

Valor preditivo de marcadores inflamatórios no diagnóstico de deiscência anastomótica, em cirurgia de resseção gástrica

Teresa Raquel Freitas Frias Rodrigues

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

Doutora Liliana Catarina Almeida Duarte
Doutor João Luís Martins Pinheiro Penela
Professor Doutor Jorge Manuel dos Reis Gama

Janeiro de 2025

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Teresa Raquel Freitas Frias Rodrigues, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43580 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã, 14 /01/2025

Folha em branco

Dedicatória

À minha avó que, embora não possa estar aqui para me ver realizar este sonho, me deu força para me tornar médica, de modo a que mais nenhuma criança tenha de sofrer com a partida precoce de alguém que se ama. Aos meus queridos pais, pois a eles devo aquilo que sou.

Folha em branco

Agradecimentos

A realização desta Dissertação de Mestrado não teria sido possível sem a colaboração, orientação e apoio de diversas personalidades a quem gostaria de dedicar a secção deste projeto que muito estimo.

Primeiramente, gostaria de expressar uma profunda e sincera gratidão à minha orientadora e coorientadores, a Senhora Doutora Liliana Duarte, o Senhor Doutor João Luís Pinheiro e o Senhor Professor Doutor Jorge Gama pela sua orientação sábia, paciência e dedicação que, em muito, se personificaram na pedra angular da minha formação não apenas enquanto aluna, mas como pessoa. Os seus ensinamentos foram fundamentais e valiosos para a concretização deste trabalho.

Agradeço à Universidade da Beira Interior e Faculdade da Ciência da Saúde, na pessoa do Senhor Professor Doutor Miguel Castelo Branco, Diretor da Faculdade de Ciências da Saúde, por me terem proporcionado ao longo desta caminhada de seis anos uma formação de excelência que, certamente, em muito contribuirá para o meu futuro enquanto médica e enquanto ser humano.

Depois, não posso deixar de expressar a minha profunda gratidão aos meus pais, que acreditaram em mim mesmo nos momentos mais sombrios. Este apoio incondicional foi uma âncora firme em mares tempestuosos.

Por último, agradeço e peço a Deus para que me ajude a cultivar a sabedoria que preciso para poder salvar a vida daqueles que ma confiarem.

“Acreditando apaixonadamente em algo que não existe, criamo-lo.” - Franz Kafka

Folha em branco

Resumo

Introdução: O carcinoma gástrico é a quinta neoplasia mais prevalente a nível global, destacando-se, também, por ser uma das formas de cancro mais letais. Na Europa, as taxas de sobrevivência são inferiores às do Oriente, onde este tipo de tumor é detetado mais precocemente. Uma das complicações mais temidas na cirurgia de ressecção que se realiza em doentes com tumores gástricos não metastizados é a DA (deiscência anastomótica). A DA é definida como não cicatrização de parte ou toda a circunferência da anastomose esofagojejunal, gastrojejunal e jejunojejunal (como uma anastomose da reconstrução em *Y-de-Roux*). Pode associar-se a abscessos, mediastinite e consequente sépsis com eventual necessidade de reintervenção. Esta complicação cirúrgica contribui substancialmente para o insucesso terapêutico, pelo que surge a necessidade de a detetar numa fase assintomática, de modo a poder realizar-se um tratamento atempado, e, assim, reduzir a morbimortalidade associada.

Objetivos: Investigar o papel da PCR e do RNL na exclusão de DA, secundária à gastrectomia. Pretende-se, portanto, elucidar a importância de marcadores inflamatórios na gestão pós-operatória do cancro gástrico, avaliando se existe uma associação estatisticamente significativa entre os valores da PCR e do RNL que nos permita detetar precocemente a DA.

Metodologia: Este estudo implicou a colheita de dados demográficos e clínicos relativos a uma população de 152 doentes (submetidos a gastrectomia radical com linfadenectomia D2 entre 1 de janeiro de 2018 e 31 de março de 2024, depois de aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Para a recolha dos dados, acedeu-se à plataforma SClinico Hospitalar da ULS VDL. Os dados foram analisados com o programa estatístico *IBM Statistical Package for the Social Sciences*, versão 29.0.1. Para além dos dados para caracterização da amostra, colheram-se dados analíticos, incluindo os valores de PCR e o RNL diariamente, no pré-operatório e durante os cinco primeiros dias de internamento após a cirurgia a que foram submetidos. Contabilizou-se ainda se os doentes tiveram, ou não, complicações decorrentes da cirurgia e quais foram os doentes em quem se verificou DA.

Resultados: Os resultados sugerem que é no quarto dia após a cirurgia que existe uma associação estatisticamente significativa entre os valores de RNL e PCR, que nos permitem detetar precocemente a DA. Ao quarto dia, a PCR apresenta um VPN de 100%, correspondendo-lhe um valor de corte de 12.935. Ao quinto dia a PCR apresenta o segundo VPN mais alto, com um valor de corte de 13.380. O RNL apresenta o maior VPN ao terceiro dia após a cirurgia (97.9%), ao qual corresponde um valor de corte de 5.883. Ao quarto dia de pós-operatório o RNL apresentou o segundo VPN mais elevado (97.5%), ao qual corresponde um ponto de corte de 7.600. Estes resultados sugerem que o aumento da PCR e RNL no quarto dia após a cirurgia têm valor preditivo de DA.

Conclusões: A PCR e o RNL ao quarto dia podem ser usados, com segurança, para excluir DA. A monitorização contínua destes biomarcadores, após gastrectomia, pode facilitar a deteção precoce de complicações, permitindo intervenções rápidas e, com isso, melhorar o prognóstico dos doentes. A integração desses indicadores em protocolos de avaliação no pós-operatório de forma sistemática poderá reduzir a morbimortalidade associada à referida cirurgia, melhorando significativamente a progressão clínica do doente no pós-operatório.

Palavras-chave

Cirurgia gástrica, Gastrectomia, Risco de deiscência anastomótica, Marcadores inflamatórios, Proteína C reativa, Rácio neutrófilos-linfócitos, carcinoma gástrico, deiscência anastomótica

Folha em branco

Abstract

Introduction: Gastric cancer is the fifth most prevalent neoplasm globally, also standing out as one of the most lethal forms of cancer. In Europe, survival rates are lower than in the Eastern countries, where this tumour was detected earlier. One of the most feared complications in surgery performed in patients with non-metastatic gastric tumours is AD. AD is defined as the non-healing of part or the entire circumference of the esophagojejunal anastomosis. It can be associated with abscesses, mediastinitis, and consequent sepsis with the possible need for reintervention. This surgical complication contributes substantially to therapeutic failure, meaning that there is necessary to detect it in an asymptomatic phase so that appropriate treatment can be properly carried out and avoid the resulting associated morbidity and mortality.

Objectives: To investigate CRP and NLR's role in excluding AD secondary to gastrectomy. The aim of this study is to elucidate the importance of inflammatory markers in the postoperative management of gastric cancer, and whether there is a statistically significant association between CRP and NLR values that allows us to detect AD early.

Methodology: After applying the inclusion and exclusion criteria, this study collected demographic and clinical data relating to the study population regarding participating patients. The ULS VDL SClinico Hospitalar platform was accessed to collect the data. The data were analysed using the IBM Statistical Package for the Social Sciences, version 29.0.1. In addition to the data for sample characterisation, analytical data were collected, including daily CRP and NLR values, pre-operatively and during the first five days after the surgery they underwent. It was also recorded whether or not the patients had complications resulting from the surgery and which patients had AD.

Results: The results suggest that it is on the fourth postoperative day that there is a statistically significant association between NLR and CRP values, enabling the early detection of AD. On the fourth day, CRP demonstrated an NPV of 100%, with a cut-off value of 12.935. On the fifth day, CRP exhibited the second-highest NPV, with a cut-off value of 13.380. NLR showed the highest NPV on the third postoperative day (97.9%), corresponding to a cut-off value of 5.883. On the fourth postoperative day, NLR recorded the second-highest NPV (97.5%), with a cut-off value of 7.600. These findings suggest that increases in CRP and NLR on the fourth postoperative day have predictive value for AD.

Conclusions: CRP and NLR on the fourth postoperative day are robust negative predictors of AD. Continuous monitoring of these biomarkers after gastrectomy can facilitate the early detection of complications, allowing rapid interventions and improving patients' prognosis. The integration of these indicators into postoperative assessment protocols can revolutionize healthcare, reducing morbidity

and mortality from late detection of AD and significantly improving the patient's vital prognosis in the postoperative period.

