cirurgia de câncer colo retal, além de ser responsável pelo aumento da morbimortalidade no pós-operatório da colectomia, o surgimento do vazamento anastomótico, bem como o seu diagnóstico tardio, também podem aumentar o risco de mortalidade de quatro em até sete vezes. Define-se vazamento anastomótico (VA), ou fistula, como o conteúdo intraluminal que surge através da ferida, no local do dreno ou que se acumula na cavidade. Constitui-se de uma violação da integridade do tecido ou separação das bordas da sutura anastomótica, levando a passagem de qualquer conteúdo anormal de um órgão interno (por exemplo, trato intestinal), podendo este se acumular, ou se exteriorizar através da ferida cutânea ou drenos.<sup>[1,2,3]</sup>

O aparecimento desta complicação cursa também com outros malefícios, como aumento na duração da hospitalização e custos e demandas mais elevados no serviço de saúde, além de prejudicar resultados oncológicos a longo prazo por comprometer a terapia adjuvante. Os riscos de VA estão associados ao método cirúrgico, técnicas implementadas, experiência do cirurgião e ao material que está sendo utilizado. Segundo estudos, a deiscência de anastomose é considerada um grande problema cirúrgico, pois as principais complicações pós-operatórias (incluindo complicações cardíacas, respiratórias, urinárias e sépticas) foram observadas com maior frequência em pacientes com fistula. Já os pacientes que não evoluem com vazamento anastomótico apresentam melhores taxas de alta hospitalar e menor tempo de internação<sup>[1,3,4]</sup>.

O diagnóstico da fistula é baseado em aspectos clínicos, exames laboratoriais e exames de imagem como a tomografia computadorizada

(TC) abdominal, dispõe-se de uma apresentação clínica muito abrangente, que pode variar desde o extravasamento de contraste durante a realização de exames de imagem, ou a presença de um abscesso ou descarga fecalóide, até sinais de peritonite e sepse. A suspeita clínica se dá, principalmente, quando os sinais e sintomas clássicos se manifestam, iniciando-se com um quadro de dor abdominal progressiva, taquicardia, pirexia, leucocitose e até choque, sem presença de sepse na grande maioria dos casos<sup>[5,6]</sup>.

O vazamento anastomótico é mais frequente em cirurgias de emergência (13% para emergência vs. 4% na eletiva) e em cirurgias de ressecção retal logo acima da borda anal (variando entre 5-8cm da borda, de acordo com a literatura) quando comparado com a cirurgia do cólon em geral. Sua incidência varia de acordo com a localização da anastomose, e estudos de *Nicolas Veyrie, MD et al.* revelam que há um predomínio desta complicação nas cirurgias de colectomia esquerda, devido à maior prevalência e gravidade de tumores nesta localização (no estudo analisado haviam 1.230 cânceres do lado esquerdo e 520 no cólon direito). Quanto às outras colectomias, a incidência de fistulas varia de 2 a 4% nas anastomoses proximais, 6 a 12% nas distais e extraperitoniais, estipulando-se uma mortalidade e até 15 %<sup>[1,7,8,9]</sup>.

Acredita-se que alguns fatores de risco podem estar contribuindo para o surgimento dessa complicação pós-cirúrgica, dentre eles: idade elevada; sexo masculino; IMC maior que 25; história de cirurgia pregressa; consumo de tabaco; e a classificação de risco cirúrgico da Sociedade Americana de Anestesiologia (score de ASA); além da situação nutricional, hipoalbuminemia, uso de esteróides, presença de divertículos, diabetes mellitus, uso de AINES e anticoagulantes, o tempo operatório prolongado e

perda sanguínea intraoperatória. O desenvolvimento de fistula anastomótica muitas vezes resulta em reoperação e necessidade de confecção de estoma (colectomia ou ileostomia) temporário ou definitivo, impactando significativamente na qualidade de vida do paciente [10,11].

Para evitar essa complicação após uma colectomia, é necessário estimar com maior precisão o risco de vazamento anastomótico de cada paciente, e torna-se importante adotar medidas preventivas, como suporte nutricional pré-operatório adequado, correção dos distúrbios hematológicos e estabilização hemodinâmica. Somente dessa forma, será possível reduzir as taxas de morbimortalidade e providenciar um pós-operatório de qualidade para esses pacientes<sup>[3,12]</sup>.

