



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

PCR como preditor de complicações sépticas pós-operatórias em cirurgia oncológica de ressecção do colon esquerdo com anastomose primária em pacientes operados por cirurgia aberta, laparoscópica e laparoscópica com extração da peça por orifícios naturais (NOSE)

Sara Teixeira Pinto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Joaquim Costa Pereira
Coorientador: Prof. Doutor Luís Taborda Barata

Covilhã, maio de 2013

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Joaquim Costa Pereira, pela coordenação e dedicação prestadas na elaboração deste trabalho, assim como a amizade e confiança que me proporcionou durante este tempo.

Ao meu coorientador, Prof. Doutor Luís Taborda Barata pela disponibilidade e ajuda prestada.

Aos médicos do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, nomeadamente:

- ao Dr. Carlos Costa Pereira por me ter dado todo o seu apoio, disponibilidade e dedicação;

- à Dra. Cristina Martinez por me ter permitido o acesso à base de dados, assim como a ajuda dispensada;

- à Dra. Diana Anjos por toda a ajuda e disponibilidade prestada.

E também:

- aos meus pais, pelos valores que sempre me inculcaram e pelo apoio que sempre me deram.

- à minha tia por toda a ajuda e apoio que me deu ao longo de todo o trabalho.

- à minha avó por todos os seus conselhos e amor.

- ao meu namorado Pedro Martins por toda a paciência e dedicação.

Resumo

Introdução: A resseção e anastomose do colon esquerdo pode ser realizada por três vias de abordagem (aberta, laparoscópica e laparoscópica com extração da peça por orifícios naturais). O objetivo do estudo é avaliar a diferença dos valores em pós-operatório da PCR de acordo com a via de abordagem, a sua variação com as complicações sépticas e o seu valor preditivo nestas complicações.

Métodos: Efetuou-se a análise de uma base de dados prospetiva de doentes submetidos a cirurgia oncológica de resseção do colon esquerdo, com anastomose primária, entre Janeiro de 2010 a Setembro de 2012, avaliando o valor da PCR nas primeiras 48 e 72 horas de pós-operatório e das complicações sépticas. A análise estatística foi efetuada com recurso ao programa IBM SPSS Statistics 19[®] utilizando os testes qui-quadrado, teste t student, teste exato de Fisher, ANOVA e curva ROC.

Resultados: Foram analisados 91 pacientes, 35 (38,5%) foram intervencionados por via aberta, 35 (38,5%) por via laparoscópica e 21 (23%) por via NOSE. Às 48h de pós-operatório, a média dos valores de PCR foi inferior na cirurgia laparoscópica em relação à cirurgia aberta ($p=0,013$). Não existe diferença significativa no valor de PCR até às 48 horas, quando se compararam os grupos com complicações e sem complicações. No grupo submetido a laparoscopia, verificou-se uma diferença significativa no valor de PCR nas primeiras 72 horas entre os doentes com complicações e os doentes sem complicações ($p=0,028$). Nos doentes submetidos a cirurgia aberta e NOSE verificou-se apenas uma tendência ($p=0,172$ e $p=0,115$ respetivamente). Para as complicações sépticas foi estabelecido um valor cut-off da PCR de 149 mg/L na amostragem da totalidade dos doentes. O valor de cut-off variou consoante a via de abordagem, sendo 142 mg/L na via aberta, 122,2 mg/L na via laparoscopia e 245,2 mg/L na via NOSE, com valores preditivos negativos variaram entre 81,8% e 100%.

Conclusão: Nas 72 horas de pós-operatório a PCR é um bom preditor de complicações sépticas nas três vias cirúrgicas em estudo. Perante uma boa evolução clínica, um valor de PCR inferior ao cut-off estabelecido para a via de abordagem tem um VPN elevado, permitindo uma alta hospitalar com um grau considerável de segurança.

Palavras-chave

Proteína c reativa; complicações sépticas pós-operatórias; hemicolectomia esquerda

Abstract

Introduction: Resection and anastomosis of the left colon can be performed by three different surgical techniques (open, laparoscopic and laparoscopic with natural orifice specimen extraction). The objective of the study is to evaluate the difference of CRP postoperative values according to the surgical approach, its variation with septic complications and its predictive value in this complications.

Methods: Performed the analysis of a prospective database of patients undergoing oncologic resection of the left colon with primary anastomosis between January 2010 and September 2012, analyzing CRP value at the first 48 and 72 hours of post-operative period and septic complications. Statistic analysis was performed in the IBM SPSS Statistics program, using the chi-squared test, Fisher's exact test, t-student test, ANOVA and ROC curve.

Results: Ninety-one patients were analyzed. Of this, 35 (38,5%) underwent open surgery, 35 (38,5%) laparoscopic surgery and 21 (23%) laparoscopic surgery by NOSE technique. In the first 48h after surgery, the mean values of CRP were lower in the laparoscopic surgery than those of open surgery ($p=0,013$). There was no statistical difference between those with or without septic complications in this time period, but, in the first 72 hours that difference was statistical significant in the laparoscopic group ($p=0,028$). In the patients who underwent laparoscopy by NOSE technique and by open surgery only a tendency was seen ($p=0,172$ and $p=0,115$ respectively). For septic complications were established a CRP *cut-off* of 149 mg/L for the entire study population. The cut-off value changed with the surgery approach (142 mg/L in open surgery, 122,2 mg/L in laparoscopy and 245,5 mg/L in laparoscopy by NOSE). NPV varied between 81,8% and 100%.

