



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**Contagem total de eosinófilos como fator
preditivo de ocorrência de deiscências
anastomóticas em cirurgia de cólon e reto**

Maria Beatriz Almeida Santos

Orientado por:

Dr. Helder Viegas

Junho'2022

Resumo

As deiscências anastomóticas são uma das principais complicações da cirurgia do cólon e reto (CCR), associadas a maior morbimortalidade e a maior tempo de estadia no hospital. Por esta razão, o diagnóstico destas complicações deverá ocorrer o mais cedo possível, de forma a evitar o pior desfecho.

Os parâmetros inflamatórios têm sido utilizados na monitorização do pós-operatório de diversas intervenções cirúrgicas, como a CCR. É com recurso a estes parâmetros que se têm detetado mais precocemente um enorme número de complicações e, por isso, diminuído mortes e comorbilidades associadas a esta cirurgia.

A contagem de eosinófilos é um dos parâmetros inflamatórios menos estudados na literatura, no que concerne ao trato gastrointestinal (TGI). Contudo, é evidente um interesse crescente pelo estudo deste parâmetro, havendo já resultados promissores noutras patologias gastrointestinais.

Pretende-se com este estudo rever a contagem total de eosinófilos pós-operatória num grupo aleatório de doentes submetidos a CCR e de que forma esta contagem poderá ser preditiva de maior risco de ocorrência de deiscências anastomóticas.

Para tal, foram necessárias as autorizações da Comissão de Ética e do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHLUC), bem como recolha e construção de uma base de dados.

Palavras-chave: anastomose, cirurgia do cólon e reto, deiscência anastomótica, eosinófilos, parâmetros inflamatórios

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Anastomotic leakage is one of the main complications of colon and rectal surgery (CRC), associated with higher morbidity and mortality and longer hospital stay. For this reason, the diagnosis of these complications should occur as early as possible, in order to avoid the worst outcome.

Inflammatory markers have been used to monitor the postoperative period of several surgical interventions, such as CRC. It is in the using of these parameters that a huge number of complications have been detected earlier and, therefore, reduced deaths and comorbidities associated with this surgery.

The eosinophil count is one of the inflammatory markers less studied in the literature, regarding the gastrointestinal tract. However, there is an increased interest in the study of this marker, and there are already promising results in other gastrointestinal pathologies.

The aim of this study is to review the total postoperative eosinophil count in a random group of patients undergoing CRC and how this count may be predictive of a higher risk of anastomotic leakage.

For this review, authorizations were required from the Ethics Committee and the Board of Directors of Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHULC), as well as the collection and construction of a database.

Keywords: anastomosis, anastomotic leakage, colorectal surgery, eosinophils, inflammatory markers

The final work expresses the opinion of the author and FMUL does not have any responsibility for the content presented in it.

Índice

<i>Resumo</i>	3
<i>Abstract</i>	4
<i>Lista de Abreviaturas</i>	6
<i>Introdução</i>	7
<i>Métodos e Análise Estatística</i>	13
<i>Resultados</i>	17
<i>Discussão</i>	21
<i>Conclusão</i>	25
<i>Bibliografia</i>	26
<i>Anexos</i>	29

Lista de Abreviaturas

ASA - *American Society of Anesthesiologists*

CCR - Cirurgia de Cólon e Reto

CRC - *Colon and Rectal Surgery*

CHLC - Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

DA - Deiscência anastomótica

DP - Desvio Padrão

PCR - Proteína C Reativa

PO - Pós-Operatório

ROC - *Receiver Operating Characteristic curve*

AUC - Área sob a curva

TGI - Trato Gastrointestinal

Introdução

A cirurgia de cólon e reto, por laparotomia ou laparoscopia é, nos dias de hoje, amplamente utilizada tanto no contexto de doença colorretal benigna como maligna, sendo o cancro colorretal a segunda maior causa de morte oncológica em Portugal (OCDE, 2021) e a terceira a nível mundial (WHO, 2022).

Contudo, além das neoplasias, a CCR é também necessária para o tratamento de outras patologias, como isquémia intestinal, doença inflamatória intestinal, hérnias estranguladas, trauma e doença diverticular.

Anastomoses intestinais

Após a ressecção, os topos dos segmentos intestinais são suturados de modo a restabelecer o trânsito intestinal, formando-se assim uma anastomose. Esta pode ser ileocólica, colo-cólica, colo-retal ou colo-anal, conforme os topos que serão unidos. (Pirhan, Y. et al, 2020) Além disso, pode ser classificada em término-terminal, látero-lateral ou término-lateral de acordo com o tipo de anastomose em si e à forma como é feita a junção dos dois segmentos. (figura 1)

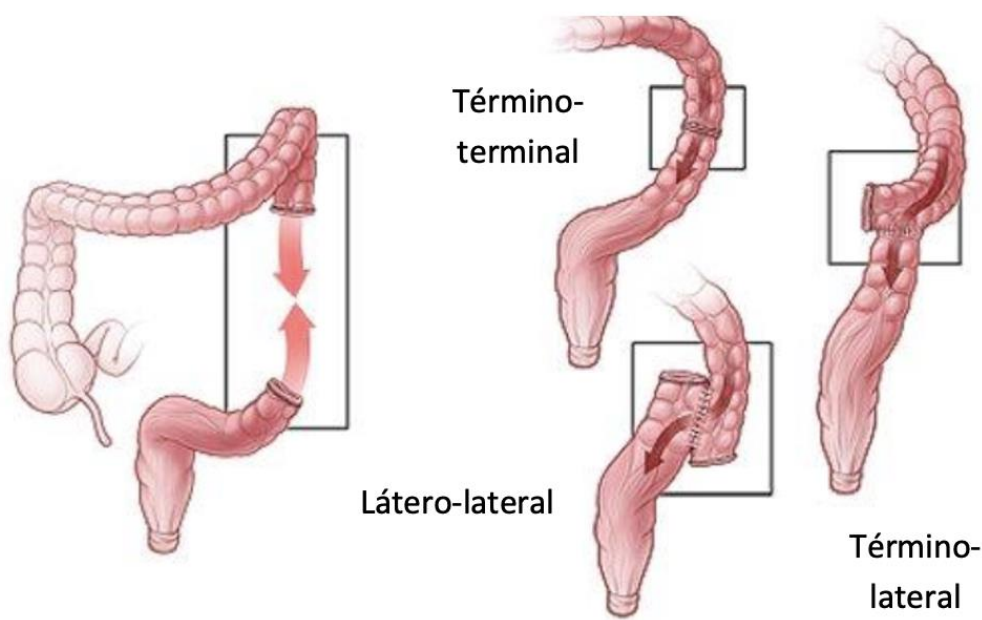


Figura 1 - Tipos de anastomoses (Fang, A., et al, 2020)

As anastomoses podem, também, ser classificadas quanto à forma como são confeccionadas, em manuais, se forem suturadas à mão ou mecânicas, se se recorrer ao uso de um agrafador cirúrgico.