## Objetivos

### Primários

Conhecer os fatores de risco pré, peri e pós-operatórios e fatores de proteção para deiscência de anastomose após a colectomia eletiva para retirada de câncer de colón. Aprender a identificar os fatores de riscos precocemente para corrigí-los o mais breve possível

### Secundários

Descrever a influência do vazamento anastomótico nas taxas de morbimortalidade pós operatória, tempo de internação hospitalar e necessidade de reoperação. Aprender a corrigir os fatores que podem implicar na recuperação pós operatória do paciente

## Métodos

Esse artigo de revisão foi realizado a partir de pesquisas nas plataformas PUBMED e BVS, utilizando os seguintes descritores: “*risk factors*”, “*anastomosis dehiscence*”, “*colectomy*”, “*anastomotic leakage*”. Inicialmente, foram encontrados 128 artigos na BVS.

A partir da busca inicial foram selecionados 17 artigos, os quais foram

escolhidos a partir da leitura dos resumos. Os critérios de inclusão foram: Conformidade com o tema abordado na revisão, artigos preferencialmente em inglês, estudos realizados em hospitais com pacientes candidatos a colectomia e nível mínimo pré-estabelecido de evidência dos estudos, caso controle. Os artigos que não obedeciam aos critérios de inclusão forma descartados. Usufruindo da pesquisa bibliográfica, os artigos foram lidos e interpretados e utilizados para a confecção deste artigo de revisão de literatura.

## Resultados

Os estudos analisados são homogêneos, ao que tudo indica os mesmos parecem compartilhar de opiniões semelhantes, concordando que score ASA elevado, tabagismo, idade avançada, técnica e material cirúrgico empregado, doenças de base como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e diabetes mellitus, estado nutricional comprometido, uso de AINES no perioperatório e tempo operatório alargado são configurados como risco para a ocorrência de deiscência de anastomose, além de reconhecerem também as condições negativas que surgem a partir desta complicação, como aumento do tempo de internação, dos gastos hospitalares e o risco da evolução para um cenário mais preocupante como peritonite, sepse e até mesmo óbito, caracterizando o aumento nas taxas de morbimortalidade pela DA.

Segundo o artigo de *Nicolas C. Buchs et al*, realizou-se um estudo onde foram analisados durante 40 meses, 811 anastomoses realizadas com homens e mulheres com uma média de idade de 67 anos. Observou-se que a duração mediana da permanência no hospital foi de 11 dias, a duração mediana dos procedimentos foi de 180 minutos, e observou-se também que 29% dos pacientes eram ASA > 3. Considerando o amplo espectro da colectomia, foram realizadas 276 sigmoidectomias, 217 colectomias direitas, 99 ressecções anteriores baixas, 86 colectomias esquerdas, 29 colectomias subtotais, 45 reversão de Hartmann, 40 ressecções ileocecais, 11 proctocolectomias e 8 transversectomias. Ao

final, verificou-se que a taxa de vazamento anastomótico total foi de 3,8%. A taxa de mortalidade associada ao vazamento anastomótico foi de 12,9% e a taxa de mortalidade geral no grupo de pacientes sem DA foi de 2,7%. Além disso, os dois procedimentos que apresentaram maior taxa de incidência de vazamento anastomótico foram as ressecções anteriores baixas e colectomias subtotais, (11 e

13%, respectivamente). Onze pacientes com vazamento anastomótico precisaram ser reoperados para confecção de ostomia para desvio fecal. Esse estudo também comprova em análise multivariada, que ASA score $\geq$ 3, tempo cirúrgico e localização retal da doença comparada ao colon direito e esquerdo foram fatores significativamente associados a um maior risco de DA.<sup>[12]</sup>

Tabela 1: Análise multivariada de fatores de risco para vazamento anastomótico.

Variáveis	OR(95% CI)	Valor de P
Pontuação no ASA $\geq$ 3	2.53 (1.5-4.3)	<0,001
Duração da cirurgia>180min	3.07(1.2-8.0)	0.021
Localização da doença (reto vs colon direito)	7.69(2.2-27.0)	0.001
Localização da doença (reto vs colon esquerdo)	3.75 (1.6-9.0)	0.003

Fonte: Buches NC. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study<sup>[12]</sup>

Esse estudo demonstra que o vazamento anastomótico ocorre em menos de 4% das operações, apesar disso, a DA ainda permanece uma complicação com risco de vida, associada a uma mortalidade significativa (13%) e internação prolongada (28 dias). Toda via, no Hospital Universitário de Genebra onde foi realizada a análise de dados, menores taxas de reoperação e de mortalidade em fístulas de anastomoses íleo-anal ou colo-anal podem ser justificadas pelo uso rotineiro a ileostomia de proteção nesses casos <sup>[12]</sup>.