Conclusion: In the first 72 hours of postoperative period, CRP is a good predictor of septic complications in the three surgical approaches analyzed. A good clinical evolution, a CRP lower than the cut-off established for the surgical approach has high negative predictive value allowing us to give a safe discharge from hospital.

Keywords

C-reactive protein; postoperative septic complications; left hemicolectomy

Lista de Figuras

Figura 1 - Curva ROC do total dos doentes

Figura 2 - Curva ROC dos doentes intervencionados por via aberta

Figura 3 - Curva ROC dos doentes intervencionados por via laparoscópica

Figura 4 - Curva ROC dos doentes intervencionados por via NOSE

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Complicação séptica consoante via de abordagem

Tabela 2 - Comparação das taxas de complicação séptica entre as diferentes vias de abordagem

Tabela 3 - PCR e complicações sépticas no total dos doentes

Tabela 4 - Via de abordagem cirúrgica, presença/ausência de complicações sépticas e níveis de PCR nas 72 horas de pós-operatório

Tabela 5 - Cut-off para o total dos doentes

Tabela 6 - Cut-off para cada via de abordagem

Lista de Gráficos

Gráfico1 - Evolução do valor de PCR, em mg/L no pós-operatório

Gráfico 2 - Variação dos níveis de PCR no pós-operatório vs Complicações sépticas no total dos doentes

Lista de Acrónimos

Ab	Aberta
ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Area under curve
CHTS	Centro Hospitalar Tâmega e Sousa
IL	Interleucina
FNT	Fator Necrose Tumoral
L	Litro
Lap	Laparoscópica
mg	Miligrama
NOSE	Natural orifice specimen extraction
PCR	Proteína C Reativa
ROC	Receiver operating characteristics
SPSS	Statistical Program for Social Sciences
TAC	Tomografia axial computadorizada
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

Índice

Resumo	I
Abstract	II
Lista de figuras	III
Lista de tabelas e gráficos	IV
Lista de acrónimos	V
Capítulo 1 - Introdução	1
Capítulo 2 - Material e métodos	2-3
2.1 Análise estatística	3
Capítulo 3 - Resultados	4-10
Capítulo 4 - Discussão	11-12
Capítulo 5 - Conclusão	13
Capítulo 6 - Referências Bibliográficas	14-16

Capítulo 1

Introdução

A cirurgia oncológica de ressecção do colon esquerdo com anastomose primária pode comportar taxas de complicações sépticas importantes. Como tal, um preditor das complicações sépticas seria útil pois permitiria a identificação dos pacientes com um baixo risco de apresentar uma complicação séptica, e nos quais uma alta hospitalar antecipada seria possível com um grau considerável de segurança.

A proteína C reativa (PCR) é um conhecido marcador de inflamação. A sua curta semivida torna-o um possível indicador da resposta inflamatória sistémica secundária à agressão do procedimento cirúrgico ou ao desenvolvimento de complicações sépticas.

A cirurgia de ressecção do colon esquerdo com anastomose primária pode ser realizada por três vias de abordagem: aberta (Ab), laparoscópica (Lap) e laparoscópica com extração da peça por orifícios naturais (NOSE). Uma vez que as três técnicas cirúrgicas têm um grau invasivo diferente, será de esperar que o correspondente valor da PCR no pós-operatório possa variar.

Vários estudos foram efetuados com o intuito de demonstrar a utilidade da PCR como preditor de complicações sépticas após cirurgias de ressecção do esófago^{1,2}, pâncreas³ e coloretal^{4,5}. A maioria destes estudos concluiu que a medição deste marcador é útil na deteção de infeção e que a persistência de níveis elevados desta proteína devem conduzir a uma vigilância clínica mais atenta. Na maioria dos estudos de análise de possíveis preditores de complicações sépticas, tais como a PCR, a procalcitonina⁶ e a contagem do número de leucócitos⁵, sendo que a PCR mostrou melhor valor preditivo⁷⁻¹¹.

O presente estudo testa uma proteína inflamatória (PCR) como preditor de complicações sépticas após cirurgia oncológica de ressecção do colon esquerdo com anastomose primária e de acordo com a via de abordagem.

Avalia-se a diferença nos valores de PCR no pós-operatório imediato entre os grupos estudados, a variação da PCR nas complicações sépticas e avaliar o seu valor preditivo nestas complicações.

Capítulo 2

Material e Métodos

Fez-se a análise retrospectiva de uma base de dados prospectiva da unidade de cirurgia coloretal do serviço de cirurgia do CHTS, tendo como critérios de inclusão os doentes submetidos a cirurgia oncológica de ressecção do colon esquerdo com anastomose primária entre o período de Janeiro de 2010 e Setembro de 2012. Foram excluídos os doentes em que houve necessidade de conversão da técnica cirúrgica ou por óbito no pós-operatório imediato (nas primeiras 24 horas após a cirurgia). Para cumprir os objetivos propostos foram revistos os registos clínicos eletrónicos e exames bioquímicos de todos os pacientes incluídos na amostra.