Keywords

Anastomotic dehiscence; surgical patients; gastric carcinoma; C-reactive protein; neutrophil/lymphocyte ratio; gastric cancer; inflammatory markers; anastomotic leakage

Folha em branco

Índice

Declaração de Integridade	2
Dedicatória.....	4
Agradecimentos	6
Resumo.....	8
Palavras-chave	9
Abstract.....	11
Keywords	12
Lista de Quadros, Tabelas e Figuras.....	16
Lista de Abreviaturas.....	18
Introdução	21
Material e Métodos.....	24
Resultados	28
Discussão	36
Conclusão	41
Referências.....	42

Folha em branco

Lista de Quadros, Tabelas e Figuras

Quadro 1 – Critérios de inclusão

Quadro 2 – Critérios de exclusão

Quadro 3 – Dados colhidos aos doentes da ULS VDL

Quadro 4 - Critérios para diagnóstico da DA no internamento

Tabela 1 - Regressão logística univariada; RNL = Rácio Neutrófilos/Linfócitos; Referência = sem deiscência; OR=*odds ratio*; IC=Intervalo de Confiança; ^a Teste de *Wald*; ^b Teste exato de *Fisher*.

Tabela 2 - Análise ROC de deiscência com o PCR pré-cirúrgico e nos primeiros cinco dias após a cirurgia.

Tabela 3 - Análise ROC de DA com o RNL pré-cirúrgico e nos primeiros cinco dias após a cirurgia.

Figura 1 - Curvas ROC para o poder preditivo de DA com base na PCR pré-cirúrgico e nos dias 1, 2, 3, 4 e 5 após a cirurgia.

Figura 2 - Curvas ROC para o poder preditivo de DA com base no RNL pré-cirúrgico e nos dias 1, 2, 3, 4 e 5 pós-cirúrgicos.

Folha em branco

Lista de Abreviaturas

AD - *Anastomotic dehiscence*

AUC - Área sob a curva

ASA - *American Society of Anesthesiologists*

CRP - *C Reactive Protein*

DA - Deiscência anastomótica

DP - Desvio Padrão

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*

EMV - Esperança Média de Vida

ERAS - *Enhanced Recovery After Surgery*

ESMO - *European Society for Medical Oncology*

FA - Fibrilhação auricular

IARC - Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro

IMC - Índice de Massa Corporal

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

NLR - *Neutrophil-to-lymphocyte ratio*

NPV - *Negative Predictive Value*

OR - *Odds Ratios*

PCR - Proteína C Reativa

RNL - Rácio neutrófilos/linfócitos

ROC - *Receiver Operating Characteristic*

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TC - Tomografia computadorizada

ULS VDL - Unidade Local de Saúde Viseu Dão-Lafões

VPN - Valor preditivo negativo

VPP - Valor preditivo positivo

Folha em branco

Introdução

O carcinoma gástrico é a quinta neoplasia mais prevalente a nível global, destacando-se, também, por ser uma das formas de cancro mais letais (1). Na Europa, as taxas de sobrevivência variam entre 10% e 30%, contrastando com os índices superiores observados no Japão. Esta diferença pode ser atribuída à deteção precoce do tumor, em contexto de rastreio, no Oriente. É, assim, possível realizar um diagnóstico numa fase mais inicial, permitindo um tratamento com intuito curativo mais eficaz, diminuindo a morbimortalidade associada à doença. A incidência desta patologia varia geograficamente, com mais de 50% dos casos a ocorrer em países desenvolvidos (2). Trata-se de uma doença multifatorial, cuja fisiopatologia envolve uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Desta forma, a compreensão dos dados epidemiológicos surge como um instrumento crucial para compreender a relevância da abordagem desta patologia no mundo moderno e no contexto da investigação clínica.

Embora rara na população jovem (menores de 45 anos), o carcinoma gástrico avançado apresenta uma EMV que raramente ultrapassa os 12 meses (3). Os dados epidemiológicos reforçam a urgência no tratamento e prevenção desta doença, sublinhando a importância do tema abordado. A terapêutica com intuito curativo do carcinoma gástrico localizado consiste na remoção cirúrgica do estômago, juntamente com os gânglios linfáticos do território perigástrico (D1) e na emergência e trajeto dos vasos que irrigam o estômago (D2), procedimento conhecido como gastrectomia radical com linfadenectomia D2 (1). Este é considerado o procedimento cirúrgico *Gold-standard* (4).

Apesar dos avanços científicos, a frequência de complicações infecciosas secundárias à gastrectomia corresponde aproximadamente a 11%, sendo DA uma complicação major, uma vez que se associa a aumento da morbimortalidade no período após a cirurgia (18). Estudos europeus indicam que a mortalidade associada pode atingir os 19% (5).

Esta complicação, potencialmente ameaçadora da vida, prolonga o tempo de internamento hospitalar (4), aumentando custos em saúde, acarretando maior número de procedimentos técnicos invasivos e também diminuindo consideravelmente a qualidade de vida dos doentes, atrasando o regresso à vida ativa. A sua ocorrência é um fator prognóstico independente major para a diminuição da sobrevida a longo prazo (21). A variabilidade na incidência de deiscência pode ser parcialmente explicada pela diversidade de definições presentes na literatura (4). Suspeita-se que a etiologia da DA inclua fatores como isquemia, resultando em necrose dos cotos esofágico/gástrico e/ou jejunal(7), reduzida experiência com a técnica cirúrgica, ou inadequada gestão intraoperatória e pós-operatória do doente (1).

A DA é definida como uma ausência de cicatrização de parte ou totalidade da anastomose gastrojejunal, esofagojejunal ou jejunojejunal. Pode associar-se a abscessos, mediastinite e

consequente sépsis com eventual necessidade de procedimentos de drenagem abdominal para controlo de foco e monitorização de débito. Também pode ser descrita como uma alteração detetável por estudos imagiológicos de contraste até aos primeiros 30 dias, após o procedimento cirúrgico, embora o seu aparecimento seja mais comum até ao quinto dia de pós-operatório (7). Fatores estatística e clinicamente significativos no desenvolvimento de DA incluem: comorbilidades pré-operatórias (8) como diabetes mellitus, obesidade, consumo regular de álcool e insuficiência renal crónica, duração prolongada e maior complexidade da cirurgia, contaminação com a flora bacteriana, ressecção concomitante de fígado e pâncreas (6), técnica cirúrgica (laparoscópica *versus* aberta), localização da anastomose, estado nutricional e estágio avançado da doença. Algumas análises não encontraram associação estatisticamente significativa entre DA e fatores demográficos como idade, género e IMC (7).

As diferentes incidências de DA na literatura relacionam-se com diferentes variáveis, entre elas o tipo de doença (se neoplásica ou inflamatória), o momento da cirurgia, variantes anatómicas (como a localização do tumor), estágio da doença, procedimento cirúrgico e tipo de DA relatada (radiológico *versus* clínico) (15).

A DA é uma temida complicação cirúrgica porque se associa a uma elevada morbimortalidade e dificulta a gestão do doente nos dias seguintes à cirurgia (18). Durante o período de recuperação, o cirurgião deve ser capaz de detetar precocemente a DA (idealmente, antes que ela se manifeste clinicamente). Neste contexto, surge a necessidade de avaliar a eficácia de determinados marcadores na exclusão ou confirmação de DA, antes que ela seja clinicamente detetável.

A literatura já identificou diversos elementos para a deteção precoce de DA, incluindo PCR, amílase, citocinas (como IL-6 e IL-10), RNL e albumina. A PCR foi o primeiro marcador inflamatório de fase aguda a ser descrito na literatura científica. É sintetizada rapidamente pelos hepatócitos, em resposta à estimulação da IL-6 durante processos inflamatórios (1). Possui uma semivida curta de 19 horas (9) e atua como fator protetor contra infeções, facilitando a ação do sistema imunitário inato (5).

Apesar da sua elevada sensibilidade, a PCR apresenta uma especificidade reduzida, porque encontra-se elevada em qualquer tipo de processo inflamatório e não apenas na DA. Assim, a PCR não pode ser utilizada para discriminar com segurança entre uma complicação cirúrgica e qualquer outra intercorrência inflamatória ou infecciosa. A sua utilidade reside na capacidade de exclusão de DA, visto que, segundo diversos autores, possui um VPN relevante. Com isto, será possível selecionar qual o tipo de dieta mais correta a ser introduzida nos primeiros dias após a cirurgia, uma vez que isso pode prevenir a progressão para septicemia fulminante, falência multiorgânica ou morte (4).