Já no estudo realizado por *Francisco M. González- Valverde et al*, foram analisados 80 pacientes, dos quais 32 foram submetidos a colectomia laparoscópica, 45 por abordagem convencional, e 3 procedimentos precisaram ser convertidos, obtendo-se uma taxa de mortalidade

global de 10%. Segundo esta pesquisa, algumas variáveis foram mais associadas ao surgimento da deiscência, as duas principais seriam: o tempo operatório maior que 180 minutos ( $p < 0,44$ ) e a transfusão pré-operatória ( $p < 0,028$ ), no entanto outras 7 variáveis manifestaram importância clínica, são elas: creatinina sérica  $> 1.4$ , cirurgia abdominal prévia, via de abordagem (laparoscopia vs convencional), valor das proteínas séricas totais no pré operatório, localização do tumor, configuração da anastomose e escore ASA. Esse estudo também conclui que as anastomoses baixas são as de maior risco para deiscência (a menos de 5cm da borda anal aumenta-se consideravelmente o risco), e que as colectomias esquerdas apresentam maiores taxas de fístulas que as colectomias direitas. <sup>[10]</sup>

Tabela 2: Análise multivariada de regressão logística dos fatores relacionados a deiscência de anastomose em cirurgia de câncer colo retal

	Valores das variáveis	OR	IC 95%
-Duração da cirurgia	<3 horas	1	
	>3 horas	2.77	(1.05-7.307)
-Creatinina sérica	<1.4mg/dl	1	
	>1.4mg/dl	3.249	(0.703-15.024)
-Tranfusão sanguínea	Não	1	
	Sim	0.111	(0.012-1.013)

Fonte: Valverde FMG Factores associados a dehiscencia em câncer de colon<sup>[10]</sup>

Em outro estudo, realizado pela clínica cirúrgica do Hospital de Buscareste, na emergência Saint Pantelimon entre 2006 e 2010, foi avaliada a incidência de fístula anastomótica em 251 pacientes que foram submetidos a ressecção cólica, a análise do risco relativo de fístula em relação ao nível de anastomose revelou um valor de 1,16 vezes maior para anastomose ileocólica em relação à colocólica e também constatou um valor 2,23 vezes maior de formação de fístula para a anastomose colorretal em relação a anastomose colocólica. Esta análise multivariada também afirma que tabagismo, doença cardiovascular estabelecida, doença pulmonar, diabetes, anemia pré-operatória (com nível sérico de hemoglobina  $\leq 11$  g / dl) e hipoproteinemia pré-operatória (proteína sérica total  $\leq 6$  g / dl) estiveram significativamente associados a ocorrência de vazamento anastomótico, sendo que a anemia e a hipoproteinemia com os valores já mencionados são comprovadamente fatores de risco independente para tal complicação.<sup>[7]</sup>

De acordo com o estudo de coorte que incluiu 470 pacientes realizado por *Thomas Golda et al*, a taxa geral de DA no Hospital Universitário de Barcelona foi 9,4%, sendo 6% grave e 3,4% leve, afirmando também que não houve diferença entre as anastomoses manuais e as grampeadas. Esta análise ainda afirma que, de acordo com os dados pré-operatórios, albumina sérica ( $p = 0,004$ ), tabagismo ( $p = 0,005$ ) e transfusão sanguínea perioperatória ( $p = 0,038$ ) foram considerados fatores de risco para DA, enquanto a sutura excessiva como reforço anastomótico mostrou ser um fator de proteção independente ( $p < 0,001$ ). O mesmo estudo também conclui que as anastomoses ileocólicas apresentam maior risco de DA em comparação com outros locais de uma anastomose intestinal, afirmando que a taxa de incidência desta complicação nas regiões de sigmóide e reto apresentaram um valor de 13,2%. Esse contexto pode ser justificado pela perfusão alterada do cólon restante, além disso, apesar do íleo terminal

geralmente ser bem perfundido e livre de tensão, pode ser que o aspecto das paredes intestinais seja muito estreito e/ou fino para a colocação do grampeador. Outra explicação plausível seria que em hospitais de alto volume cirúrgico e universitários (como o Hospital Universitário de Barcelona), cirurgiões experientes geralmente realizam anastomose primária em condições subótimas, desafiando as anastomoses ileocólicas mais do que as colorretais, nas quais é muitas vezes necessária a criação de um estoma de proteção.<sup>[1]</sup>