A incidência de DA, após anastomose mecânica ou manual, vai aumentando ligeiramente desde o cólon direito até ao terço inferior do reto. (Cheregi, C. D. et al, 2017; Sciuto, A. et al, 2018)

Por este motivo, apesar de já terem sido desenvolvidos agrafadores circulares transanais que permitem a ressecção anterior do reto e que são os mais usados em hemicolectomias esquerdas, ainda se opta frequentemente por proteger as anastomoses do terço inferior do reto, criando um estoma de desvio temporário, que tem especial importância em doentes que receberam radioterapia pré-operatória. (Cheregi, C. D. et al, 2017)

A complicação pós-operatória mais comum, neste contexto, é a DA, provocada por uma regeneração incorreta do tecido intestinal no local da anastomose.

Estomas Intestinais

Se existirem fatores de mau prognóstico para a anastomose, pode ser necessário realizar um estoma, ou seja, uma ligação do cólon ou do íleon com a parede abdominal, para desviar o trânsito intestinal.

Existem fatores de risco associados tanto ao encerramento precoce do estoma, como a um estoma permanente, que se pretendia temporário. Podem ser destacados fatores pré-operatórios, como idade, comorbilidades, estadio do tumor, o risco anestésico classificado como ASA ≥ 3 (figura 2), a doença metastática ou uso de quimio ou radioterapia, e fatores pós-operatórios, como anastomoses baixas ou ocorrência de DA.

ASA	Estado físico
ASA I	Doente saudável
ASA II	Doente com doença sistémica de grau leve
ASA III	Doente com doença sistémica grave
ASA IV	Doente com doença sistémica grave que é uma ameaça constante à vida
ASA V	Doente moribundo, sem expectativa de sobrevivência sem cirurgia
ASA VI	Doente em morte cerebral cujos órgãos serão removidos para fins de doação
E	Acrescentar a letra E a qualquer classe para cirurgias de emergência

Figura 2 - Classificação ASA do risco anestésico, *American Society of Anesthesiologists*

Estes estomas podem ser permanentes ou apenas temporários, sendo que uma parte significativa (21-35%) dos estomas criados durante a resseção intestinal devido a CCR, nunca serão revertidos, mesmo nos casos de anastomose primária com estoma de desvio. (*van Ommeren-Olijve, et al, 2020*)

Os estomas podem ocorrer na forma de ileostomia ou colostomia, conforme a porção de intestino exteriorizada seja o íleon ou o cólon, respetivamente.

Existem dois tipos principais de estomas: em ansa ou terminal. Na ileostomia em ansa, as duas ansas intestinais, proximal e distal, ficam dispostas paralelamente entre si e perpendicularmente à parede abdominal, estando, geralmente, associadas a estomas temporários. (Figura 3)

A morbidade relacionada com ileostomias em ansa pode ser considerável. Como as colostomias terminais estão associadas a complicações menos graves, esses estomas são preferenciais em doentes com risco do seu estoma se tornar definitivo.

Dentro das colostomias terminais (Figura 3), o procedimento mais comum, especialmente a nível do reto ou cólon descendente, é o procedimento de Hartmann.

O procedimento de Hartmann, descrito pela primeira vez por *Henri Hartmann* em 1921, consiste na resseção do retossigmóide, encerramento do coto retal e formação de uma colostomia terminal. Este procedimento foi uma excelente solução para as altas taxas de DA, sendo que, idealmente, é seguido pela reversão de Hartmann, que restaura o trânsito intestinal. No entanto, esta é considerada uma operação associada a altas taxas de morbidade e mortalidade.

O procedimento de Hartmann é frequentemente realizado em doentes mais velhos e com mais comorbidades, podendo impedir a reversão subsequente, devido ao aparecimento de complicações. Assim, um grande número de doentes fica com um estoma permanente, após o procedimento de Hartmann, seja devido à incapacidade de realizar a reversão ou devido à ocorrência de DA e restauração do estoma.

O tempo para a reversão de Hartmann varia largamente entre 4 e 96 meses, sendo que esta reversão ocorre em menos de 50% dos pacientes submetidos ao procedimento. (*Hallam, S. et al, 2018*)

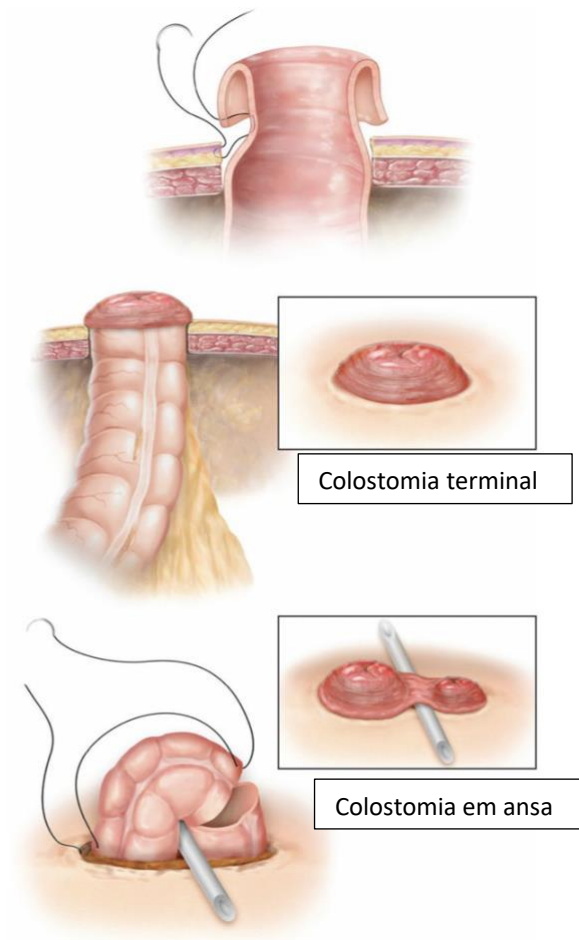


Figura 3- Colostomia terminal vs colostomia em ansa. *Fischer's Mastery Surgery*, 7ª Edição, Volume 1, 5149

Deiscências anastomóticas

A DA é uma complicação potencialmente grave que ocorre após a CCR e que é talvez a principal causa de morbidade e mortalidade após esta cirurgia.

Existe muita controvérsia na literatura, no que diz respeito à definição exata de DA, variando de autor para autor e também ao longo do tempo. No entanto, atualmente, a grande maioria dos autores considera que a DA pode ser definida como a fuga de conteúdo intestinal de uma anastomose cirúrgica, confirmada por exame radiológico, endoscopia, exame clínico da anastomose (como a palpação da anastomose) ou reoperação. (*Gessler, B. et al, 2017*)

O extravasamento do conteúdo intestinal para a cavidade peritoneal pode dar origem a uma peritonite ou, quando aquele derrame não ocorre em peritoneu livre, a abscesso ou

fístula, sendo que qualquer destas situações pode ser causa de alterações metabólicas graves, sépsis e falência orgânica múltipla.

Além das consequências a curto prazo, a DA determina piores resultados funcionais e pior prognóstico cirúrgico a longo prazo, podendo levar à formação de um estoma permanente. (Phillips B, 2016). O tempo até o seu diagnóstico ser feito é, em média, de 8,8 dias (com intervalo de 2 a 42 dias) e a sua frequência varia de 1,8 a 19,2% dos doentes submetidos a CCR, ao contrário de há uns anos atrás, em que as mesmas taxas chegavam até 30%. (Gessler et al., 2017; Fang, A. H. et al, 2020).