Foi efetuada profilaxia da infeção do local cirúrgico com antibioticoterapia e da trombose venosa profunda com heparina de baixo peso molecular. A preparação mecânica do colon foi efetuada no grupo NOSE.

Avaliou-se a via de abordagem cirúrgica, os valores de PCR do dia um ao dia seis de pós-operatório, e a presença de complicações sépticas. Definiram-se como complicações sépticas a fistula/deiscência da anastomose, abscesso intra-abdominal, infeção da ferida operatória ou do trato urinário e pneumonia, diagnosticados nos primeiros 30 dias após a cirurgia.

A confirmação das complicações sépticas foi efetuada com base em elementos de ordem clinica, laboratorial (leucocitose, exames microbiológicos) e imagiológica.

A concentração sérica da PCR foi medida pelo aparelho Unicel DXC 880i Beckman®. O princípio do método utilizado foi imunoturbidimetria em que a variação da absorbância é diretamente proporcional à concentração de PCR na amostra.

O valor de referência da PCR com normal foi até 7,5 mg/L.

2.1 - Análise estatística

A análise estatística foi efetuada com recurso ao programa IBM SPSS Statistics 19® da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Foram utilizados os testes qui-quadrado, teste exato de Fisher, teste t de Student, ANOVA e curva ROC.

Inicialmente usaram-se técnicas de análise descritiva, designadamente frequências absolutas e relativas, medianas, médias e desvios-padrão.

O teste qui-quadrado foi usado na comparação das taxas de complicações sépticas para os diferentes grupos em estudo, com o intuito de determinar se existe relação entre elas.

O teste exato de Fisher também foi utilizado para o mesmo fim, contudo em amostras de tamanho reduzido (grupo NOSE).

O teste ANOVA permitiu a comparação entre médias para mais de duas variáveis: inicialmente, foi realizado um teste de homogeneidade de variâncias para confirmar que não existe diferença entre grupos e posteriormente realizou-se o teste ANOVA, para demonstrar se

há ou não diferença entre as variáveis. Por último efetuou-se o teste de Scheffe para comparar as variáveis entre elas.

Foram realizadas tabelas de frequências para as variáveis categóricas.

O teste t de Student foi utilizado para comparar as médias das variáveis quantitativas, nomeadamente dos valores de PCR das diferentes amostras.

Um valor $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo para um intervalo de confiança de 95%.

A acuidade diagnóstica do marcador inflamatório (PCR) foi obtida pela análise de curvas ROC. Este método mede a sensibilidade e especificidade para cada resultado teste, permitindo a identificação do melhor valor cut-off. A área abaixo da curva (AUC) é a medida direta da acuidade diagnóstica do teste. Uma AUC superior a 0,50 indica que o teste é capaz de discriminar significativamente entre casos positivos e negativos, neste caso, presença ou ausência da doença. Um teste com AUC superior a 0,80 foi considerado como tendo uma elevada acuidade diagnóstica, indicando que pelo menos 80% dos pacientes com doença foram classificados corretamente.

Capítulo 3

Resultados

De uma amostra de 96 indivíduos excluíram-se 5 doentes: 4 por necessidade de conversão cirúrgica e o 5º por óbito no pós-operatório imediato, em consequência de aspiração de vômito.

Dos 91 doentes estudados, 54 (59,3%) eram do sexo masculino. A média de idades foi de 65,34 anos, sendo a idade mínima de 36 anos e máxima de 90 anos.

A hemicolectomia esquerda foi realizada em 53 doentes (61%), a sigmoidectomia em 24 (28%) e a resseção anterior do reto em 10 (11%).

A via de abordagem Lap, foi utilizada em 35 doentes (38,5%), a via Ab em 35 doentes (38,5%) e a via NOSE em 21 (23%) doentes.

As complicações sépticas ocorreram em 20 doentes (22%), sendo que a infeção da ferida operatória foi a mais frequente (10,98%), seguindo-se o abscesso intra-abdominal (8,79%), a fístula/deiscência da anastomose (7,69%), a pneumonia (2,2%) e, por último, a infeção do trato urinário (1,1%).

Ao relacionar cada via de abordagem com a taxa de complicação séptica (tabela 1), verifica-se que a cirurgia laparoscópica apresentou o valor mais elevado (31,4%), seguindo-se a via aberta (22,9%) e por fim a via NOSE (9,6%).

Tabela 1 - Complicação séptica consoante via de abordagem

Via de abordagem	Complicações sépticas n (%)
Aberta	8 (22,9%)
Laparoscópica	11 (31,4%)
NOSE	2 (9,6%)
Total	20 (22%)

Na análise das complicações ao comparar as vias de abordagem relativamente às taxas de complicações sépticas (tabela 2) apenas se encontrou um valor estatisticamente significativo ($p=0,021$) entre NOSE e Lap.