Recomenda-se a reintrodução precoce da alimentação por via oral, incluindo líquidos claros, dependendo da tolerância do doente, tal como é descrito no protocolo ERAS, uma vez que favorecem

a recuperação mais rápida e reduzem as complicações secundárias à cirurgia. Para doentes com dificuldade em atingir a ingestão calórica adequada, são indicados suplementos nutricionais orais, mas devem ser usados apenas como um complemento e não como regra para todos os doentes. Caso a ingestão oral seja insuficiente, recomenda-se a nutrição por sonda (por exemplo nasojejunal), especialmente em doentes com risco de desnutrição. A nutrição parentérica deve ser iniciada apenas se a via entérica não for viável, como em casos de intolerância alimentar ou obstrução intestinal. Em caso de DA, o doente deve ser mantido sem alimentação oral para prevenir o agravamento da deiscência e, por isso, facilitar a recuperação. A nutrição parentérica total é recomendada para garantir as necessidades calóricas e proteicas enquanto o doente com DA está em recuperação (20).

Um diagnóstico atempado da DA pode otimizar o seu tratamento e ter um efeito benéfico na qualidade de vida, na sobrevivência livre de doença e na sobrevivência global. Alguns estudos indicam que os níveis de PCR, o seu padrão evolutivo, e a contagem de leucócitos, especialmente o RNL, desempenham um papel crucial na previsão de DA e complicações pós-operatórias, embora com algumas discordâncias (10).

O objetivo deste estudo foi investigar o papel da PCR e do RNL na exclusão de DA. Pretende-se, portanto, verificar se eles podem funcionar como marcadores que nos permitam detetar numa fase pré-clínica a DA, de modo a poder atuar sobre ela o mais atempadamente possível. O aprofundamento da compreensão dos fatores envolvidos na etiologia e deteção precoce da DA é essencial para prestar melhores cuidados cirúrgicos e, assim, reduzir a morbilidade e mortalidade associadas a esta grave complicação.

Material e Métodos

O presente estudo trata-se de uma investigação clínica retrospectiva observacional. A colheita de dados foi realizada no Serviço de Cirurgia Geral da ULS VDL, organizando-se em duas fases: a primeira de recolha de dados entre agosto de 2023 a março de 2024 e uma segunda fase em que se procedeu ao tratamento dos dados entre abril e maio de 2024. Na recolha de dados participou o autor principal da tese, a aluna Teresa Raquel Freitas Frias Rodrigues, bem como o orientador principal, a Doutora Liliana Catarina Almeida Duarte, e o coorientador, o Doutor João Luís Martins Pinheiro Pelena. O tratamento dos mesmos foi desenvolvido pelo Professor Doutor Jorge Manuel dos Reis Gama (coorientador), que recorreu ao programa estatístico IBM SPSS, versão 29.0.1 para a análise e tratamento dos dados.

O protocolo de investigação foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do ULS VDL, antes de se iniciar a recolha dos dados, no qual foi assegurada a confidencialidade e o cumprimento das normas vigentes no âmbito dos trabalhos de investigação.

Este estudo implicou a colheita de um conjunto de informações relativas à amostra final, depois de aplicados os critérios de inclusão e exclusão, referidos respetivamente no Quadro 1 e 2. Para a recolha dos dados, acedeu-se à plataforma SClínico Hospitalar da ULS VDL. A população do estudo era composta por cento e cinquenta e dois doentes. Desses, 12 foram submetidos a uma montagem em *Billroth II* e aos restantes 140 foi feita uma montagem em *Y-de-Roux*. Oitenta e seis doentes foram submetidos a cirurgia laparoscópica e 60 a cirurgia aberta. Foi detetada DA em 11 doentes. A janela temporal do estudo foi durante o período de 1 de janeiro de 2018 a 31 de março de 2024. Foi realizada anastomose gastro ou esofagojejunal e os dados colhidos de cada um dos doentes encontram-se listados no Quadro 3. Os níveis de PCR, número total de leucócitos e o RNL foram colhidos diariamente durante os cinco primeiros dias após a cirurgia a que foram submetidos e no pré-operatório (dia anterior à cirurgia). Os dados demográficos e clínicos recolhidos encontram-se listados no Quadro 3. Na análise estatística foram tratados como omissos os valores em estudo que não foram doseados ou não registados em processo clínico. O mesmo verificou-se para outros parâmetros, como a albumina e ferritina, embora estes não tenham sido o foco principal do presente estudo.

Todos os doentes incluídos no estudo foram submetidos a gastrectomia total, subtotal ou quase-total (*pouch* gástrico <20% do estômago) com linfadenectomia D2, tendo em conta as recomendações das *Guidelines* da ESMO sobre diagnóstico, tratamento e seguimento do cancro gástrico (12) e as da NCCN vigentes à data das cirurgias realizadas. No seguimento da ressecção gástrica, a abordagem cirúrgica foi classificada em laparoscópica ou aberta. A cirurgia convertida de laparoscopia foi considerada aberta no tratamento estatístico dos dados. No entanto, por uma questão de simplificação das variáveis optou-se por classificar a cirurgia em Cirurgia Total e Cirurgia Não Total.

Na seleção da técnica cirúrgica para os doentes, foi tido em consideração o estágio clínico e patológico, bem como outros fatores com relevância clínica, determinados aquando da marcha diagnóstica de forma personalizada para cada doente. Foram, ainda, recolhidos os valores de PCR e RNL no pré-operatório (dia prévio à cirurgia), e nos cinco dias após a cirurgia.

Uma vez que a deteção de DA é o principal objetivo deste estudo, torna-se premente definir de forma concreta o que ela é. De acordo com *United Kingdom Surgical Infection Study Group*, trata-se de um extravasamento anastomótico de conteúdo luminal de uma anastomose cirúrgica entre duas vísceras (13).

No internamento, o diagnóstico de DA foi realizado tendo em conta a junção de critérios clínicos e imagiológicos: na presença de elementos clínicos suspeitos de DA, os doentes eram submetidos a uma TC toraco-abdominal com contraste endovenoso e oral, complementada por EDA de acordo com as necessidades de cada caso clínico (11). No Quadro 4, encontram-se listados os critérios para suspeita clínica de DA no internamento. No que respeita aos critérios de suspeita clínica de DA (descritos no Quadro 4), o segundo critério - "Taquicardia" - muitas vezes manifestava-se sob a forma de FA.

A gestão das complicações, sendo a DA a principal, foi, por motivos de simplificação da análise estatística, dividida em dois grupos: Tratamento Médico e Tratamento Cirúrgico.

Devido à existência de dados omissos, que resultaram de registos clínicos incompletos, estes foram imputados pelo método da regressão e obtiveram-se 15 variantes. Este número de variantes resultou da utilização de uma regra quadrática (14) e tendo-se em conta que 26.3% foi a maior percentagem de dados omissos (esta foi encontrada nos dados da albumina). Todos os resultados das variáveis onde foi imputado pelo menos um dado foram estimados com a média dos valores obtidos nas 15 variantes.

Os dados das variáveis categóricas foram descritos por frequência e percentagem. Para os dados das variáveis quantitativas recorreu-se a várias medidas descritivas, entre as quais, a média, o desvio padrão, a mediana e restantes quartis (P25 e P75).

Para a análise univariada da existência de deiscência, recorreu-se a uma regressão logística. Com ela foram estabelecidas associações entre a existência de DA e todas as variáveis disponíveis, que resultaram da recolha dos dados clínicos utilizados no presente estudo. Além disso, foram estimados os OR para a existência de deiscência.

Recorreu-se a uma análise ROC para se estimar o poder de discriminação dos doentes no diagnóstico de DA, através da PCR e do rácio neutrófilos/linfócitos pré-cirúrgico. Isto foi feito do primeiro ao quinto dias após a cirurgia. Foram estimadas várias medidas de diagnóstico, tais como, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e acurácia. Também foi estimado

o valor de corte do PCR e RNL, pré-cirúrgico e no primeiro, segundo, terceiro, quarto e quinto dias após a cirurgia, de modo a maximizar em simultâneo a sensibilidade e especificidade.

Todas as análises estatísticas, inclusive a imputação dos dados antes referida, foram efetuadas com o programa estatístico IBM SPSS, versão 29.0.1. Todos os testes de hipóteses foram considerados significativos quando o respetivo valor de prova (p) não excedeu o nível de significância de 5% e os intervalos de confiança foram considerados a 95%.

Quadro 1 – Critérios de inclusão

Critérios de inclusão
<ul style="list-style-type: none">• Doentes com idade igual ou superior a 18 anos;• Doentes submetidos a gastrectomia total ou subtotal com intuito curativo no Serviço de Cirurgia Geral da ULS VDL entre 2018 e 2024.