Foram já identificados vários fatores de risco para DA, que podem permitir uma melhor prevenção e um diagnóstico mais precoce desta importante complicação: sexo masculino, comorbilidades, cirurgia oncológica, distância da anastomose à margem do ânus, tabagismo, consumo de álcool, obesidade, a radioterapia pré-operatória e uso pré-operatório de esteróides ou anti-inflamatórios não esteróides. (Zarnescu, E.C. et al, 2021) Atualmente, não existem diferenças significativas na literatura, relacionadas com a ocorrência de DA e a via de abordagem cirúrgica, isto é, por via laparoscópica ou por laparotomia.

Prevenção de deiscências anastomóticas

O diagnóstico precoce de DA é fundamental para minimizar a morbidade e mortalidade em doentes submetidos a CCR.

Ao longo dos anos foram desenvolvidos métodos cada vez mais precisos para conseguir prever antecipadamente a ocorrência de complicações, como a DA.

O *colon leakage score*, foi desenvolvido pelo *International Study Group of Rectal Cancer*, em 2010, para prever a probabilidade de DA nas anastomoses do cólon esquerdo, tendo em conta fatores de risco relacionados com o doente e, também, intraoperatórios. (Fang, A. H. et al, 2020)

Atualmente, os métodos mais comuns para detetar uma DA, além da avaliação clínica, são os exames imagiológicos e a análise de biomarcadores preditivos.

No que concerne às técnicas imagiológicas, a tomografia computadorizada, com ou sem administração oral de contraste solúvel em água é o exame mais utilizado. No que diz respeito aos biomarcadores, podem ser destacadas a contagem total de leucócitos e neutrófilos, bem como o doseamento das proteínas de fase aguda, como é o caso da

proteína C reativa (PCR). Os biomarcadores supracitados estão já bastante estudados, existindo bastante literatura que comprove que as suas alterações são preditivas de DA na CCR.

A neutrofilia e, também, a linfopénia caracterizam a resposta dos leucócitos do sangue periférico ao stress cirúrgico, a infeções graves e a inflamação sistémica. Nas infeções agudas também é possível observar trombocitose reativa. Apesar da neutrofilia e do aumento da PCR ser a associação clássica, desde há vários anos que a eosinopénia está descrita na resposta às infeções agudas. No entanto, não foram encontrados estudos na literatura que relacionem a contagem de eosinófilos e a ocorrência de DA na CCR.

Assim sendo, o objetivo deste trabalho será rever a contagem total de eosinófilos no pós-operatório de um grupo aleatório de doentes submetidos a CCR e de que forma esta contagem poderá ser preditiva de maior risco de ocorrência de DA.

Métodos e Análise Estatística

Realizou-se um estudo clínico de tipo coorte retrospectivo, com base na consulta dos processos clínicos informáticos de 215 doentes submetidos a Cirurgia do Cólon e Reto no CHULC no período compreendido entre Janeiro de 2016 e Janeiro de 2022.

A base de dados cumpriu o Regulamento Geral de Proteção de Dados. Para tal, foi atribuída uma chave de pseudodenominação (a cada doente correspondeu um número de identificação). Esta chave ficou à responsabilidade dos investigadores e somente estes tiveram acesso à chave. Foram retiradas informações para caracterização demográfica da amostra, que incluíram a idade, o sexo, o tempo de internamento, o diagnóstico à entrada, a via cirúrgica e data da mesma, a tipologia da cirurgia (urgente ou não urgente), o tipo de anastomose realizada, a verificação que o doente é oncológico e em caso afirmativo se fez radioterapia ou quimioterapia, e os resultados das análises laboratoriais.

Foram excluídos os doentes se: 1) idade inferior a 18 anos; 2) primeiros parâmetros inflamatórios obtidos > 24h após a cirurgia ou parâmetros inflamatórios em falta; 3) ressecção sem anastomose do cólon ou reto e 4) patologias hematológicas que pudessem interferir com os parâmetros laboratoriais. Assim, de um universo de 215 doentes, resultou uma amostra de 178 doentes.

Relativamente à caracterização demográfica da amostra, dos 178 doentes, 65% eram do sexo masculino (n=116) e 35% eram do sexo feminino (n=62). A média de idades foi de 68 anos, sendo que a idade máxima da amostra foi 92 anos e a mínima de 19 anos.

Além disso, em 25 dos 178 doentes ocorreu DA, o que resultou numa amostra final de 25 doentes (14%) com ocorrência de DA e 153 doentes (86%) sem ocorrência de DA.

As variáveis categóricas são apresentadas como percentagens e as variáveis contínuas como médias \pm desvio padrão (DP).

Os doentes foram, então, divididos em 2 grupos: doentes em que não ocorreu DA e doentes em que ocorreu DA.

A deiscência da anastomose ocorreu em média ao dia 6 PO (pós-operatório). A forma como esta se manifestou, está descrita na tabela 1.

TIPO DE MANIFESTAÇÃO DE DA	Nº DE DOENTES E FREQUÊNCIA
PERITONITE	13 (52%)
FÍSTULA	7 (28%)
ISQUÉMIA	4 (16%)
PNEUMOHEMOPERITONEU	1 (4%)
	25 (100%)

Tabela 1- Forma de manifestação clínica de deiscências anastomóticas da amostra estudada, bem como a sua frequência

Para além disso, realizou-se também uma categorização dos diagnósticos pré-operatórios de todos os doentes (tabela 2).

Diagnóstico Pré-Operatório	Número de doentes
Neoplasia	124
Tumor do cólon Direito	28
Tumor do cólon Transverso	17
Tumor do cólon esquerdo	17
Tumor do cólon Sigmóide	10
Tumor do Reto	32
Tumor do Cego	7
Tumor da junção retosigmoideia	6
Tumor hepático	2
Tumor do canal anal	1
Tumor do Rim	1
Tumor do Pâncreas	1
Tumor do Ovário	1
Tumor Vesical	1
Oclusão Intestinal, de etiologia não neoplásica	16
Restabelecimento do Trânsito Intestinal	15
Isquémia Intestinal	7
Perfuração Intestinal	5
Abcesso	4
Peritonite	3
Angiodisplasia Intestinal	1
Mucocele do Apêndice	1
Fístula entero-cólica	1
Trauma	1
	178

Tabela 2- Diagnósticos pré-operatório dos doentes da amostra

Os parâmetros PO avaliados foram o número de leucócitos em $10^9/L$, o valor total de neutrófilos e eosinófilos em $10^9/L$ e percentual em (%) e o valor de PCR em mg/L.

O desenho inicial do estudo previa uma recolha fixa, nos dias 1, 3, 5 e 7 PO, o que não foi possível, devido aos poucos resultados disponíveis em sistema e à datação dos mesmos. Assim, os parâmetros foram medidos em 4 dias não consecutivos (A1, A2, A3, A4), nunca ultrapassando o período máximo de 10 dias PO. O primeiro dia de avaliação PO ocorreu no dia 1, a segunda avaliação PO entre os dias 3 e 6, o terceiro dia PO entre os dias 5 e 8 e o quarto dia PO entre os dias 7 e 10.