Tabela 2 - Comparação das taxas de complicação séptica entre as diferentes vias de abordagem

Via de abordagem (% complicação séptica)	Valor p
NOSE (9,6%) vs Laparoscópica(31,4%)	0,021
NOSE(9,6%) vs Aberta (22,9%)	0,132
Aberta (22,9%)vs Laparoscópica (31,4%)	0,592

O gráfico 1 representa a evolução dos níveis de PCR, em mg/L, no período de pós-operatório, das diferentes vias de intervenção cirúrgica. Foi observado um aumento do valor de PCR em todos os grupos até às 48 horas após a cirurgia (dias 1 a 2), que se mantém até ao 3º dia. Verifica-se, ainda, uma elevação a partir do 5º dia pós-cirurgia em praticamente todos os grupos.

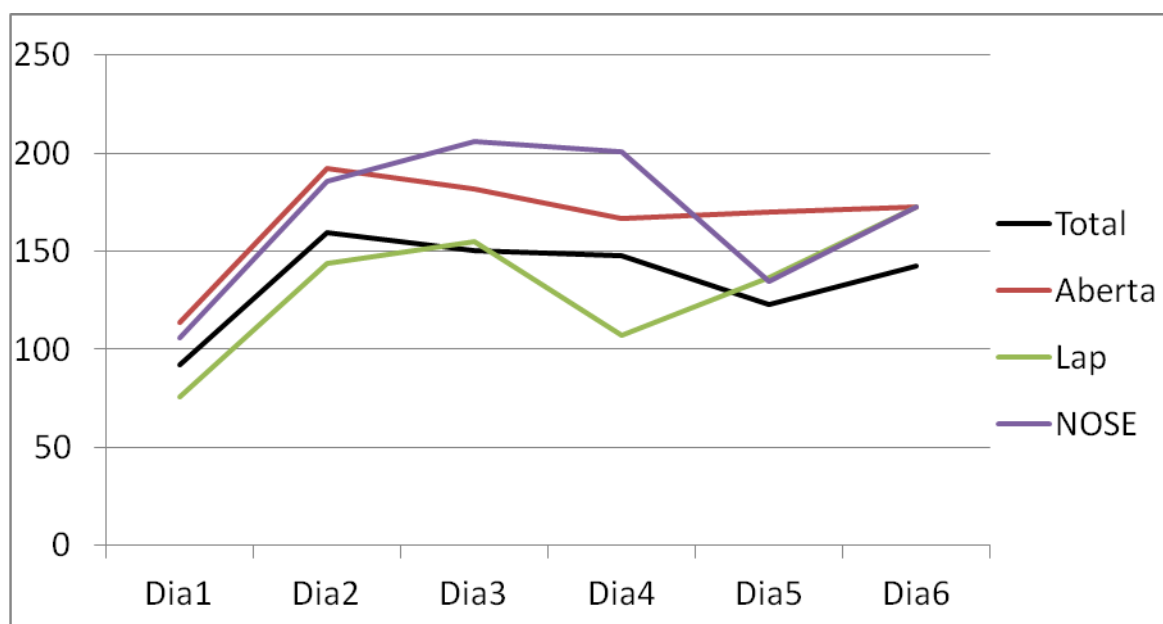


Gráfico 1 - Evolução do valor de PCR, em mg/L, no pós-operatório

No que respeita aos valores de PCR nas primeiras 48 horas, a cirurgia por via aberta obteve um valor médio de PCR de 122,7 mg/L, sendo o valor mínimo de 7,5 mg/L e o valor máximo de 245,9 mg/L. Nos doentes intervencionados por via laparoscópica o valor médio de PCR foi de 83,5 mg/L com um mínimo de 31,9 mg/L e um máximo de 253,5 mg/L. Na via de abordagem NOSE, o valor médio foi de 105,1 mg/L, sendo o mínimo encontrado de 26,8mg/L e o máximo de 175,7 mg/L.

Comparando o valor médio de PCR do grupo intervencionado por via aberta e do grupo submetido a laparoscopia convencional foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,013$). Porém, o mesmo não foi observado ao comparar os valores médios de PCR entre a via aberta e a via NOSE e entre a via laparoscópica e a via NOSE ($p=0,487$ e $p=0,344$, respetivamente).

O gráfico 2 traduz a variação dos níveis de PCR da amostra total ao longo do pós-operatório com o objetivo de averiguar uma possível relação com o desenvolvimento de complicações sépticas.