Quadro 2 – Critérios de exclusão

Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none">• Idade inferior a 18 anos;• Doentes submetidos a cirurgia derivativa;• Doentes com DA jejuno-jejunal na montagem em <i>Y-de-Roux</i>

Quadro 3 – Parâmetros colhidos aos doentes da ULS VDL

Dados colhidos dos doentes na ULS VDL		
Dados demográficos	Dados da doença e comorbilidades	Dados referentes ao pós-operatório
<ul style="list-style-type: none"> • Idade • Género • Número do processo clínico • Classificação ECOG • Comorbilidades • Categoria ASA 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico (tipo histológico do carcinoma gástrico) • Estadiamento clínico • Estadiamento patológico • Status de tratamento neoadjuvante/perioperatório (quantos ciclos de quimioterapia e esquema quimioterápico) • Linfadenectomia • Tipo de anastomose • Tipo de cirurgia (aberta <i>versus</i> laparoscópica) • Data da cirurgia • Duração da cirurgia • Complicações operatórias • Classificação <i>Clavien-Dindo</i> • Tratamento das complicações • Tipo de anastomose 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR • RNL • Número total de leucócitos • Número de dias de internamento • Destino após alta • Estadiamento patológico • Grau de regressão tumoral (<i>Mandard</i>) • Realização de tratamento adjuvante • Seguimento no primeiro ano • Seguimento no segundo ano • Complicações pós-operatórias

Quadro 4 - Critérios para suspeita clínica de DA no internamento

Suspeita clínica de DA (11)
<ul style="list-style-type: none"> • Febre; • Taquicardia; • Diminuição do débito urinário relativamente ao normal (<1-2mL/Kg/h); • Sinais clínicos de peritonite: dor abdominal difusa e febre e calafrios; • Drenagem com conteúdo digestivo alto ou purulento.

Resultados

De uma amostra de 152 doentes (69 do sexo feminino e 83 do sexo masculino) submetida a cirurgia para ressecção gástrica, a 12 foi feita montagem em *Billroth II* e aos restantes 140 foi realizada uma montagem em *Y-de-Roux*. Oitenta e seis doentes foram submetidos a cirurgia laparoscópica e 66 a cirurgia aberta.

Com base na Tabela 1 de “Regressão logística univariável”, podemos retirar várias conclusões sobre os fatores que podem ser preditivos na deteção precoce de DA, especialmente quando pensamos na PCR e no RNL. Por um lado, os valores de PCR do quarto dia pós-operatório mostraram uma associação significativa com a ocorrência de DA ($p < 0.001$). O OR foi de 1.17 (IC 95%: 1.08 – 1.27), o que indica que por cada miligrama por litro (mg/L) aumentada na PCR no quarto dia, estimou-se um aumento de 17% de chance de ocorrer uma DA. O RNL ao quarto dia também apresentou uma associação significativa com a ocorrência de DA ($p = 0.005$), com um OR de 1.11 (IC 95%: 1.03 – 1.19). Estes resultados sugerem uma chance aumentada de 11% de DA para uma unidade aumentada no RNL quatro dias depois da cirurgia.

Por outro lado, a análise da Tabela 1 coloca em evidência outros fatores que, embora considerados como não significativos, também devem ser mencionados na análise da mesma. Assim sendo, verifica-se que o género, IMC, comorbilidades e o tipo histológico de neoplasia gástrica não mostraram uma associação estatisticamente significativa com a ocorrência de deiscência anastomótica, como podemos constatar com os valores de $p > 0.05$.

A Tabela 2 e o gráfico anexado permitem avaliar a eficácia da PCR em diferentes momentos (pré-cirúrgico e entre o primeiro e o quinto dia após a cirurgia) como preditores na deteção precoce de DA.

Para os mesmos doentes foi feita uma análise estatística detalhada e individualizada dos dados colhidos de PCR e RNL, explicada nos próximos parágrafos.

No que respeita à PCR, as Tabelas 1 e 2 traduzem o seguinte:

A AUC é uma medida de capacidade do teste para diferenciar entre os doentes com e sem DA, pelo que temos:

- Na PCR do dia anterior à cirurgia, a AUC é 0.577 (IC 95%: 0.414 – 0.739), mostrando baixa capacidade preditiva ($p = 0.368$);
- Na PCR do primeiro dia, a AUC é 0.526 (IC 95%: 0.343 – 0.709), mostrando também uma
- baixa capacidade preditiva;

- Na PCR do segundo dia, a AUC é 0.765 (IC 95%: 0.607 – 0.922), indicando uma capacidade preditiva aceitável;
- Na PCR do terceiro dia, a AUC é 0.780 (IC 95%: 0.665 – 0.895), significando uma capacidade preditiva aceitável ($p = 0.001$);
- Na PCR do quarto dia, a AUC é de 0.822 (IC 95%: 0.726 – 0.919), indicando uma boa capacidade preditiva ($p < 0.001$);
- Na PCR do quinto dia, a AUC é 0.850 (IC 95%: 0.748 – 0.953), também indicando uma boa capacidade preditiva ($p < 0.001$).

Quanto à Sensibilidade e Especificidade, a análise do conjunto tabela e gráfico permitem-nos dizer que:

- Na PCR dos segundo e terceiro dias, temos Sensibilidades de 81.8% (em ambos os dias) e Especificidades de 61.0% e 68.8%, respetivamente;
- Na PCR do quarto dia, verificou-se a maior Sensibilidade (100.0%) e uma Especificidade aceitável (65.2%), tornando-a muito eficaz para detetar todos os casos de DA;
- Na PCR do quinto dia, encontrou-se uma elevada Sensibilidade (81.8%) e elevada Especificidade (76.6%), evidenciando ser também eficaz.

No que respeita aos VPP e VPN:

- Na PCR dos segundo e terceiro dias, verifica-se VPN elevado (97.7% e 97.6%), mas VPP baixo (17.0% e 14.1%);
- Na PCR do quarto dia, o VPP é de 18.3% e VPN é de 100.0%, indicando que de todos os doentes com PCR baixa, muito provavelmente, não desenvolverão deiscência;
- Na PCR do quinto dia, o VPP é de 21.4% e o VPN de 98.2%, pelo que também revelam um eficaz valor preditivo negativo.

Quanto à acurácia, podemos dizer que:

- Quanto à PCR dos segundo e terceiro: é de 68.0% e 62.5%, respetivamente.
- Quanto à PCR do quarto dia: é de 67.8%, a segunda mais elevada.
- Quanto à PCR do quinto dia: é de 77.0%, a mais alta dos dias analisados.

Os valores de corte são os pontos de PCR que maximizam a sensibilidade e especificidade para cada dia. Os mais significativos são os da PCR do quarto dia (12.935) e do quinto dia (13.380).

A Tabela 3 e o gráfico ROC avaliam a eficácia do RNL em diferentes momentos (pré-cirúrgico e nos primeiros cinco dias pós-cirurgia) no sentido de prever a ocorrência de DA. Tal como no gráfico

anexado à Tabela 2, a curva ROC é uma ferramenta que ilustra a *performance* de um modelo de classificação.

Quanto à capacidade da RNL como teste diagnóstico para diferenciar entre os doentes com e sem DA, medida pela AUC, obtivemos o seguinte com a nossa amostra:

- Na RNL pré-cirurgia, a AUC é de 0.564 (IC 95%: 0.418 – 0.710), mostrando baixa capacidade preditiva ($p = 0.390$);
- A RNL no primeiro dia após a cirurgia, a AUC é de 0.666 (IC 95%: 0.486 – 0.846), mostrando uma capacidade preditiva moderada ($p = 0.071$);
- A RNL do segundo dia tem associada uma AUC de 0.752 (IC 95%: 0.577 – 0.927), indicando uma boa capacidade preditiva ($p = 0.005$);
- No terceiro dia, a RNL associa-se a uma AUC de 0.701 (IC 95%: 0.533 – 0.875), significando uma capacidade preditiva aceitável ($p = 0.023$);
- No quarto dia, a AUC da RNL é de 0.735 (IC 95%: 0.549 – 0.921), indicando uma capacidade preditiva aceitável ($p = 0.015$);
- No quinto dia, a AUC da RNL é de 0.730 (IC 95%: 0.562 – 0.907), também indicando uma capacidade preditiva aceitável ($p = 0.020$).

Relativamente ao RNL, as Tabelas 1 e 3 e gráficos associados traduzem o seguinte:

Quanto à Sensibilidade e Especificidade, a análise conjunta da tabela e gráfico, permitem-nos dizer que:

- RNL do segundo dia: sensibilidade de 72.7% e especificidade de 83.7%, indicando uma boa capacidade de identificar corretamente os casos de DA e não DA;
- RNL do terceiro dia: sensibilidade de 81.8% e especificidade de 66.0%, tornando-o o mais eficaz para detetar casos de DA entre os dias analisados,
- RNL dos quarto e quinto dias: sensibilidades de 72.7% e 63.6%, respetivamente, com especificidades de 81.6% e 82.2%, respetivamente.