Segundo *Etele Élthes Elód et al*, quanto à técnica e material empregado: observou-se que a técnica side to end (S-E) está associada ao maior risco de desenvolvimento de fístula anastomótica, enquanto a técnica side to side (S-S) apresenta as menores chances de DA e pode ser considerado um fator de proteção no desenvolvimento do fístula. Suturas manuais separadas e contínuas não foram associados a nenhuma influência no desenvolvimento de fístula anastomótica. Porém, com evidências contrárias a pesquisa realizada no Hospital de Barcelona, mencionado anteriormente, o seguinte estudo afirma que grampeamento mecânico na hemicolectomia direita foi associado a maior índice de fístulas anastomóticas, quando comparadas às suturas costuradas à mão.<sup>[9]</sup>

De acordo com *Henrik Iversen et al*, a exclusão de AINEs perioperatórios, a introdução de fluidoterapia intra-operatória direcionada e a não realização de anastomoses primárias em ressecções de emergência reduziriam a incidência de vazamento anastomótico. Após adotarem tais medidas, nesse estudo de coorte realizado no Hospital Universitário Karolinska na Suécia, documentou-se que a incidência de deiscência de anastomose caiu de 10% para 4,5%, no caso de ressecções de cólon, e a incidência cumulativa diminuiu de 9,1% para 4,5%, enquanto ressecções retais de 11,5% para 4,6%. Além disso, o estudo também afirma que o tempo de permanência no hospital foi reduzido de 25-9 dias para 9-10 dias.<sup>[13]</sup>

Tabela 3: Incidência cumulativa de vazamento anastomótico por ano em pacientes com anastomose primária após ressecção colorretal

Ano	Incidência cumulativa de vazamento anastomótico (valores aproximados)
2006	10,3%
2007	9,3%
2008	10,7%
2009	9,9%
2010	7%
2011	3,4%
2012	5,9%
2013	2,3%

Fonte: Iversen H Changes in Clinical Practice Reduce the Rate of Anastomotic Leakage After Colorectal Resections<sup>[13]</sup> As alterações na prática clínica a fim de reduzir o vazamento anastomótico foram introduzidas a partir de 2010.

*Ahmet Rencuzogullari, M.D. et al* estabeleceu um nomograma a partir da análise do intraoperatório e pós-operatório de 3 tipos de abordagem cirúrgica (Laparoscopia, robótico e aberto), durante 30 dias foram comparados os pacientes que tiveram DA com aqueles que não tiveram. Foi apresentada maior proporção de pacientes do sexo masculino com esta complicação ( $p < 0,001$ ), e os fatores associados a um risco aumentado de DA foram: ASA escore III ou IV ( $p < 0,001$ ), DPOC ( $p = 0,004$ ), diabetes mellitos ( $p = 0,003$ ), histórico de tabagismo ( $p = 0,014$ ), perda recente de peso ( $p = 0,013$ ), ferida infectada por causa de cirurgia abdominal ( $p = 0,005$ ), omissão do preparo mecânico intestinal ( $p = 0,005$ ), omissão do uso via oral de antibióticos no pré-operatório ( $p < 0,001$ ) e feridas classificadas como contaminadas ou sujo / infectado ( $p = 0,008$ ). Em tempo, todas as complicações pós-operatórias, incluindo complicações cardíacas, respiratórias, urinárias e sépticas foram observadas com mais frequência em pacientes com DA, além disso, pacientes sem VA tiveram taxas maiores de alta hospitalar quando comparados à aqueles com DA.<sup>[3]</sup>

## Discussão

A deiscência de anastomose caracteriza-se como uma violação da integridade de um órgão luminal, podendo causar a exposição de seu conteúdo e acúmulo na cavidade abdominal, causando febre, abscesso, septicemia, distúrbio metabólico, e/ou falência de múltiplos órgãos.<sup>[3,4]</sup>