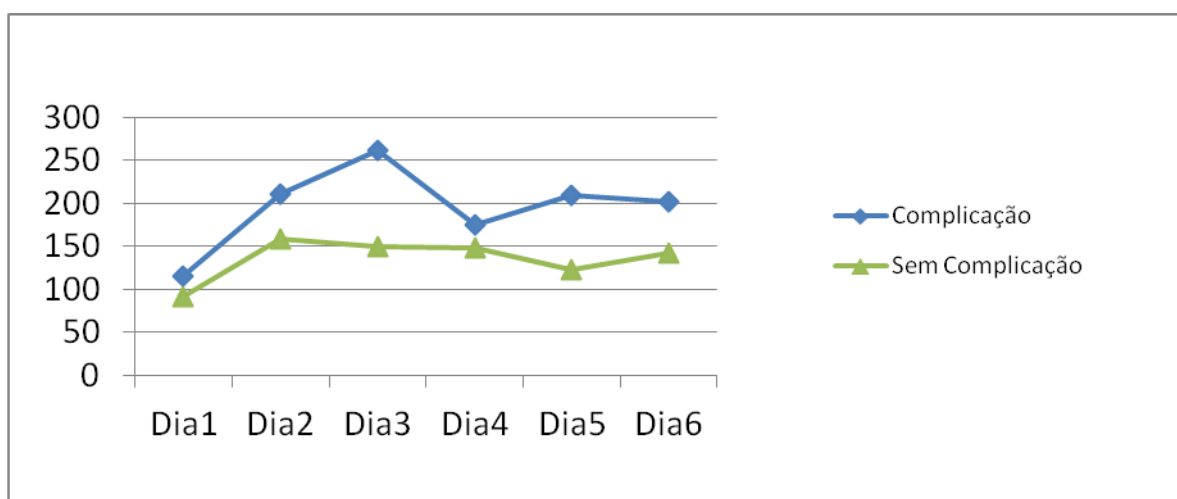


Gráfico 2 - Variação dos níveis de PCR no pós-operatório vs Complicações sépticas no total dos doentes

Ao longo da evolução do valor de PCR no pós-operatório entre doentes com e sem complicação, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,014$) ao 3º dia de pós-operatório no total dos doentes (Gráfico 2 e Tabela 3).

Tabela 3 - PCR e complicações sépticas no total dos doentes

Complicações	PCR mg/L (min-max)
Sim	234,6 (51,20-474,7)
Não	150,0 (31,90-406,7)

Analisando a evolução da PCR nos grupos Ab, Lap e NOSE comparando doentes com e sem complicação, verificou-se que dentro de cada grupo não há diferença estatisticamente significativa até às 48 horas de pós-operatório. Às 72 horas de pós-operatório verificou-se uma subida do valor de PCR nos doentes com complicação séptica em cada grupo. Esta elevação de PCR tem significado estatístico ($p=0,028$) no grupo Lap (Ver tabela 4).

Tabela 4 - Via de abordagem cirúrgica, presença/ ausência de complicações sépticas e níveis de PCR nas 72h de pós-operatório

Abordagem	Complicação	PCR mg/L (min-max)	Valor p
Aberta	Sim	251 (91,2-441,4)	0,172
	Não	160,5 (32,4-329,9)	
Laparoscópica	Sim	211,1 (58,6-474,7)	0,028
	Não	102,2 (31,9-207,6)	
NOSE	Sim	303,1(252,4-353,8)	0,115
	Não	192,8 (65-406,7)	

Foram feitas projeções de curvas ROC dos valores de PCR às 72 horas para a totalidade dos doentes e para cada grupo. O valor de cut-off para as complicações sépticas determinado foi de 149 mg/L para a totalidade dos doentes e de 142 mg/L (Tabela 5 e Figura 1), 122,2 mg/L e 245 mg/L para os grupos Ab, Lap, NOSE, respetivamente (Ver Tabela 6 e Figuras 2-4).

Da análise das curvas ROC é de realçar os VPN elevados obtidos para as complicações sépticas em cada grupo, relativamente ao respetivo valor de *cut-off*.

Tabela 5 - Cut-off para o total dos doentes

AUC	<i>Cut-off</i> (mg/L)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,681	149	68,4	57,7	30,2	87,2

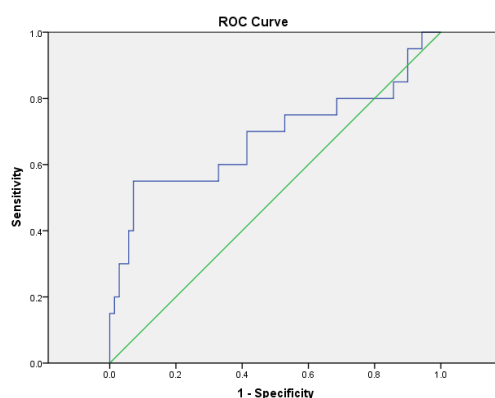


Fig.1 - Curva ROC do total dos doentes

Tabela 6 - Cut-off para cada via de abordagem

Via de Abordagem cirúrgica	AUC	Cut-off (mg/L)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Aberta	0,651	142	87,5	44,4	31,8	92,3
Laparoscópica	0,716	122,2	63,6	75,0	53,8	81,8
NOSE	0,895	245,2	100	84,2	40,0	100