Para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis, foram utilizados os testes *Kolmogorov-Smirnov* e *Shapiro-Wilk*.

Foi utilizado o teste de *Man-Whitney* para variáveis não paramétricas, o teste de *T-Student* para variáveis paramétricas e o teste de Qui Quadrado para variáveis categóricas. Foi também empregue o teste de correlação de *Spearman*, de forma a comprovar a relação entre as variáveis, com intuito de apurar se poderiam ser usadas na clínica.

Para avaliar a força da correlação entre variáveis contínuas pós-operatórias (leucócitos, neutrófilos, eosinófilos e PCR) e discretas (grupos: sem ocorrência de DA ou com ocorrência de DA) foi usado o teste de desempenho binário ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*).

Para construir uma curva ROC foi traçado um diagrama que represente a sensibilidade (taxa de verdadeiros positivos) em função da proporção de falsos positivos (1-especificidade) para um conjunto de valores de *cut-off* apurados. Isto permite pôr em evidência os valores para os quais existe maior optimização da sensibilidade em função da especificidade. Os valores de *cut-off* foram selecionados com base no índice de *Youden* ($Y = \text{sensibilidade} + \text{especificidade} - 1$).

A partir do gráfico da curva ROC, calculou-se também a área sob a curva (AUC) que indicou qual é a probabilidade de, quando escolhido um valor aleatoriamente, este não ser falso positivo, ou seja, a AUC revelou a precisão da variável.

Segundo *D'Agostino, J. V., Rodgers, E., & Mauck, S, 2017*, quando a área é $> 0,85$, o teste é altamente preciso, entre os $0,75-0,85$ tem uma precisão moderada e quando $AUC < 0,75$, então a precisão é baixa.

O tratamento estatístico dos dados foi realizado utilizando o software IBM SPSS *Statistics* versão 28.0.1 (2022) para Mac OS. Foram considerados como estatisticamente significativos valores de *p-value* inferiores a 0,05.

Resultados

Após divisão em 2 grupos (ocorrência ou não de anastomose), foi realizada uma análise descritiva da distribuição das características dos doentes, bem como o valor p para cada variável (Tabela 3).

Variável	Com Deiscência	Sem Deiscência	Total	P-Value
Idade	68,48 ± 16,40	67,73 ± 13,35	67,83 ± 13,76	0,842
Sexo				0,221
Feminino	7 (28%)	55 (36%)	62 (35%)	
Masculino	18 (72%)	98 (64%)	116 (65%)	
Dias de Internamento	42,84 ± 49,46	15,42 ± 12,54	19,3 ± 23,6	0,631
Tipo de Anastomose				0,976
Mecânica	19 (76%)	131 (86%)	142 (80%)	
Manual	6 (24%)	22 (14%)	36 (20%)	
Via Cirúrgica				0,243
Laparotomia	22 (88%)	148 (97%)	170 (96%)	
Laparoscopia	3 (12%)	5 (3%)	8 (4%)	
Doente oncológico	15 (60%)	130 (85%)	145 (81%)	0,039
Radioterapia	0 (0%)	7 (5%)	7 (4%)	
Quimioterapia	1 (7%)	19 (12%)	20 (11%)	
Quimioterapia + Radioterapia	0 (0%)	11 (7%)	11 (6%)	
Não realizou tratamento	14 (93%)	93 (61%)	107 (60%)	
Cirurgia de urgência	11 (44%)	127 (83%)	138 (78%)	0,055

Tabela 3- Caracterização da amostra, de acordo com a ocorrência ou não de DA. Os valores das variáveis apresentam-se como número de doentes e percentagem ou média ± desvio padrão. É referido, também o valor p para cada variável.

Apenas a variável Doente Oncológico teve valor significativo (<0,05), podendo ser observada uma relação entre a ocorrência de DA e a realização de tratamento

oncológico. As restantes variáveis não tiveram um valor significativo (>0,05), pelo que não se pode estabelecer uma relação entre as mesmas e a ocorrência de DA.

Foram registadas em gráfico as médias dos valores totais e percentuais de eosinófilos, nos 4 dias PO, nos dois grupos de doentes. (figura 4)

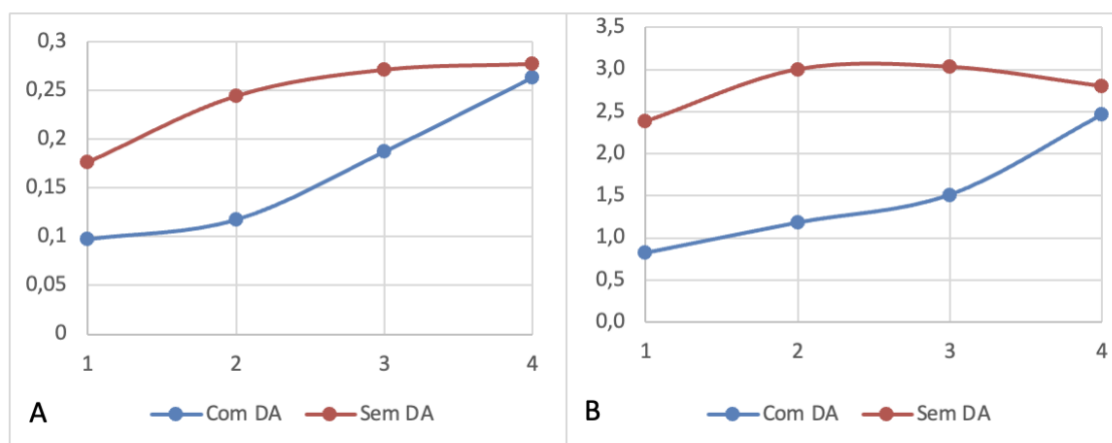


Figura 4 - Distribuição das médias dos valores totais (A) e percentuais (B) de eosinófilos ao longo dos dias de avaliação PO

Os valores dos parâmetros inflamatórios analisados nas quatro avaliações PO (A1, A2, A3, A4), bem como o *p-value* calculado após análise estatística, encontram-se apresentados nas tabelas 4 a 9.

	COM DEISCÊNCIA	SEM DEISCÊNCIA	TOTAL	P-VALUE
A1	13,14 ± 6,38	10,08 ± 5,04	10,50 ± 5,34	0,016
A2	12,52 ± 6,69	9,35 ± 5,22	9,83 ± 5,56	0,014
A3	12,85 ± 5,91	9,84 ± 4,94	10,42 ± 5,25	0,010
A4	12,72 ± 4,82	10,80 ± 5,30	11,28 ± 5,23	0,043

Tabela 4 - Média e desvio padrão do número de leucócitos, em 10⁹/L e *p-value* calculado

	COM DEISCÊNCIA	SEM DEISCÊNCIA	TOTAL	P-VALUE
A1	11,15 ± 6,11	8,14 ± 4,68	8,57 ± 5,11	0,008
A2	10,83 ± 6,50	7,32 ± 5,19	7,83 ± 5,52	0,001
A3	10,99 ± 5,61	7,61 ± 4,69	8,18 ± 5,04	<0,001
A4	10,51 ± 4,78	8,45 ± 5,04	8,96 ± 5,03	0,026