Com certeza, este é um evento que pode trazer diversas complicações e que, possivelmente, pode chegar a um desfecho fatal, e por esse motivo, o profissional de saúde deve estar atento a sua ocorrência, para que possa ser tratada de imediato. A anastomose rompida que leva a peritonite sempre deve ser investigada e a cavidade abdominal deve ser lavada exaustivamente com cristaloides, antes de finalizar a cirurgia, drenos devem ser colocados na cavidade abdominal com o objetivo de evitar acúmulo de líquido nessa região e prevenir a formação de abscessos e sepse. Deve-se ponderar também a necessidade de ressecção da anastomose e colostomia temporária.<sup>[6]</sup>

Os estudos analisados apontam a importância de se prever o risco esperado para DA em cada paciente, essa afirmativa se baseia em 2 conceitos: prevenção e detecção precoce de DA. A prevenção pode ser alcançada corrigindo os fatores de risco existentes, assim como diferentes estratégias cirúrgicas também podem ser adotadas como medidas preventivas.<sup>[11]</sup>

Algumas variáveis pré-operatórias são consideradas como fatores de risco em potencial para o vazamento anastomótico. Aparentemente, o estado nutricional do paciente no pré-operatório parece ser um dos principais pontos a ser discutido. A albumina é uma das proteínas mais importantes no processo curativo dos tecidos, quando seu nível sérico atinge  $< 3,5$ , essa função pode ser comprometida. Ela é importante na fase proliferativa e de remodelação do processo de cicatrização, influenciando a síntese de colágeno

e proliferação de fibroblastos, além disso, foi comprovado que baixos níveis de albumina estão intimamente relacionados ao aumento da incidência de sepse e inflamação. Felizmente a correção dessa deficiência proteica é rápida e fácil, podendo ser realizada por meio de suplementação ou nutrição enteral. <sup>[1,10]</sup>

Além da hipoalbuminemia, a anemia pré-operatória ou perda de sangue que requer transfusão também podem ser prejudiciais, os estudos revelam que estas estão correlacionadas a hipóxia e hipovolemia, prejudicando o processo de cicatrização anastomótica. O mesmo se passa com a hipotensão, que compromete a perfusão tecidual local e leva à oxigenação tecidual reduzida, causando cicatrização deficiente. Para evitar essas complicações, deve-se realizar a correção da anemia e diferenças pressóricas no pré-operatório, a fim de reduzir o risco de isquemia transitória durante a intervenção. <sup>[10,14]</sup>

O tabagismo também tem se mostrado prejudicial às anastomoses, mostrando correlação significativa com o DA. De acordo com estudos realizados, o uso de tabaco é um fator de risco para DA devido a vários mecanismos relacionados à nicotina. Esta substância causa vasoconstrição com perfusão reduzida, redução na oxigenação tecidual e micro-tromboses, decorrentes do aumento da adesividade plaquetária. A idade avançada também tem se mostrado como um fator de risco para essa complicação, um dos principais pontos a serem discutidos é o risco relativo de fístula calculado para pacientes idosos (acima de 65 anos) em relação ao abaixo de 65 anos, que se torna 1,31 vezes maior nos pacientes de mais idade. <sup>[1,7]</sup>

Quanto ao tempo cirúrgico, este parece apresentar algum risco quando a duração do procedimento é superior a 180 minutos, pelo fato de estar intimamente relacionado à exposição da vísceras ao ambiente, a desidratação dos tecidos e a possível contaminação por patógenos ambientais. Outros estudos também fazem alusão ao tempo anestésico prolongado, afirmando que este pode refletir-se em dificuldades anatômicas ou condições técnicas adversas. A experiência do cirurgião que entra em campo também é um fator importante a ser mencionado, pois as taxas

aumentadas de DA têm sido registradas principalmente em hospitais escola, onde há um maior número de médicos residentes, que estão em constante aprendizagem. Referente à incidência de DA anatomicamente, o cólon esquerdo mostrou ter taxas aumentadas quando comparado ao cólon direito no pós operatório. Acredita-se que a colectomia direita é caracterizada por sua maior simplicidade, menor tensão em anastomose ileocólica e menor exposição ao campo cirúrgico, e que por esse motivo, deveria estar associada há um número menor de complicações. <sup>[10]</sup>