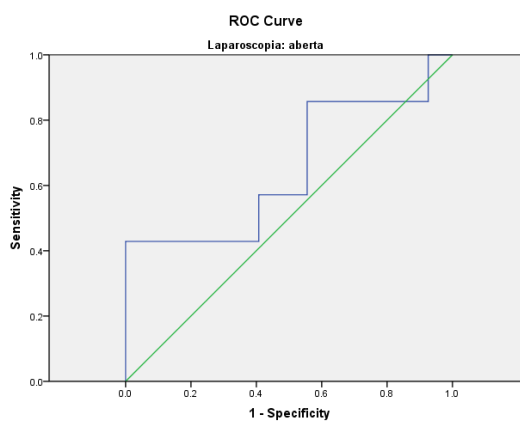


Fig. 2 - Curva ROC dos doentes intervencionados por via aberta

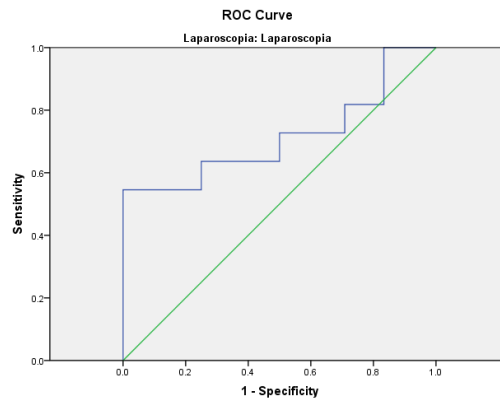


Fig. 3 - Curva ROC dos doentes intervencionados por via laparoscópica

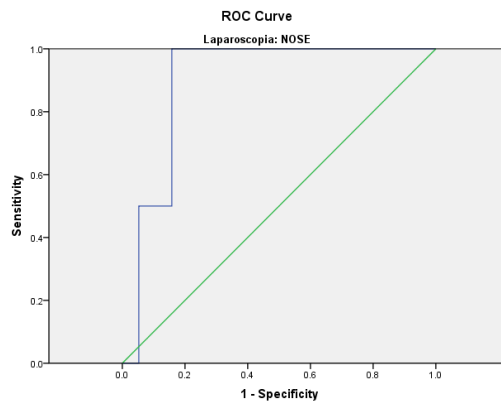


Fig. 4 - Curva ROC dos doentes intervencionados por via NOSE

Capítulo 4

Discussão

A PCR é uma proteína constituída por cinco subunidades idênticas, não-covalentes associadas num arranjo simétrico ao redor de um poro central ^{14, 15}. Cada subunidade possui um local de ligação à fosfocolina, este local consiste em dois iões de cálcio adjacentes a uma zona hidrofóbica. A fosfocolina é encontrada em numerosas espécies de bactérias e é um constituinte da esfingomielina e da fosfatidilcolina das membranas das células eucarióticas. Contudo, nas células normais, as cabeças destes fosfolípidos são inacessíveis à PCR, sendo apenas capaz de se ligar a estas moléculas quando as células são lesionadas ou estão em fase apoptótica ¹⁴. Esta capacidade de se ligar a uma configuração molecular específica tipicamente exposta na presença de lesão celular ou na superfície de patógenos ¹⁶, assim como a sua síntese em horas ¹⁴ após lesão tecidual ou infeção, sugere que possa contribuir para a defesa do hospedeiro, como parte da resposta imune inata. As principais funções biológicas da PCR parecem ser a defesa do hospedeiro contra patógenos bacterianos e a depuração de células necrosadas e apoptóticas, o que torna esta proteína um marcador viável tanto para um processo inflamatório consequente à agressão cirúrgica, como para um processo séptico.

A cirurgia de ressecção do colon esquerdo pode ser realizada por três vias de abordagem (ab, lap e NOSE), com graus decrescentes de agressão da parede abdominal e manipulação intestinal ¹⁷⁻¹⁹. Como a agressão cirúrgica varia, é expectável que o valor de PCR no pós-operatório possa variar. Facto este comprovado quando foi realizada a comparação entre o grupo intervencionado por via aberta e laparoscópica. De facto uma cirurgia menos invasiva resulta numa resposta inflamatória ao trauma cirúrgico menos pronunciada ^{17, 20, 21}. Alguns autores ²²⁻²⁴ também obtiveram resultados semelhantes ao não encontrar na cirurgia laparoscópica um aumento tão acentuado dos valores de PCR como na cirurgia aberta.

Apesar de uma melhor evolução clínica, o grupo NOSE obteve um valor médio de PCR elevado, contrariamente ao que seria esperado. Federico et al. ¹⁸ constatou que a média do valor de PCR no segundo dia de pós-operatório foi inferior (127 mg/dl) no grupo NOSE quando comparado com o grupo intervencionado por via laparoscópica convencional (148 mg/dL).

Após as 48 horas de pós-operatório a evolução da PCR divergiu consoante a existência ou não de complicação séptica. Às 72 horas de pós-operatório esta diferença foi estatisticamente significativa no grupo Lap, tendo sido verificado uma tendência para o mesmo no grupo Ab e NOSE. Foi determinado um valor de *cut-off* de PCR ao terceiro dia de pós-operatório, que permitisse encontrar o grupo de doentes com baixa probabilidade de vir a desenvolver uma complicação séptica, sendo que este grupo de doentes poderia beneficiar de uma alta hospitalar antecipada.