Tabela 5 - Média e desvio padrão do número total de neutrófilos, em 10⁹/L e p-value calculado

	COM DEISCÊNCIA	SEM DEISCÊNCIA	TOTAL	P-VALUE
A1	83,32 ± 7,83	78,67 ± 9,41	79,73 ± 7,62	0,004
A2	82,48 ± 9,89	74,17 ± 9,74	75,42 ± 10,18	<0,001
A3	83,26 ± 8,30	73,88 ± 9,63	75,69 ± 10,06	<0,001
A4	80,95 ± 8,66	75,96 ± 10,04	77,19 ± 9,90	0,047

Tabela 6 - Média e desvio padrão do número percentual de neutrófilos, em (%) e p-value calculado

	COM DEISCÊNCIA	SEM DEISCÊNCIA	TOTAL	P-VALUE
A1	0,09 ± 0,16	0,18 ± 0,35	0,27 ± 0,49	0,168
A2	0,12 ± 0,17	0,24 ± 0,20	0,25 ± 0,23	<0,001
A3	0,19 ± 0,20	0,27 ± 0,24	0,24 ± 0,22	0,065
A4	0,26 ± 0,22	0,28 ± 0,22	0,30 ± 0,22	0,625

Tabela 7 - Média e desvio padrão do número total de eosinófilos, em 10⁹/L e p-value calculado

	COM DEISCÊNCIA	SEM DEISCÊNCIA	TOTAL	P-VALUE
A1	0,82 ± 1,16	2,38 ± 0,07	2,69 ± 9,31	0,045
A2	1,18 ± 1,68	3,00 ± 2,45	2,72 ± 2,44	<0,001
A3	1,51 ± 1,34	3,03 ± 2,53	2,74 ± 2,43	0,005
A4	2,46 ± 2,43	2,78 ± 2,34	2,70 ± 2,35	0,424

Tabela 8 - Média e desvio padrão do número percentual de eosinófilos, em (%) e p-value calculado

	COM DEISCÊNCIA	SEM DEISCÊNCIA	TOTAL	P-VALUE
A1	201,89 ± 99,19	131,68 ± 84,25	141,54 ± 89,60	<0,001
A2	206,73 ± 109,68	121,99 ± 87,51	134,95 ± 95,86	<0,001
A3	193,50 ± 88,51	107,05 ± 80,80	124,03 ± 88,92	<0,001
A4	181,42 ± 80,29	101,89 ± 86,92	121,54 ± 91,60	<0,001

Tabela 9 - Média e desvio padrão do valor da PCR, mg/L e p-value calculado

O valor médio de Leucócitos, Neutrófilos (total e percentual) e PCR foi estatisticamente significativo ($P < 0,05$) de acordo com o resultado nos 4 dias PO. Já o valor médio do número total de eosinófilos apenas o foi no dia 2 PO e o número percentual dos mesmos, nos dias 1, 2 e 3 PO. Todos os resultados com valor significativo foram confirmados através da correlação de *Spearman*.

	Dia PO	AUC	Valor <i>Cut-Off</i>	Sensibilidade no <i>cut-off</i> (%)	100 - Especificidade no <i>cut-off</i> (%)
Nº de Leucócitos	A1	0,608	11,115	57,1	41,3
	A2	0,649	9,715	66,7	47,6
	A3	0,660	8,715	76,2	46
	A4	0,658	9,500	76,2	44,4
Nº de Neutrófilos	A1	0,615	8,165	57,1	49,2
	A2	0,707	7,300	71,4	47,6
	A3	0,697	6,845	76,2	41,3
	A4	0,672	6,880	81	47,6
% de Neutrófilos	A1	0,603	83,35	61,9	45,5
	A2	0,824	76,95	85,7	29,1
	A3	0,705	78,05	81	43,6
	A4	0,614	79,65	71,4	43,6
Nº de Eosinófilos	A1	0,486	0,055	47,6	50
	A2	0,269	0,105	37,5	71,1
	A3	0,376	0,195	33,3	57,8
	A4	0,479	0,195	61,9	56,3
% de Eosinófilos	A1	0,457	0,35	57,1	56,3
	A2	0,255	0,75	42,9	73,4
	A3	0,321	1,35	52,4	75
	A4	0,442	1,35	61,9	68,8
PCR	A1	0,672	200,5	61,9	33,3
	A2	0,667	154,2	71,4	42,9
	A3	0,713	134,5	76,2	39,7
	A4	0,780	86,2	90,5	42,9

Tabela 10 – Área sob a curva (AUC) e melhor valor de *cut-off* dos parâmetros estudados para prever a ocorrência de DA, nos 4 dias pós-operatórios selecionados, bem como a taxa de verdadeiros positivos e a taxa de falsos positivos. A negrito, os valores que não foram estatisticamente significativos nos testes anteriores.

Por último, através das curvas ROC obtidas, foi realizado o cálculo das AUC dos parâmetros estudados, bem como dos melhores valores de *cut-off* dos mesmos, passíveis de conseguir prever a ocorrência de DA. (Tabela 10)