Aparentemente o sexo masculino tem se destacado em relação ao feminino nas estatísticas dessa complicação cirúrgica, pois acredita-se que os endotélios em ambos sexos são distintos. Foi demonstrado que os hormônios andrógenos (presentes em maior quantidade nos homens) desempenham papel inibitório na função endotelial intestinal, tornando distinta a microcirculação intestinal entre homens e mulheres, no entanto ainda se fazem necessários mais estudos para confirmar a presença dessas diferenças no endotélio intestinal humano e correlacioná-los com diferentes taxas de DA entre o sexo feminino e masculino. <sup>[11]</sup>

Sobre a obesidade, este é um componente conhecido por ser um fator predisponente para o desenvolvimento de diversas complicações pós-operatórias em cirurgia abdominal, já que este fator pode precipitar o aumento da pressão abdominal, potencialmente levando a um prejuízo na microcirculação da anastomose, além de ser responsável pelo aumento da espessura do mesocólon em pacientes obesos, vindo a se tornar um grande desafio para qualquer cirurgião, independente da sua experiência. O aumento do IMC também está relacionado com o prejuízo na microcirculação, sendo responsável por reduzir a capacidade de cicatrização no local anastomótico, podendo assim desempenhar um papel para DA tardia. As próprias condições intraoperatórias, como o grau de contaminação abdominal, também são fatores de risco, pois afetam diretamente a formação da anastomose. Além disso, os estudos também apontam que a proteína C reativa e a procalcitonina são



biomarcadores confiáveis para a detecção precoce de VA, diagnóstico que, quando feito de maneira tardia, pode ser fatal. <sup>[11,14]</sup>

A princípio, uma anastomose pode ser considerada confiável quando são tomadas certas medidas antes, durante e após o tempo cirúrgico. Dentre elas, podemos ressaltar a importância das suturas ou grampeadores adequadamente posicionados, realizar uma anastomose com bordas livres de tensão, assegurar que haja um bom suprimento sanguíneo dos cotos anastomosados, verificar se há obstruções distais, garantir que o paciente esteja bem nutrido, realizar o preparo do cólon de forma adequada para evitar contaminação fecal e fazer a administração profilática de antibioticoterapia intravenosa (por exemplo, ceftriaxona 2g e metronidazol 500 mg), cerca de 1 hora antes da incisão abdominal. <sup>[7,12]</sup>

Quanto à técnica cirúrgica, quando se trata de anastomose intestinal, a necessidade de uma boa aposição borda a borda se faz necessária. Em relação à eficácia, aplicabilidade e segurança, são necessários mais estudos que comparem as técnicas entre grampeamento cirúrgico e os métodos convencionais de sutura, já que os resultados obtidos foram diferentes nos estudos discutidos acima, causando um conflito de informações. No entanto, em determinadas situações, é consenso que os grampeadores oferecem maior facilidade para realizar reconstruções que seriam julgadas como difíceis de serem realizadas manualmente. Os estudos enfatizam que pacientes considerados de alto risco para DA também podem se beneficiar de diferentes estratégias cirúrgicas como anastomose reforçada com uma sutura ou outro material, bem como a utilização de um estoma de proteção para minimizar as consequências da fistula. <sup>[7,11]</sup>

### Considerações Finais

O vazamento anastomótico é uma variável que influencia diretamente no período de internação dos pacientes submetidos a colectomia. O prolongamento do tempo de internação, que reflete não somente na recuperação desses pacientes mas também nos gastos hospitalares,

acarreta em um maior ônus financeiro para essas instituições. Além disso, o aumento das taxas de morbidade causadas pela DA repercute de maneira negativa na recuperação do paciente, podendo levar a uma interferência a nível sistêmico, e no pior dos cenários a evolução para o óbito.

Neste contexto, é importante salientar a relevância dos exames de triagem populacional para a obtenção do diagnóstico o mais precocemente possível, pois além de ser uma forma de prevenção ao câncer colorretal, pela possibilidade de tratar lesões pré-malignas, o exame de triagem também permite o diagnóstico de tumores de menor tamanho e grau de invasão local. Com isso, evita-se a evolução de complicações comuns nos pacientes com câncer de cólon como: desnutrição, perda de peso em excesso, anemia e sangramento. Nessa conjuntura, a taxa de incidência de metástase reduziria significativamente, já que o público alvo seria abordado em uma faixa etária menos avançada, diferente do que é feito atualmente.