Vários artigos estudaram a evolução da PCR em pós-operatório, tentando determinar um valor que permitisse identificar o grupo de doentes com risco elevado de vir a desenvolver

uma complicação séptica^{25, 26}. Contudo este risco elevado não significa que o doente irá de fato ter uma complicação, não sendo possível obter um benefício pratico e útil neste tipo de resultados³¹. Assim, a maioria dos estudos concluiu que o valor isolado de PCR não é viável para a deteção de intercorrência séptica. Ao depararem-se com esta problemática, alguns investigadores sugeriram que este grupo de pacientes deveria iniciar antibioticoterapia empírica, outros a realização de estudo analítico e/ou imagiológico, em conjunto com um exame clinico cuidadoso, não se tendo verificado um consenso quanto à melhor conduta a seguir nestes casos^{1, 4, 5, 8, 10, 31}.

O valor de cut-off da PCR obtido às 72 horas de pós-operatório para a amostragem total foi de 149 mg/L. Alguns estudos^{4, 27, 28} apontaram o valor de cut-off de PCR ao 3º dia de pós-operatório. Korner et al²⁷ reporta uma medição seriada da PCR ao longo do pós-operatório em 231 pacientes submetidos a resseção coloretal, em que estabeleceu um cut-off de 190 mg/L (sensibilidade 82%, especificidade 73% e AUC 0,82) para a infeção intra-abdominal. Por sua vez, Welsch et al⁴ estabeleceu um cut-off de 140 mg/L (sensibilidade 80%, especificidade 81% e VPP 85,7%) ao dia 3 de pós-operatório na cirurgia de resseção do reto. Existem ainda outras publicações científicas que estabeleceram o valor de cut-off ideal ao dia quatro após a cirurgia^{1, 10, 29, 30} com um cut-off de 145 mg/L (VPP 60% e VPN 96%), ou um cut-off de 123 mg/L com uma sensibilidade de 66%, especificidade de 77% e AUC de 0,76¹.

No presente estudo verificou-se ainda que o valor de cut-off varia consoante a via de abordagem utilizada, na cirurgia aberta foi de 142 mg/L, na laparoscópica foi de 122,2 mg/L e na NOSE foi de 245,2 mg/L. Esta diferenciação por via de abordagem não foi incluída em praticamente nenhum estudo realizado até ao momento, embora Takaaki et al³¹ referiu que os níveis de PCR poderiam variar consoante o tipo de procedimento cirúrgico utilizado e que este parâmetro não foi incorporado na grande maioria dos trabalhos.

Quando analisada a evolução da PCR ao longo do pós-operatório verificou-se um aumento em todos os grupos até às 48 horas, sendo esta subida interpretada como a reação inflamatória própria à agressão cirúrgica¹⁷⁻²³, às 72 horas esta elevação manteve-se para o total dos doentes. Neste momento de pós-operatório, ao examinar pormenorizadamente os grupos com e sem complicação, constatou-se que a evolução do valor de PCR divergiu. Assim assumiu-se arbitrariamente o valor da PCR às 72 horas como preditor das complicações sépticas.

O VPN representa a probabilidade de um paciente com teste negativo, de facto não vir a desenvolver a complicação séptica, desta forma seria extremamente importante que o valor de cut-off estabelecido tivesse um VPN correspondente elevado. Dos resultados obtidos salienta-se o espectro dos VPN para os valores de cut-off da PCR às 72 horas de pós-operatório relativamente às complicações sépticas. Assim, às 72 horas valores de PCR inferiores a 142 mg/L, 122,2 mg/L e 245,2 mg/L relativamente a cirurgia Ab, Lap, NOSE, permitiu o calculo de VPN de 92,3%, 81,8% e 100%. A conjugação de uma boa evolução clínica com um valor de PCR inferior ao cut-off calculado às 72 horas de pós-operatório possibilita uma alta hospitalar com baixa probabilidade de readmissão por complicação séptica.

Capítulo 5

Conclusão

Verificou-se uma subida do valor de PCR nas primeiras 48 horas de pós-operatório em todos os grupos (Ab, Lap e NOSE), sendo que às 72 horas este aumento apenas se manteve nos doentes que posteriormente vieram a desenvolver complicação séptica, independentemente do grupo a que pertenciam. Assim, o valor desta proteína até às 48 horas, é consequente ao processo inflamatório próprio à agressão cirúrgica e, às 72 horas, correlaciona-se com o posterior desenvolvimento de complicações sépticas.

Foi constatado que o valor de cut-off da PCR para as complicações sépticas às 72 horas, varia consoante a via de abordagem, sendo para a cirurgia aberta 142 mg/L, com um correspondente VPN de 92,3%, para a cirurgia laparoscópica 122,2 mg/L, com um VPN de 81,8% e para a cirurgia NOSE 245,2 mg/L com VPN de 100%. De salientar o elevado espectro de VPN obtidos para os cut-off estabelecidos.

Assim, perante uma boa evolução clínica, um valor de PCR às 72 horas inferior ao valor cut-off estabelecido de acordo com a via de abordagem e um VPN elevado, permite-nos uma alta hospitalar precoce com um grau considerável de segurança.