No que respeita aos VPP e VPN:

- RNL do segundo dia: VPP de 25.8% e VPN de 97.5%, indicando que a maioria dos doentes com RNL baixo no dia 2 não desenvolverá DA;
- RNL do terceiro dia: VPP de 15.8% e VPN de 97.9%, também eficaz na predição negativa;
- RNL dos quarto e quinto dias: VPNs elevados (97.5% e 96.7%), mas VPPs moderados (23.5% e 21.9%).

Quanto à acurácia, podemos dizer que:

- RNL segundo dia (82.9%) é a mais alta entre os dias analisados;
- RNL no quarto e quinto dias (80.9%), corresponde ao segundo valor mais alto.

Os valores de corte RNL são os pontos que maximizam a sensibilidade e especificidade para cada dia. Os mais significativos são os da RNL do segundo dia (8.480) e do terceiro dia (5.883).

Tabela 1 - Regressão logística univariada RNL = Rácio Neutrófilos/Linfócitos; Referência = sem deiscência; OR=odds ratio; IC=Intervalo de Confiança; ^a Teste de Wald; ^b Teste exato de Fisher.

Variável	Total n=152	Com deiscência n=11	Sem deiscência n=141	OR (IC 95%)	p ^a
Sexo, n (%)					
Feminino	69 (45.4)	4 (36.4)	65 (46.1)	1	0.534
Masculino	83 (54.6)	7 (63.6)	76 (53.9)	1.50 (0.42 – 5.34)	
Idade (anos)				0.98 (0.92 – 1.04)	0.415
Média (DP)	69.10 (9.59)	66.82 (3.75)	69.27 (9.88)		
Mediana (P25; P75)	70 (63; 76)	66 (63; 71)	70 (62; 77)		
ECOG, n (%)					
ECOG0	108 (71.1)	10 (90.9)	98 (69.5)	4.39 (0.55 – 35.36)	0.165
ECOG1-2	44 (28.9)	1 (9.1)	43(30.5)	1	
Estadiamento clínico, n (%)					
Precoce	22 (14.5)	1 (9.1)	21 (14.9)	1	0.603
Avançado	130 (85.5)	10 (90.9)	120 (85.1)	1.75 (0.21 – 14.40)	
Cirurgia, n (%)					
Total	78 (51.3)	7 (63.6)	71 (50.4)	1.73 (0.48 – 6.16)	0.401
Não total	74 (48.7)	4 (36.4)	70 (49.6)	1	
Estadiamento patológico, n (%)					
Precoce	57 (37.5)	4 (36.4)	53 (37.6)	1	0.936
Avançado	95 (62.5)	7 (63.6)	88 (62.4)	1.05 (0.30 – 3.77)	
Clavien Dindo, n (%)					
Sem complicações	105 (69.1)	1 (9.1)	104 (73.8)	1	0.095
Grau I-II	28 (18.4)	2 (18.2)	26 (18.4)	8.00 (0.70 – 91.66)	
Grau III	14 (9.2)	7 (63.6)	7 (5.0)	104.00 (11.18 – 967.85)	
Grau IV-V	5 (3.3)	1 (9.1)	4 (2.8)	26.00 (1.37 – 494.88)	
Cirurgia, n (%)					
Laparoscópica	86 (56.6)	5 (45.5)	81 (57.4)	1	0.443
Aberta	66 (43.4)	6 (54.5)	60 (42.6)	1.62 (0.47 – 5.56)	
Cirurgia, n (%)					
Total	17 (11.2)	0 (0.0)	17 (12.1)	-	0.613 ^b
Não total	135 (88.8)	11 (100.0)	124 (87.9)		
Outras complicações, n (%)					
Sem	135 (88.8)	11 (10.0)	124 (87.9)	-	0.613 ^b
Com	17 (11.2)	0 (0.0)	17 (12.1)		
PCR pré				0.82 (0.46 – 1.48)	0.508
Média (DP)	1.01 (2.16)	0.57 (1.01)	1.04 (2.22)		
Mediana (P25; P75)	0.27 (0.07; 0.87)	0.15 (0.07; 0.50)	0.27 (0.07; 0.90)		
PCR dia 1				1.01 (0.86 – 1.19)	0.889
Média (DP)	6.63 (3.78)	6.78 (3.43)	6.62 (3.80)		
Mediana (P25; P75)	6.25 (3.55; 8.75)	6.59 (3.25; 10.96)	6.23 (3.55; 8.64)		
PCR dia 2				1.15 (1.04 – 1.28)	0.009
Média (DP)	11.78 (5.23)	16.02 (5.01)	11.45 (5.10)		
Mediana (P25; P75)	12.17 (7.50; 14.5)	16.05 (13.61; 20.42)	11.56 (7.43; 14.01)		
PCR dia 3				1.13 (1.05 – 1.22)	0.001
Média (DP)	13.26 (6.97)	20.46 (7.85)	12.70 (6.58)		
Mediana (P25; P75)	12.49 (8.11; 15.82)	15.77 (13.59; 27.49)	11.84 (7.85; 15.8)		
PCR dia 4				1.17 (1.08 – 1.27)	<0.001
Média (DP)	11.97 (7.04)	21.93 (10.35)	11.20 (6.06)		
Mediana (P25; P75)	10.42 (6.79; 15.11)	15.90 (13.21; 35.76)	9.79 (6.53; 14.89)		

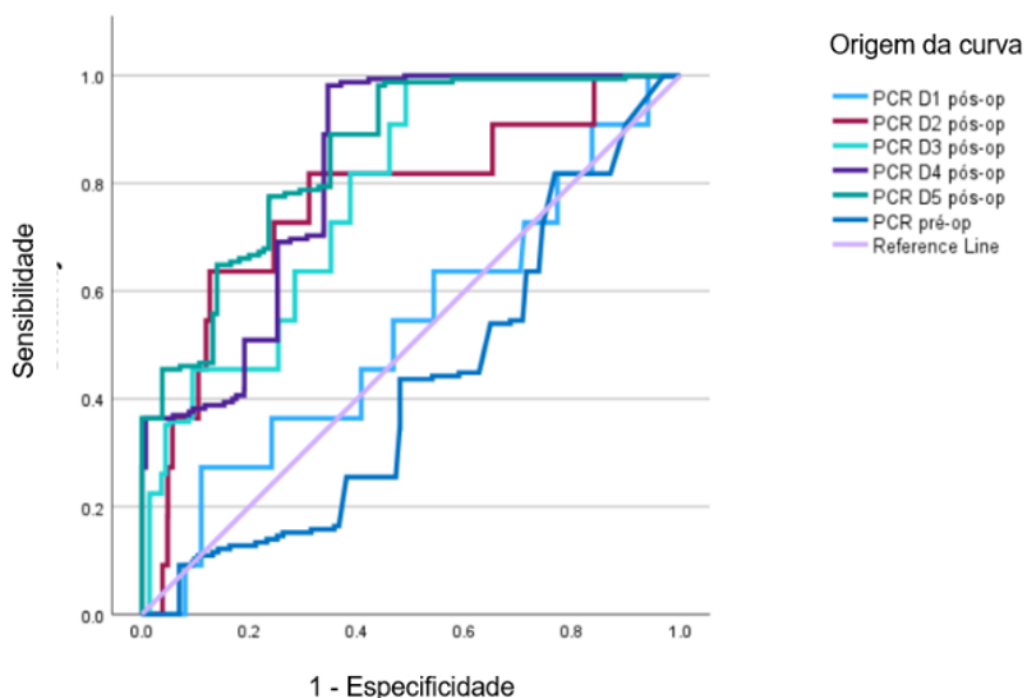
PCR dia 5 Média (DP) Mediana (P25; P75)	10.34 (6.57) 9.1 (5.07; 13.89)	20.20 (8.43) 16.11 (13.48; 28.7)	9.58 (5.74) 8.66 (4.70; 13.08)	1.22 (1.11 – 1.35)	<0.00 1
Albumina pré Média (DP) Mediana (P25; P75)	4.00 (0.64) 4.1 (3.8; 4.4)	4.27 (0.50) 4.4 (3.9; 4.6)	3.98 (0.65) 4.1 (3.8; 4.4)	3.86 (0.59 – 25.02)	0.157
RNL pré Média (DP) Mediana (P25; P75)	2.73 (1.80) 2.2 (1.61; 3.38)	2.64 (0.93) 2.36 (2.03; 3.36)	2.74 (1.85) 2.16 (1.6; 3.41)	0.97 (0.67 – 1.40)	0.865
RNL dia 1 Média (DP) Mediana (P25; P75)	8.20 (5.58) 6.36 (4.65; 9.25)	10.84 (5.36) 9.0 (6.25; 16.15)	8.00 (5.55) 6.27 (4.64; 9.11)	1.07 (0.98 – 1.16)	0.120
RNL dia 2 Média (DP) Mediana (P25; P75)	7.00 (7.51) 5.33 (3.6; 7.84)	15.90 (21.13) 9.5 (6.45; 13.3)	6.31 (4.42) 5.14 (3.55; 7.24)	1.11 (1.01 – 1.22)	0.038
RNL dia 3 Média (DP) Mediana (P25; P75)	6.32 (5.38) 4.9 (3.29; 7.44)	10.12 (8.20) 7.44 (5.89; 12.75)	6.03 (4.98) 4.69 (3.25; 7.0)	1.08 (1.00 – 1.17)	0.042
RNL dia 4 Média (DP) Mediana (P25; P75)	6.03 (5.12) 4.54 (3.22; 7.22)	10.47 (7.41) 8.0 (5.83; 16.0)	5.69 (4.73) 4.4 (3.2; 6.29)	1.10 (1.01 – 1.20)	0.023
RNL dia 5 Média (DP) Mediana (P25; P75)	6.62 (8.84) 4.56 (2.89; 7.57)	9.68 (5.30) 10.17 (5.22; 12.88)	6.38 (9.02) 4.44 (2.86; 7.07)	1.02 (0.98 – 1.07)	0.292
Linfadenectomia, n (%) D1 D2	34 (22.4) 118 (77.6)	3 (27.3) 8 (72.7)	31 (22.0) 110 (78.0)	1.33 (0.33 – 5.32) 1	0.686
Nº plaquetas pré (×10 ⁹) Média (DP) Mediana (P25; P75)	220.12 (68.74) 219 (173; 269)	227.09 (53.35) 249 (164; 267)	219.58 (69.78) 216 (173; 269)	1.00 (0.99 – 1.01)	0.727