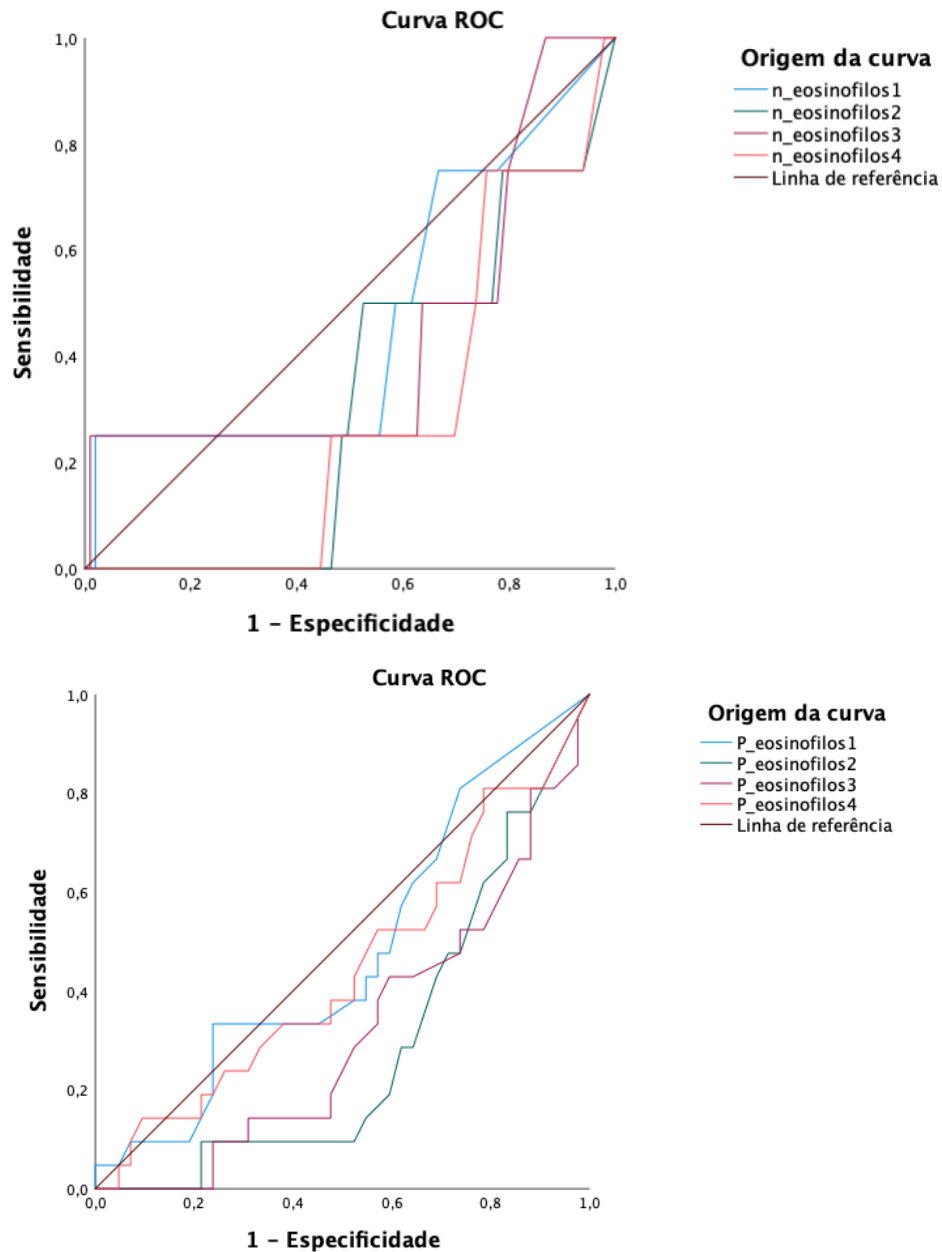


Figura 5 - Curvas ROC do número total (em cima) e percentual (em baixo) de eosinófilos

Com estes valores, foi também possível apurar a relação de sensibilidade e especificidade de cada conjunto de valores, com foco nos valores de eosinófilos.

As curvas ROC referentes ao número total e percentual de eosinófilos estão representadas na figura 5.

Discussão

A deiscência anastomótica é uma das complicações pós-operatórias mais comuns e mais graves na cirurgia de cólon e reto. Embora o seu diagnóstico precoce seja fundamental para reduzir a morbidade e mortalidade, esta é geralmente diagnosticada tardiamente devido a erros de diagnóstico e exames radiológicos falso-negativos. Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar se a contagem total de eosinófilos seria um bom valor preditivo da ocorrência de DA.

No presente estudo, a incidência de DA foi de 14%, valor que está dentro dos valores relatados na literatura. Além disso os valores de leucócitos, neutrófilos e PCR, que são os parâmetros descritos na literatura, como preditores da ocorrência de DA, foram testados.

Todos estes valores foram estatisticamente significativos ($P < 0,05$) nas 4 avaliações PO, tendo a sua relação sido comprovada pela correlação de Spearman, que mostrou uma correlação negativa em todas as variáveis, o que significa que o valor destas diminui contrariamente à ocorrência de DA, o que significa que o estudo está de acordo com a prática clínica.

Foi testada a relação com a ocorrência de DA das variáveis sexo, idade, tempo de internamento, tipo de anastomose, via cirúrgica, cirurgia de urgência e doente oncológico, em que apenas esta última variável mostrou uma relação significativa entre a ocorrência de DA e o doente ser oncológico.

De seguida, foi estudada a contagem total de eosinófilos PO, como fator preditivo de ocorrência de DA. Uma vez que não foram encontrados estudos na literatura acerca da correlação entre a ocorrência de DA e esta variável, o valor desta contagem poderia ser usado para aumentar a acuidade diagnóstica.

Para tal, foram realizados dois gráficos com as médias dos valores totais e percentuais de eosinófilos, nos 4 dias PO, nos dois grupos de doentes.

O valor das médias do número total e percentual de eosinófilos, foi menos elevado nos doentes com DA do que nos doentes sem DA, o que está de acordo com a hipótese proposta.

Foi, posteriormente, realizada a análise estatística dos seus valores, nos 4 dias PO, que revelou que apenas os valores das avaliações do número percentual de eosinófilos nos dias 1, 2 e 3 PO e apenas no dia 2 PO para o número total dos mesmos foram significativos ($p < 0,05$).

Todos os resultados com valor significativo foram confirmados, mais uma vez, pela correlação de Spearman, que demonstrou uma correlação positiva para as 3 avaliações supracitadas, com significância de $< 0,001$, ou seja, quanto maior o valor de eosinófilos, maior a probabilidade da não ocorrência de DA. Isto significa que estes resultados poderão ser usados na prática clínica.

De seguida, foram obtidas as curvas da análise ROC e a AUC de todos os parâmetros do estudo. Segundo os critérios de *D'Agostino, et al*, 2017, apenas o valor percentual de neutrófilos na segunda avaliação PO (0,824) e o valor de PCR na quarta avaliação PO (0,780), possuíram uma precisão moderada. Em todos os outros parâmetros, a AUC ficou situada abaixo de 0,75, o que significa que a precisão dos mesmos é baixa.

Com estes resultados, foi possível aferir que apenas o valor total de eosinófilos da segunda avaliação foi estatisticamente significativo com 99% de certeza e pode, também, ser utilizado na prática clínica, segundo a correlação de *Spearman*, com um valor de *cut-off* de $0,105 \times 10^9 /L$. O resultado do valor percentual de eosinófilos da segunda avaliação também corrobora o resultado positivo anterior, também com um grau de certeza de 99%.

No entanto, estes resultados têm uma precisão muito baixa no que diz respeito à previsão de ocorrência de DA (AUC 0,269, com sensibilidade de 47,6% e especificidade de 40%). Além disso, os resultados com significância foram apenas de uma das quatro avaliações usadas, o que apenas permitiria realizar uma avaliação analítica entre o terceiro e sexto dia, sensivelmente.

Atualmente, o tratamento da DA após cirurgia de cólon e reto é principalmente o tratamento conservador, incluindo antibioterapia e suporte nutricional. No entanto, pode ser, também, necessário tratamento mais invasivo, como drenagem ou reoperação, por exemplo, em doentes com peritonite difusa ou choque séptico. No presente estudo, 12 doentes necessitaram de reoperação. O valor médio do dia de ocorrência de DA é de 6 dias, sendo que 10 doentes do estudo foram diagnosticados com DA após o sexto dia pós-operatório.

Ao longo do estudo surgiram algumas limitações, que requereram consideração.

Este estudo foi um estudo retrospectivo, que envolveu apenas um único centro hospitalar e que incluiu um número limitado de doentes. Seriam necessários mais dados multi-institucionais nacionais e, também, internacionais, uma vez que este estudo incluiu apenas 25 doentes com DA, o que pode levar a um viés estatístico dos resultados. No entanto, a incidência de DA é de 14%, valor que está dentro do intervalo previsto na literatura.

Outra limitação ocorreu com a recolha de informação relativa aos parâmetros inflamatórios. O desenho inicial do estudo previa uma recolha fixa, nos dias 1, 3, 5 e 7 PO, o que não foi possível, devido aos poucos resultados disponíveis.

Além disso, os dados providenciados pela instituição foram largamente de doentes sujeitos a cirurgia por laparotomia e não por laparoscopia, o que poderá ter condicionado os resultados, mesmo não estando descritas diferenças na literatura.