Capítulo 6

Referências bibliográficas

1. Warschkow R, Tarantino I, Ukegjini K, Beutner U, Muller SA, Schmied BM, Steffen T. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative inflammatory complications after gastroesophageal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2012, Jun;397(5):727-36.
2. Deitmar S, Anthoni C, Palmes D, Haier J, Senninger N, Bruwer M. Are leucocytes and CRP early indicators for anastomotic leakage after esophageal resection? *Zentralbl Chir.* 2009; 134:83-9.
3. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, Weigand MA, Kleeff J, Friess H. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery.* 2008; 143:20-8.
4. Welsch T, Muller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, Buchler MW, Schmidt J, Schmied B. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2007, July; 22:1499-1507.
5. Woeste G, Muller C, Bechstein WO, Wullstein C. Increased serum levels of C-Reactive Protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Surg.* 2010, Jan; 34(1):140-146.
6. Rebanda J, Pova P. Usefulness of daily monitoring of procalcitonin and C-reactive protein in the early diagnosis of infection after elective colonic surgery. *Crit Care.* 2012, Mar; 16(1):28.
7. Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Naf F, Lange J, Steffen T. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2011, June; 26:1405-1413.
8. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Costa Maia J. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg.* 2012, Jan; 10:87-91.
9. Matthiessen P, Henriksson M, Hallbook O, Grunditz E, Noren B, Arbmán G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis.* 2007; 10:75-80.
10. Mackay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Dis.* 2011; 13:583-587.
11. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P, Deballon PO. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: Pilot study in 100 patients. *J Visc Surg.* 2012; 149:345-349.

12. Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbacha HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med.* 1999, Mar; 37(3):275-9.
13. Isbister WH. Anastomotic leak in colorectal surgery: a single surgeon's experience. *ANZ J Surg.* 2001, Sep; 71(9):516-20.
14. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004, Nov; 47:48487-48490.
15. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111:1805-1812.
16. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001, Aug; 38 (2-3):189-197.
17. Huang C, Huang R, Jiang T, Huang K, Cao J, Qiu Z. Laparoscopic and open resection for colorectal cancer: an evaluation of cellular immunity. *BMC Gastroenterology.* 2010, Oct; 10:127.
18. Constantino FA, Diana M, Wall J, Leroy J, Mutter D, Marescaux J. Prospective evaluation of peritoneal fluid contamination following transabdominal vs. transanal specimen extraction in laparoscopic left-sided colorectal resections. *Surg Endosc.* 2012; 26:1495-1500.
19. Diana M, Wall J, Costantino F, D'agostino J, Leroy J, Marescaux J. Transanal specimen extraction of the specimen during laparoscopic colectomy. *Colorectal Dis.* 2011, Jun; 13:23-
20. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg.* 2007; 142(3):298-303.
21. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surg Endosc.* 2003; 17(6):972-8.
22. Hiki N, Shimizu N, Yamaguchi H, Imamura K, Kami K, Kubota K, Kaminishi M. Manipulation of the small intestine as a cause of the increased inflammatory response after open compared with laparoscopic surgery. *Br J Surg.* 2006; 93:195-204.
23. Jung IK, Kim MC, Kim KH, Kwak JY, Jung GJ, Kim HH. Cellular and peritoneal immune response after radical laparoscopy-assisted and open gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2008; 98:54-9.
24. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, Bohm B, Muller JM. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections-results of a prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2000; 385(1):2-9.
25. Witczak A, Juralowicz P, Modzelewski B, Gawlik M. C-reactive protein as a marker of postoperative septic complications. *Pol Przegl Chir.* 2012, Feb; 84(2):93-8.
26. Mustard RA Jr, Bohnen JM, Haseeb S, Kasina R. C-reactive protein levels predict postoperative septic complications. *Arch Surg.* 1987, Jan; 122(1):69-73.
27. Korner H, Nielsen HJ, Soreide JA, Nedrebo BS, Soreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg.* 2009, Sep; 13(9):1599-1606.

28. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012, Dec;19(13):4168-77.
29. Deballon PO, Radais F, Facy O, D'Athis P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre JP, Rat P. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg*. 2010, Apr; 34(4):808-814.
30. Nunes BK, Lacerda RA, Jardim JM. Systematic review and meta-analysis of the predictive value of c-reactive protein in postoperative infections. *Rev Esc Enferm USP*. 2011; 45(6):1488-94.
31. Fujii T, Tabe Y, Yajima R, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. Relationship between C-Reactive Protein levels and wound infections in elective colorectal surgery: C-Reactive Protein as a predictor for incisional SSI. *Hepatogastroenterology*. 2011, May-Jun; 58(107-108):752-755.
32. Tsamis D, Theodoropoulos G, Michalopoulos VN, Delistathi T, Nikiteas N, Tsigris C, Leandros E. Inflammatory response after laparoscopic versus open colonic resection: Review of the literature. *Int J Med Med Sci*. 2010, Apr; 2(4):106-110.
33. Doeksen A, Tanis PJ, Vrouenraets BC, Lanschot JB, Tets WF. Factors determining delay in relaparotomy for anastomotic leakage after colorectal resection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:3721-5.
34. Kragstjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg*. 1995; 161:17-22.
35. Delaney CP. Outcome of discharge within 24 to 72 hours after laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2007; 51:181-5.