Tabela 2 - Análise ROC de deiscência com a PCR pré-cirúrgico e nos primeiros cinco dias após a cirurgia.

Variável	Área ROC (IC 95%)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)	Valor de corte
PCR pré	0.577 ^{1a} (0.414 – 0.739)	62.4	54.5	94.6	10.2	61.8	0.155
PCR dia 1	0.526 ^b (0.343 – 0.709)	27.2	89.4	16.7	94.0	84.9	10.890
PCR dia 2	0.765 ^c (0.607 – 0.922)	81.8	68.8	17.0	98.0	69.7	13.580
PCR dia 3	0.780 ^d (0.665 – 0.895)	81.8	61.0	14.1	97.7	62.5	13.570
PCR dia 4	0.822 ^d (0.726 – 0.919)	100.0	65.2	18.3	100.0	67.8	12.935
PCR dia 5	0.850 ^d (0.748 – 0.953)	81.8	76.6	21.4	98.2	77.0	13.380

S=sensibilidade; E=Especificidade; VPP=Valor Preditivo Positivo; VPN=Valor Preditivo Negativo; IC=Intervalo de Confiança; ¹ Para sem deiscência; ^a p=0.368; ^b p=0.781; ^c p=0.001; ^d p<0.001

Figura 1 - Curvas ROC para o poder preditivo de DA com com base na PCR pré-cirúrgico e nos dias 1, 2, 3, 4 e 5 pós-cirúrgicos.



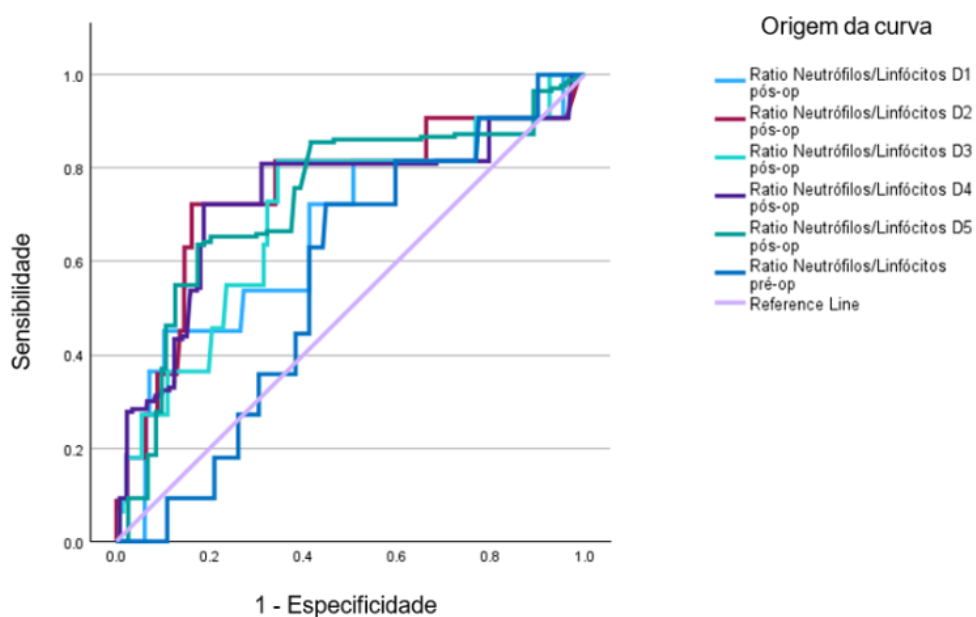
D1 pós-op=dia 1 pós-operatório; D2 pós-op=dia 2 pós-operatório; D3 pós-op= dia 3 pós-operatório; D4 pós-op=dia 4 pós-operatório; D5 pós-op=dia 5 pós-operatório; pré-op=pré-operatório; Reference Line=linha de referência

Tabela 3 - Análise ROC de DA com o RNL pré-cirúrgico e nos primeiros cinco dias após a cirurgia.

Variável	Área ROC (IC 95%)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)	Valor de corte
RNL pré	0.564 ^a (0.418 – 0.710)	72.7	55.3	11.3	96.3	56.6	2.265
RNL dia 1	0.666 ^b (0.486 – 0.846)	72.7	58.9	12.1	96.5	59.9	6.885
RNL dia 2	0.752 ^c (0.577 – 0.927)	72.7	83.7	25.8	97.5	82.9	8.480
RNL dia 3	0.701 ^d (0.533 – 0.875)	81.8	66.0	15.8	97.9	67.1	5.883
RNL dia 4	0.735 ^e (0.549 – 0.921)	72.7	81.6	23.5	97.5	80.9	7.600
RNL dia 5	0.730 ^f (0.562 – 0.907)	63.6	82.2	21.9	96.7	80.9	8.585

S=sensibilidade; E=Especificidade; VPP=Valor Preditivo Positivo; VPN=Valor Preditivo Negativo; IC=Intervalo de Confiança; ^a p=0.390; ^b p=0.071; ^c p=0.005; ^d p=0.023; ^e p=0.015; ^f p=0.020

Figura 2 - Curvas ROC para o poder preditivo de DA com base no RNL pré-cirúrgico e nos dias 1, 2, 3, 4 e 5 pós-cirúrgicos.



D1 pós-op=dia 1 pós-operatório; D2 pós-op=dia 2 pós-operatório; D3 pós-op= dia 3 pós-operatório; D4 pós-op=dia 4 pós-operatório; D5 pós-op=dia 5 pós-operatório; pré-op=pré-operatório; Reference Line=linha de referência

Discussão

A DA é uma das complicações mais temidas na Cirurgia Geral, não apenas pelo impacto na vida dos doentes, mas também pelo impacto socioeconómico que acarreta. Este estudo retrospectivo teve como principal objetivo analisar os fatores preditivos de DA após à gastrectomia em doentes com carcinoma gástrico. É relevante referir que há investigações semelhantes, especialmente na cirurgia colorretal, como os estudos robustos de Chiarello, MM *et al.* e Mima, K *et al.*, que fornecem uma base de comparação relevante. A Medicina, enquanto área dinâmica e em constante evolução, requer uma investigação contínua para melhorar a compreensão não apenas do carcinoma gástrico, mas também das suas complicações, como a DA. As anastomoses esofagojejunal e gastrojejunal constituem uma complicação pós-operatória de grande relevância. Trata-se de uma complicação que sublinha a necessidade de ajustar e aperfeiçoar protocolos de atuação clínica, bem como métodos para melhorar a deteção precoce de DA.

De acordo com He. Z *et al*, entre outros fatores, a localização do tumor, o tipo de reconstrução realizada e a anastomose realizada são relevantes fatores de risco independentes para o surgimento de DA. A anastomose esofagojejunal apresentou uma taxa de DA significativamente maior que outros tipos de anastomose - 73.8% - e a reconstrução em *Y-de-Roux* associa-se a uma maior expressão da complicação - 2.7% - comparativamente com reconstrução em *Billroth II* - 0,7%. Também sublinha que a incidência de DA foi muito mais frequente em doentes submetidos a cirurgia laparoscópica - 2.6% - quando comparada com a cirurgia realizada por via aberta - 1.1%.