Conclusão

O presente estudo propunha-se analisar a correlação entre a contagem total de eosinófilos e a ocorrência de deiscências anastomóticas, de forma que fosse facilitada a prevenção desta complicação e que indicasse ao clínico quando ter um maior grau de suspeição após a cirurgia, o que implicaria um menor encargo económico, um internamento hospitalar menos prolongado e possivelmente uma menor morbimortalidade.

Este estudo retrospectivo mostrou-se estatisticamente significativo, tendo encontrado uma correlação entre a contagem total de eosinófilos no segundo dia de avaliação PO (entre os dias 3 e 6 PO) e a ocorrência de DA, sendo esta relação clínica comprovada pela correlação de *Spearman*. Assim, a contagem de eosinófilos poderá ser utilizada na prática clínica, para previsão da ocorrência de DA.

No entanto, o resultado das curvas ROC mostrou não haver precisão nos resultados, sendo a AUC, a sensibilidade e a especificidade muito baixas, o que leva a muitos falsos positivos e falsos negativos.

Assim, o resultado do estudo não traz benefício relativamente ao *standard of care* atual, já que não consegue diferenciar bem que doentes devem ter uma maior taxa de suspeição PO e, portanto, de prevenção.

Conclui-se, então, que a contagem de eosinófilos, apesar de ter valores significativos com 99% de certeza na segunda avaliação, não trará benefícios no que diz respeito à prevenção da ocorrência de DA, no doente submetido a cirurgia de cólon e reto, uma vez que a sua capacidade de precisão é bastante baixa.

Seria, contudo, interessante realizar no futuro, mais estudos prospetivos com desenho semelhante, que envolvessem mais centros hospitalares e, também, mais países, ou mesmo estudos retrospectivos, com um maior número de doentes.

Bibliografia

- 1- OCDE/Observatório Europeu dos Sistemas e Políticas de Saúde (2021), Portugal: Perfil de Saúde do País 2021, Estado da Saúde na UE, OCDE, Paris/Observatório Europeu dos Sistemas e Políticas de Saúde, Bruxelas.
- 2- Sciuto, A., Merola, G, et al. (2018, June 7). Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World Journal of Gastroenterology*, 2247-2260. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2247>
- 3- Ali Chaouch, M., Kellil, T., Jeddi, C., Saidani, A., Chebbi, F., & Zouari, K. (2020, May 4). How to Prevent Anastomotic Leak in Colorectal Surgery? A Systematic Review. *Annals of Coloproctology*, 213-222. <https://doi.org/10.3393/ac.2020.05.14.2>
- 4- Hanna, D. N., & T Hawkins, A. (2021). Management of Postoperative Complications in Colorectal Surgery. *Surgical Clinics of North America*, 101(5), 717-729. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.05.016>
- 5- Zarnescu, E.C.; Zarnescu, N.O.; Costea, R. Updates of Risk Factors for Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery. *Diagnostics* 2021, 11,2382. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122382>
- 6- Chadi SA, Fingerhut A, Berho M, et al. Emerging Trends in the Etiology, Prevention, and Treatment of Gastrointestinal Anastomotic Leakage. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(12):2035- 2051. doi:10.1007/s11605-016-3255-3
- 7- Phillips B. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions. *Open Access Surg*. 2016; Volume 9:5. doi:10.2147/OAS.S54936
- 8- Gessler, B., Eriksson, O., & Angenete, E. (2017, January 9). Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease*, 549–556
- 9- Mahmood, I., Mustafa, F., & Younis, B., et al (2018, September 24). Postoperative complications of intestinal anastomosis after blunt abdominal trauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*
- 10- Pirhan, Y., Gök, K., & Gök, A. (2020, February 3). Comparison of two different bowel anastomosis types using finite volume method. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 1-9

- 11- Macina, S., Imperatore, M., Feleppa, C., Sucameli, F., Talamo, G., Falco, E., & Berti, S. (2019). Side-to-Side Anastomosis In Left Hemicolectomy, Why and When: A Single-Center Experience. *Surgical technology international*, 34, 183–186
- 12- Hallam, S., Mothe, B. S., & Tirumulaju, R. (2018). Hartmann's procedure, reversal and rate of stoma-free survival. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 100(4), 301–307. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0006>
- 13- Morimoto, M., Taniguchi, K., Yamamoto, O., Naka, T., Sugitani, A., & Fujiwara, Y. (2021). Preoperative white blood cell count predicts anastomotic leakage in patients with left-sided colorectal cancer. *PloS one*, 16(10), e0258713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258713>
- 14- Fang, A. H., Chao, W., & Ecker, M. (2020). Review of Colonic Anastomotic Leakage and Prevention Methods. *Journal of clinical medicine*, 9(12), 4061. <https://doi.org/10.3390/jcm9124061>
- 15- Cheregi, C. D., Simon, I., Fabian, O., & Maghiar, A. (2017). Mechanical suture in rectal cancer. *Clujul medical (1957)*, 90(3), 305–312. <https://doi.org/10.15386/cjmed-787>
- 16- Oom, R., barroca, R., rebelo, F. et al (2016). Estomas de proteção na cirurgia do reto - fatores de risco para o não encerramento. *REVISTA PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA*. Disponível em: https://www.spcoloprocto.org/uploads/04d_artigo_original_vol14_n2_2017.pdf
- 17- van Ommeren-Olijve, S. J., Burbach, J., Furnée, E., & Dutch Snapshot Research Group (2020). Risk factors for non-closure of an intended temporary defunctioning stoma after emergency resection of left-sided obstructive colon cancer. *International journal of colorectal disease*, 35(6), 1087–1093. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03559-1>
- 18- World Health Organization. (2022, February 3). *Cancer*. A partir de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso a 15 de Maio de 2022
- 19- Yang, S. U., Park, E. J., Baik, S. H., Lee, K. Y., & Kang, J. (2019). Modified Colon Leakage Score to Predict Anastomotic Leakage in Patients Who Underwent Left-Sided Colorectal Surgery. *Journal of clinical medicine*, 8(9), 1450. <https://doi.org/10.3390/jcm8091450>

- 20-** Navarrete, E. E. B., Beltrán-García, T. C., Mosquera, M. F., et al (2020). *Procalcitonin as an early marker in the detection of anastomotic intestinal leak in a University Hospital of Bogotá. Journal of Coloproctology*, 40(4), 376-385. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2020.07.005>
- 21-** Cunha, L., Marcelino, G, Carvalho, N., et al. (2018) Os eosinófilos e a proteína C-reactiva são marcadores de diagnóstico e gravidade na apendicite aguda. *Revista Portuguesa de Cirurgia*, n. 44, p. 19 - 24. ISSN 2183-1165. Disponível em: <https://revista.spcir.com/index.php/spcir/article/view/621>. Acesso a 16 Maio 2022.
- 22-** D'Agostino, J. V., Rodgers, E., & Mauck, S. (2017). *Addressing Inadequacies of the Observation Survey of Early Literacy Achievement. Reading Research Quarterly*, 53(1), 51–69. doi:10.1002/rrq.181

Anexos



COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

Parecer

Data: 11-02-2022

Processo n.º 1174/2021

Título: "Contagem de eosinófilos como fator preditivo de ocorrência de deiscências anastomóticas em cirurgia de cólon e reto"

Relator: Carlos Vara Luiz, Dr.