Fatores de risco como idade avançada, escore elevado na classificação ASA, tabagismo, obesidade, dentre outros, mostraram-se comprovadamente ameaçadores no pós-operatório de colectomia. Por isso, devemos ressaltar também a importância de sistematizar um plano conjunto, para traçar estratégias que abordem todas as fragilidades e realizar a detecção precoce de fatores de risco, que possam comprometer o prognóstico do paciente, a fim de otimizar a recuperação pós-operatória, diminuir os riscos intraoperatórios e, principalmente, reduzir as taxas de morbimortalidade decorrentes da deiscência de anastomose.

### Referências

1. Golda T, Lazzara C, Zerpa C, Sobrino L, Fico V, Kreisler E, et al. Risk factors for ileocolic anastomosis dehiscence; a cohort study. *Am J Surg.* nov 13 2019; (19): 31247-4.
2. Jestin P, Pahlman L, Gunnarsson U. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case-control study. *Colorectal Dis.* 2008 Sep; 10(7): 715-21.

3. Rencuzogullari A, Benlice C, Valente M, Abbas MA, Remzi FH, Gorgun E. Predictors of anastomotic leak in elderly patients after colectomy: nomogram-based assessment from the american college of surgeons national surgical quality program procedure-targeted cohort. *Dis Colon Rectum*. 2017 May; 60(5): 527-36.
4. Kwak HD, Kim SH, Kang DW, Back SJ, Kwak JM, Kim J. Risk factors and oncologic outcomes of anastomosis leakage after laparoscopic right colectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2017 Dec; 27(6): 440-44.
5. An V, Chandra R, Lawrence M. Anastomotic Failure in Colorectal Surgery: Where Are We at? *Indian J Surg*. 2018; 80: 163-70.
6. Kanellos D. Anastomotic leakage after colonic resection. *Tech Coloproctol*. 2010; 14(Suppl 1): S43-S44.
7. MD Calin, C Bălălu, F Popa, S Voiculescu, RV Scăunașu. Colic anastomotic leakage risk factors. *J Med Life*. 2013 Dec 15; 6(4): 420-23.
8. Veyrie N, Ata T, Muscari F, Couchard AC, Msika S, Hay JM, et al. Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 785-93.
9. Elod EE, Cozlea A, Neagoe RM, Sala D, Darie R, Sárdi K, et al. Safety of Anastomoses in Right Hemicolectomy for Colon Cancer. *Chirurgia (Bucur)*. Mar-abr 2019; 114 (2): 191-99.
10. Valverde FMG, Ruiz MV, Ramos MJG. Factores asociados a dehiscencia en cáncer de colon. *Cir Cir*. 2019; 87: 347-52.
11. Frasson M, Lorente BF, Rodriguez JLR, Castro PG, Hervás D, Rico MAA, et al. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 patients. *Ann Surg*. 2015 Aug; 262(2): 321-30.
12. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Konrad BM, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis*. 2008; 23: 265-70.
13. Iversen H, Ahlberg M, Lindqvist M, Buchli C. Changes in clinical practice reduce the rate of anastomotic leakage after colorectal resections. *World J Surg*. 2018; 42: 2234-41.
14. Sparreboom CL, Groningen JTV, Lingsma HF, Wouters MWJM, Menon AG, Kleinrensink GJ, et al. Different risk factors for early and late colorectal anastomotic leakage in a nationwide audit. *Dis Colon Rectum*. 2018; 61: 1258-66.
15. Guillén IS, Granero AG, Pellino G, Lorente BF, Sarrado EA, Granero EG. Risk factors for leak, complications and mortality after ileocolic anastomosis: comparison of two anastomotic techniques. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019; 101: 571-78.
16. Gottstein EG, Shapiro R, Shwatz C, Nissan A, Oberman B, Gutman M, et al. Incidence and risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery: a historical cohort study. *Isr Med Assoc J*. 2019 Nov; 21 (11): 732-37.
17. McKenna NP, Bews KA, Cima RR, Crowson CS, Habermann EB. Development of a risk score to predict anastomotic leak after left-sided colectomy: which patients warrant diversion? *J Gastrointest Surg*. 2020 Jan; 24(1): 132-43.