A reconstrução *Billroth II*, usada frequentemente após gastrectomias distais, não envolve a esofagojejunostomia e, portanto, tem menor risco de complicações associadas a esta técnica. Por outro lado, a montagem *Y-de-Roux* geralmente é realizada em gastrectomias totais ou proximais e requer esofagojejunostomia, aumentando o risco de DA. Deste modo, tumores localizados no terço proximal do estômago, abordagem laparoscópica, gastrectomia proximal ou total, a anastomose esofagojejunal e o longo tempo operatório são considerados fatores que promovem o surgimento de DA (23).

Pensa-se que a anastomose esofagojejunal está associada a um maior risco de DA comparativamente com outras anastomoses devido a fatores anatómicos, técnicos e relativos ao doente: o esófago distal possui uma vascularização relativamente limitada, o que prejudica a cicatrização da anastomose e, por isso, favorece o desenvolvimento de complicações. Além disso, a tensão mecânica, devido à proximidade com o diafragma, pode afetar a integridade do local de sutura (referência). Além disso, esta anastomose exige maior precisão técnica, especialmente em cirurgias laparoscópicas ou minimamente invasivas. Por isso, a escolha da técnica de sutura (manual ou com agrafos), bem como a experiência do cirurgião, desempenham um papel relevante na correta cicatrização da anastomose. A idade avançada (>65 anos), a presença de comorbilidades como a

diabetes mellitus, a desnutrição e o tabagismo estão associados a uma maior probabilidade de complicações na cicatrização. A realização de cirurgias prolongadas e significativas perdas hemáticas no período intraoperatório podem comprometer a perfusão tecidual no local da anastomose (6),(18).

A PCR e o RNL, ao quarto dia pós-operatório, surgem como preditores significativos da exclusão de DA. Deste modo, é possível detetar precocemente as complicações. O VPN destes biomarcadores, especialmente da PCR ao quarto dia, assume um papel crucial, permitindo a exclusão de DA com elevada segurança. Este facto revela-se particularmente útil, não só para a gestão clínica eficiente dos doentes, como também para evitar exames complementares de diagnóstico desnecessários, permitindo altas hospitalares mais seguras e precoces.

Neste contexto, a implementação de uma vigilância sistemática da PCR e do RNL nos primeiros dias de pós-operatório revela-se como uma mais-valia na identificação de doentes em risco de desenvolver DA. Além da sua capacidade preditiva, a principal contribuição destes biomarcadores reside na sua capacidade de excluir com segurança a presença de DA. Alguns estudos sugerem que a percentagem de DA é cerca de 6% (19), outros que as percentagens de DA que variam entre 1 e 10% de todas as gastrectomias (22). No presente estudo a percentagem de DA é cerca de 7%, pelo que se encontra dentro do intervalo considerado na literatura. O estudo também evidencia que, embora a PCR e o RNL sejam preditores relevantes, outros fatores, como a idade do doente, devem ser integrados nas avaliações de risco, de modo a permitir uma abordagem mais personalizada e eficaz. A integração de biomarcadores como a PCR e o RNL em protocolos de cuidados hospitalares no pós-operatório tem, assim, a capacidade de ajudar o cirurgião a detetar a DA numa fase em que ela ainda não tem tradução na clínica no doente. Desde modo, é possível dirigir medidas de atuação terapêuticas numa fase mais precoce da sua deteção e, assim, contribuir para a melhor resolução da mesma, com menor morbimortalidade. Com isto, é possível diminuir o tempo de internamento, os recursos hospitalares utilizados para tratar os doentes, contribuindo para a economia da gestão hospitalar.

A PCR, particularmente no quarto e quinto dias após a cirurgia, destaca-se como um marcador preditivo valioso, apresentando uma sensibilidade elevada e um VPN de 100% e de 98.2% ao quarto e quinto dia, respetivamente. Os valores de corte da PCR são 12.935 e 13.308 ao quarto e quinto dias, respetivamente. Isto significa que, em doentes com níveis de PCR abaixo de 12.935 e 13.308 no quarto e quinto dias, respetivamente, é possível excluir com 100% e 98%, respetivamente, a presença de DA. De forma semelhante, o RNL, tem o maior VPN ao terceiro dia (97.9%, ao qual corresponde um valor de corte de 5.883), o que significa que no terceiro dia após a cirurgia, se o valor de RNL for inferior a 5.883 podemos excluir com 97.9% de segurança a DA.

Embora a PCR e o RNL demonstrem uma capacidade preditiva sólida, o estudo destaca que a combinação destes dois biomarcadores em diferentes momentos pode oferecer uma abordagem mais robusta e completa na gestão do risco de DA. Este tipo de vigilância com mais do que um marcador pode maximizar a eficácia das intervenções clínicas, permitindo uma deteção precoce e, conseqüentemente, uma intervenção mais célere em casos de complicações.

Deste modo, entre os pontos mais positivos deste estudo destacam-se um conjunto de características que passo a explicar nos seguintes parágrafos:

A relevância clínica do estudo, que já foi enfatizada ao longo do mesmo, porém resume-se no facto de termos abordado uma complicação significativa e potencialmente fatal da cirurgia gástrica, a deiscência anastomótica, oferecendo *insights* práticos sobre o uso de biomarcadores inflamatórios (PCR e RNL) na sua deteção precoce. Isso é crucial para reduzir a morbimortalidade associada ao procedimento cirúrgico.

O estudo foi desenvolvido com uma sólida base metodológica, utilizando uma abordagem quantitativa com análise ROC e regressão logística, o que permitiu uma avaliação robusta da eficácia diagnóstica dos biomarcadores. A validação estatística dos resultados fortalece a confiança nas conclusões.

No que respeita aos pontos menos positivos do estudo, é de sublinhar algumas ideias descritas nos parágrafos seguintes.

A investigação contou com uma amostra relativamente pequena. Embora significativo, o número de doentes incluídos (população de 152 doentes) pode limitar a generalização dos resultados para outras populações. Uma amostra maior poderia aumentar a precisão estatística e a robustez das conclusões, assim como a análises separada de anastomoses esofagojejunais e das gastrojejunais levaria a uma exatidão maior dos resultados

A natureza retrospectiva do estudo limita a capacidade de controlar variáveis que poderiam influenciar os resultados. Estudos prospetivos, ou ensaios controlados, ofereceriam maior rigor metodológico.

A falta de diversidade geográfica e étnica também poderá ser apontada como uma desvantagem. O estudo foi levado a cabo numa única instituição, em Portugal, o que pode limitar a aplicação dos resultados a populações em diferentes contextos geográficos e étnicos. A resposta biológica a intervenções cirúrgicas pode variar, e estudos multicêntricos seriam necessários para confirmar a validade externa.

Embora tenha sido devidamente justificada a razão pela qual os investigadores optaram por se debruçar sobre PCR e RNL apenas, o foco exclusivo nestes marcadores pode constituir-se como

um fator limitante. Apesar da análise detalhada destes biomarcadores, outros potenciais marcadores inflamatórios ou complicações associadas à cirurgia gástrica não foram explorados. A inclusão de mais variáveis poderia fornecer uma visão mais abrangente.

Outro aspeto a salientar é o facto de neste estudo terem participado doentes que foram intervencionados por cirurgia aberta e outros por cirurgia laparoscópica, incluindo o período inicial de curva de aprendizagem dos cirurgiões, e a literatura descreve que a percentagem de DA é influenciada pelo tipo de cirurgia.

Além disso, não foi feita sempre a mesma montagem a todos os doentes, a uns foi realizada montagem em *Y-de-Roux* enquanto a outros foi efetuada montagem *Billroth II*. Tal como demonstraram Maejima K, *et al* a taxa de DA numa e noutra montagem não é a mesma. Quando pensamos especificamente na montagem em *Y-de-Roux*, é feita mais do que uma anastomose e pode ocorrer DA em qualquer uma delas, ainda que seja mais frequente na anastomose esofagojejunal.

Por fim, outra limitação a ser sublinhada é o facto de apenas ter sido feita a medição da PCR e do RNL durante cinco dias após a cirurgia e algumas DA surgirem mais tardiamente. Contudo, ao abrigo do protocolo ERAS (24), preconiza-se uma série de medidas que favorecem altas cada vez mais precoces, podendo a PCR ser mais um fator de segurança à data da alta.