Investigador: Helder Viegas, Dr.

Local: Serviço de Cirurgia, Hospital de São José, CHULC

Estudo Clínico Observacional Retrospectivo.

Tem pareceres favoráveis da hierarquia.

Dados recolhidos – sexo, idade e dados clínicos.

A base de dados é anonimizada.

Solicitam dispensa de consentimento informado.

Conclusão:

O estudo não levanta questões do ponto de vista ético, respeitando as normas de boa prática clínica, pelo que esta Comissão entende emitir parecer favorável à sua realização.

O Vice-Presidente da Comissão de Ética

(João Alves)

Secretariado CA - Presidência

De: Salomé Almeida
Enviado: 11 de março de 2022 13:16
Para: Secretariado CA - Presidência; Secretariado CA - CHULC, EPE
Cc: Projetos.inv@chlc.min-saude.pt
Assunto: projeto INV_294 - submissão do dossier final do projeto de investigação no âmbito de formação pré-graduada, para autorização do Conselho de Administração
Anexos: INV_294_Anexo 1_parecerHierarquico.pdf; INV_294_Anexo 7A_conformidade_assinado.pdf; INV_294_Anexo 9_Compromisso_publicacao.pdf; INV_294_Anexo 10_ConclusaoProjeto_Eliminacao de Dados Pessoais.pdf; INV_294_Carta dirigida ao CA.pdf; INV_294_FICHA DE IDENTIFICACAO DE PROJETO.docx; INV_294_Protocolo de Investigação.pdf; Parecer 1174_2021.pdf; INV_294_AGFC_Informação - 203_2021.pdf

Exma Dra Rosa Valente de Matos
 Presidente do Conselho de Administração
 Do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

Recebemos, no Centro de Investigação, o pedido de autorização para realização de projeto de investigação no âmbito de Mestrado Integrado em Medicina, com o título **Contagem de eosinófilos como fator preditivo de ocorrência de deiscências anastomóticas em cirurgia de cólon e reto**, tendo sido atribuída a referência interna INV_294.

Instituição/Unidade I&D: Serviço de Cirurgia, HSI - CHULC

Parceria: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Investigador principal: Helder Viegas

Investigador associado: Maria Beatriz Almeida Santos (aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, FMUL)

Objetivo do estudo: Este projeto enquadra-se e envolve a aluna Maria Beatriz Santos, do 6º ano de MIM, da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Será supervisionada pelo Dr. Helder Viegas, que se assume como investigador principal.

O objetivo principal é investigar se existe uma relação entre o valor aumentado da contagem total de eosinófilos pós-operatória e um maior risco de ocorrência de deiscências anastomóticas, num grupo selecionado de doentes submetidos a cirurgia de cólon e reto.

O estudo é retrospectivo e observacional, incidindo sobre os dados relativos às cirurgias de cólon e reto realizadas num período de, pelo menos, 5 anos.

Os dados serão obtidos a partir da consulta do processo clínico, sendo atribuído um código a cada doente.

Os dados a considerar são de caracterização da amostra e da patologia, incluindo dados terapêuticos, de seguimento, e dados laboratoriais relativos à contagem de eosinófilos.

O protocolo detalha as variáveis a recolher e os indicadores a produzir. Foi facultado o parecer hierárquico.

Avaliação sumária do dossier do projeto, pelo GRAP:

A informação facultada inclui:

Protocolo do estudo contextualiza o problema, descreve a metodologia e os instrumentos de recolha de dados.

Metodologia de recolha de dados: Os dados são retrospectivos, recolhidos a partir dos processos clínicos, com informação de caracterização da amostra e informação clínica, terapêutica e de seguimento.

Informação e Consentimento informado: Pelas características do estudo e pela forma como será realizada a análise de dados, não se prevê a obtenção de Consentimento Informado.

Finalidade da recolha de dados pessoais: para caracterização da amostra; no âmbito dos objetivos do projeto, com vista à melhoria de boas práticas clínicas.

Licitude da recolha de dados: para fins de investigação

Proteção de dados: O acesso aos dados clínicos será sempre supervisionado pelo investigador principal. Os dados dos doentes serão codificados e trabalhados de forma pseudoanonimizada. Foram facultadas as informações sobre

as medidas de proteção de dados e garantia da confidencialidade e privacidade dos titulares dos dados, em todos os momentos, incluindo para efeitos de divulgação e publicação. Este projeto está em conformidade com o RGPD e as práticas de proteção de dados em curso no CHULC.

Custos: Este projeto não tem custos para o Centro Hospitalar.

Parecer da Área de Gestão financeira e Contabilidade (AGFC 203/2021) – “É de autorizar, na medida em que não se perspetivam encargos adicionais para a Instituição”.

Parecer da Comissão de Ética para a Saúde (CES 1174/2021) - “o estudo não levanta questões do ponto de vista ético, respeitando as normas de boa prática clínica, pelo que esta Comissão entende emitir parecer favorável à sua realização.”

Documentos anexados:

Para efeitos de autorização deste projeto, remete-se o dossier contendo os seguintes documentos:

- Ficha de Identificação do Projeto
- Carta de Submissão
- Parecer Hierárquico
- Protocolo de estudo
- Compromisso de publicação
- Compromisso de eliminação de dados pessoais
- Anexo 7A, de conformidade com o RGPD
- Parecer da Área de Gestão Financeira e Contabilidade, AGFC 203/2021
- Parecer da Comissão de Ética para a Saúde, CES 1174/2021

Uma vez avaliado, solicita-se o envio de documento assinado e digitalizado para o Gabinete de Registo e Apoio aos Projetos, para o e-mail projetos.inv@chlc.min-saude.pt.

Com os melhores cumprimentos

Salomé de Almeida
PhD, Genética Molecular
Assistente de Investigação

Centro de Investigação - Gabinete de Registo e Apoio aos Projetos (GRAP)
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, EPE
e-mail: salome.almeida@chlc.min-saude.pt

Contactos:

Secretariado do Centro de Investigação
Adriana Pereira
centro.investigacao@chlc.min-saude.pt
Tel.: 213596402; extensão 51402
Gabinete de Registo e Apoio aos Projetos (GRAP)
Projetos.inv@chlc.min-saude.pt

PRESENTE À SESSÃO DO C.A. DE 25/03/2022	
A Presidente	Rosa Valente de Matos
O Vogal	Jaime Alves
O Vogal	Paulo Espiga
O Diretor Clínico	Pedro Soares Branco
A Emª Diretora	Maria José Costa Dias
ATA Nº 12 / 2022	

O CA autoriza, em termos de parecer de AGFC e de de qd um impulsionar para o CHULC

CENTRO DE INVESTIGAÇÃO CHLC - EPE	
Secretariado	GRAP
Nº	102
Entrada	09/03/2022
Saída	

CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA CENTRAL, EPE Secretariado CA	
Nº:	CA 1452
Entrada	25/03/2022
Saída	28/03/2022

Anexo 2. Aprovação do estudo por parte do Conselho de Administração