No âmbito das perspetivas futuras, estas informações são fundamentais para auxiliar o cirurgião na gestão otimizada do período pós-operatório, promovendo uma utilização eficiente dos recursos hospitalares e melhorando a qualidade de vida do doente ao facilitar o seu regresso à vida ativa com rapidez e qualidade. A integração da monitorização da PCR e RNL em protocolos de atuação no pós-operatório de doentes gastrectomizados pode resultar numa melhoria significativa na deteção precoce de DA. A análise dos valores de PCR e RNL, particularmente dos valores de corte ao quarto e quinto dia após a cirurgia, pode indicar a necessidade de realizar exames complementares de diagnóstico imagiológicos ou endoscópicos que permitam a deteção de DA numa fase em que não é clinicamente detetável, permitindo que seja feito um tratamento mais atempado com maior impacto positivo na morbimortalidade. Assim, a implementação sistemática destas práticas melhorará substancialmente o desfecho clínico dos doentes. Além disso, a criação de estratégias de vigilância que incluam a avaliação regular de PCR e RNL, combinadas com outros fatores de risco, como a idade e comorbilidades do doente pode constituir um avanço considerável na abordagem dos cuidados pós-operatórios.

Em Medicina, todos os resultados são valiosos, mesmo aqueles que não corroboram diretamente as hipóteses iniciais. O progresso científico constrói-se tanto pelas descobertas que orientam o caminho certo a seguir, como pelos resultados que alertam para os percursos a evitar. Os achados deste estudo sublinham, assim, a importância da PCR e do RNL como marcadores com elevado VPN na

deteção de DA. Podemos, portanto, afirmar com segurança que, até aos valores de corte mencionados anteriormente de PCR e RNL, será possível excluir eficazmente a presença de DA. Assim, a capacidade preditiva destes biomarcadores em dias específicos no pós-operatório surge como uma ferramenta útil para a deteção precoce e intervenção em caso de complicações, promovendo uma gestão clínica mais eficiente e melhorando o prognóstico dos doentes.

Conclusão

Os resultados indicam que doentes com valores de PCR até 12.935 e 12.208 no quarto e quinto dia, respetivamente, após a cirurgia têm 100% e 98.2%, respetivamente, de probabilidade de não ter DA. De forma semelhante, valores de RNL até 5.833 no terceiro dia após a cirurgia, permitem excluir com 97.9% de probabilidade que o doente não tem DA. Acima desses valores de corte, será orientador para a realização de mais exames complementares de diagnóstico que permita excluir DA. A monitorização contínua desses biomarcadores, após gastrectomia, pode, portanto, facilitar a deteção precoce de complicações, permitindo intervenções rápidas e, com isso, melhorando o prognóstico dos doentes. A integração desses indicadores em protocolos de avaliação no pós-operatório pode melhorar os cuidados de saúde, reduzindo a incidência de DA e melhorando significativamente os desfechos clínicos no pós-operatório.

Referências

1. Ji L, Wang T, Tian L, Gao M. The early diagnostic value of C-reactive protein for anastomotic leakage post radical gastrectomy for esophagogastric junction carcinoma: A retrospective study of 97 patients. *Int J Surg* [Internet]. 2016;27:182–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.02.021>
2. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric factorcancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018 Feb 7;10:239-248. doi: 10.2147/CMAR.S149619. PMID: 29445300; PMCID: PMC5808709.
3. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 4;21(11):4012. doi: 10.3390/ijms21114012. PMID: 32512697; PMCID: PMC7312039.
4. de Mooij CM, Maassen van den Brink M, Merry A, Tweed T, Stoot J. Systematic Review of the Role of Biomarkers in Predicting Anastomotic Leakage Following Gastroesophageal Cancer Surgery. *J Clin Med*. 2019 Nov 17;8(11):2005. doi: 10.3390/jcm8112005. PMID: 31744186; PMCID: PMC6912692.
5. Ilina OV, Ruchkin DV, Kozyrin IA, Stepanova YA. C-Reactive Protein as a Diagnostic Tool for Infectious Complications and Esophagojejunal Anastomotic Leakage after Gastrectomy. **Journal of Experimental and Clinical Surgery**. 2020;13(3):177-189. doi: [10.18499/2070-478X-2020-13-3-177-189](https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-3-177-189)
6. Bracale U, Peltrini R, De Luca M, Ilardi M, Di Nuzzo MM, Sartori A, Sodo M, Danzi M, Corcione F, De Werra C. Predictive Factors for Anastomotic Leakage after Laparoscopic and Open Total Gastrectomy: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022 Aug 26;11(17):5022. doi: 10.3390/jcm11175022. PMID: 36078954; PMCID: PMC9457286.
7. Ohi M, Toiyama Y, Mohri Y, Saigusa S, Ichikawa T, Shimura T, Yasuda H, Okita Y, Yoshiyama S, Kobayashi M, Araki T, Inoue Y, Kusunoki M. Prevalence of anastomotic leak and the impact of indocyanine green fluorescein imaging for evaluating blood flow in the gastric conduit following esophageal cancer surgery. *Esophagus*. 2017;14(4):351-359. doi: 10.1007/s10388-017-0585-5. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28983231; PMCID: PMC5603633.
8. Xing J, Liu M, Qi X, Yu J, Fan Y, Xu K, Gao P, Tan F, Yao Z, Zhang N, Yang H, Zhang C, Cui M, Su X. Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after curative total gastrectomy combined with D2 lymph node dissection for gastric cancer. *J Int Med Res*. 2021 Mar;49(3):3000605211000883. doi: 10.1177/03000605211000883. PMID: 33736508; PMCID: PMC7983250.
9. Discussão / Conclusão : 88:94–5.

10. Borraez-Segura B, Orozco-Hernández JP, Anduquia-Garay F, Hurtado-Hurtado N, Soto-Vásquez J, Lozada-Martinez ID. Increase in C-reactive protein as early predictor of anastomotic leakage in abdominal surgery. *Cir Cir.* 2022;90(6):759-764. English. doi: 10.24875/CIRU.21000597. PMID: 36472846.
11. Eni. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. 1967. 5–24 p.
12. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 4;21(11):4012. doi: 10.3390/ijms21114012. PMID: 32512697; PMCID: PMC7312039.
13. Ellis CT, Maykel JA. Defining Anastomotic Leak and the Clinical Relevance of Leaks. *Clin Colon Rectal Surg.* 2021 Oct 1;34(6):359-365. doi: 10.1055/s-0041-1735265. PMID: 34853555; PMCID: PMC8610631.
14. von Hippel, P. T. (2020). How Many Imputations Do You Need? A Two-stage Calculation Using a Quadratic Rule. *Sociological Methods & Research*, 49(3), 699-718. <https://doi.org/10.1177/0049124117747303>
15. Chiarello MM, Fransvea P, Cariati M, Adams NJ, Bianchi V, Brisinda G. Anastomotic leakage in colorectal cancer surgery. *Surg Oncol.* 2022 Mar;40:101708. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101708. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35092916.
16. Mima K, Sakamoto Y, Kosumi K, Ogata Y, Miyake K, Hiyoshi Y, et al. Mucosal cancer-associated microbes and anastomotic leakage after resection of colorectal carcinoma. *Surg Oncol* [Internet]. 2020;32(January 2019):63–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.11.005>
17. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;18(3):534-542. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.045. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31362118; PMCID: PMC8859863.
18. Maejima K, Taniai N, Yoshida H. Risk Factors for Esophagojejunal Anastomotic Leakage in Gastric Cancer Patients after Total Gastrectomy. *J Nippon Med Sch.* 2023 Mar 11;90(1):64-68. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2023_90-111. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36436915.
19. Kamarajah SK, Navidi M, Griffin SM, Phillips AW. Impact of anastomotic leak on long-term survival in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2020;107(12):1648-1658. doi:10.1002/bjs.11749
20. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.

21. Sierzega M, Kolodziejczyk P, Kulig J; Polish Gastric Cancer Study Group. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg*. 2010 Jul;97(7):1035-42. doi: 10.1002/bjs.7038. PMID: 20632269.
22. Sier M, Servaas N, Triemstra L, van der Veen A, Van Hillegersberg R, Stoot J. A retrospective analysis predicting anastomotic leakage after gastric cancer surgery: The LOGICA PRE-MARKER study. *Eur J Surg Oncol*. 2023;49(2):E57-E58. doi:10.1016/j.ejso.2022.12.012.
23. He Z, Liu H, Zhou L, Li Q, Wang L, Zhang D, Xu H, Xu Z. Risk factors and conservative therapy outcomes of anastomotic leakage after gastrectomy: Experience of 3,926 patients from a single gastric surgical unit. *Front Oncol*. 2023;13:1163463. doi: 10.3389/fonc.2023.1163463.
24. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg*. 2014 Jul;101(10):1209–29. doi: 10.1002/bjs.9582.

