



Aplicações atuais da imagem de fluorescência por verde de indocianina na cirurgia colorretal

Fábio Rúben Jardim Santos

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

Orientador: Professor Doutor Pedro Renato Sousa da Silva Vaz

setembro de 2023

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Fábio Rúben Jardim Santos, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39924 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 31/08/23

Fábio Santos

Folha em branco

Agradecimentos

Ao meu pai e à minha mãe pelo apoio e amor incondicional.

A toda a minha família pelo apoio em todos os meus projetos.

Ao Dr. Pedro Vaz pela orientação nesta tese ao longo do presente ano.

A todos os meus amigos pela presença ao longo de toda esta caminhada.

Folha em branco

Resumo

O recurso à imagem de fluorescência por verde de indocianina tem sido cada vez mais utilizado para orientação terapêutica no intraoperatório da cirurgia colorretal na última década. A sua aplicação abrange vários campos, nomeadamente na prevenção da deiscência anastomótica, na marcação do gânglio sentinela e da árvore linfática e na caracterização da doença metastática colorretal. O objetivo desta tese foi investigar as indicações atuais e os resultados da imagem de fluorescência por verde de indocianina na cirurgia colorretal.

Para a elaboração desta revisão de literatura, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados eletrónica *PubMed* entre janeiro de 2017 e dezembro de 2022 e foram selecionados artigos escritos em língua inglesa, espanhola e portuguesa. Foram incluídas meta-análises e revisões sistemáticas disponíveis sobre a cirurgia colorretal e o uso da imagem de fluorescência por verde de Indocianina. A análise da literatura revelou que apesar do ainda baixo nível de evidência, os resultados da utilização da imagem de fluorescência por verde de indocianina na cirurgia colorretal são interessantes e encorajadores especialmente na avaliação da perfusão vascular da anastomose, no sentido de diminuir quer a taxa de deiscência associada quer a alta morbimortalidade, no mapeamento do gânglio sentinela e na caracterização da metastização do carcinoma colorretal.

Os estudos sugerem que a imagem de fluorescência por verde de indocianina é uma modalidade segura e promissora na cirurgia colorretal. Mais estudos serão necessários para validar a utilização desta técnica na prática habitual da cirurgia colorretal.

Palavras-chave: Verde de indocianina; cirurgia colorretal; carcinoma colorretal; deiscência anastomótica; gânglio sentinela; metástases colorretais

Folha em branco

Abstract

The use of indocyanine green fluorescence imaging has been increasingly employed for therapeutic guidance during intraoperative colorectal surgery in the last decade. Its application covers various fields, particularly in the prevention of anastomotic leaks, marking the sentinel lymph node and lymphatic tree, and characterizing colorectal metastatic disease. The aim of this thesis was to investigate the current indications and outcomes of indocyanine green fluorescence imaging in colorectal surgery.

For the preparation of this literature review, a bibliographic search was conducted on the PubMed electronic database between January 2017 and December 2022, and articles written in English, Spanish, and Portuguese were selected. Meta-analyses and systematic reviews available on colorectal surgery and the use of indocyanine green fluorescence imaging were included. Literature analysis revealed that despite the still low level of evidence, the results of using indocyanine green fluorescence imaging in colorectal surgery are interesting and encouraging, especially in assessing vascular perfusion of the anastomosis, aiming to reduce both the associated anastomotic leak rate and its high morbidity and mortality, in sentinel lymph node mapping, and in characterizing colorectal carcinoma metastasis.

Studies suggest that indocyanine green fluorescence imaging is a safe and promising modality in colorectal surgery. Further studies will be necessary to validate the use of this technique in routine colorectal surgical practice.

Keywords: Indocyanine green; colorectal surgery; colorectal cancer; anastomotic leak; sentinel lymph node; colorectal metastatic disease.

Folha em branco

Índice

Agradecimentos.....	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução.....	19
2. Materiais e Metodologia	21
3. Carcinoma Colorretal.....	24
4. Verde de Indocianina.....	24
5. Aplicabilidade do verde de indocianina na Cirurgia Colorretal.....	26
5.1. Avaliação do gânglio sentinela e mapeamento linfático	26
5.2. Avaliação das metástases do carcinoma colorretal.....	27
5.3. Prevenção da deiscência da anastomose	27
6. Discussão	29
6.1. Avaliação do gânglio sentinela e mapeamento linfático	29
6.2. Avaliação das metástases do carcinoma colorretal.....	29
6.3. Prevenção da deiscência da anastomose	30
6.4. Limitações	31
7. Conclusão.....	32
Lista de Referências	33

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma que descreve o processo de seleção dos estudos incluídos na revisão: Página 22

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos na revisão, com ênfase para o número de pacientes e a questão de base de cada estudo relativamente à aplicabilidade do verde de indocianina na cirurgia colorretal: Página 23

Folha em branco

Lista de Acrónimos

CCR	Carcinoma Colorretal
DII	Doença Inflamatória Intestinal
GS	Gânglio Sentinela
SNS	Serviço Nacional de Saúde
VIC	Verde de Indocianina

Folha em branco

1. Introdução

O verde de indocianina (VIC) é um corante fluorescente solúvel em água que se liga às proteínas plasmáticas, principalmente às lipoproteínas, apresentando propriedades fluorescentes no espectro infravermelho (750–950 nm). Tem sido utilizado como método de imagem em diversas especialidades cirúrgicas incluindo cirurgia vascular, endócrina, hepatobiliopancreática, ginecológica, plástica, urológica e colorretal.

Uma vez que o VIC é metabolizado somente pelo fígado e excretado na bÍlis, a sua meia-vida depende da função hepática, sendo tipicamente 3-4 minutos e quando não é injetado diretamente por via intravenosa, a sua drenagem faz-se pelos gânglios linfáticos. O tempo necessário para atingir o gânglio linfático mais próximo é de aproximadamente 15 minutos. Vários estudos comprovaram ser segura a sua administração em dosagens entre 0,1–0,5 mg/mL/kg tendo apenas como contraindicações relativas a alergia ao iodo e/ou ao marisco. Dependendo da estrutura ou órgão alvo a ser visualizado pode ser administrado por várias vias, incluindo por via intravenosa, submucosa ou no sistema ureteral (1).

O uso específico da fluorescência infravermelha do VIC no contexto da cirurgia colorretal é mais comumente associado ao carcinoma colorretal (CCR), não só à avaliação do fluxo sanguíneo e da monitorização do aporte sanguíneo adequado nas anastomoses colorretais, de forma a prevenir as deiscências anastomóticas, como também a identificação de gânglios linfáticos durante a disseção na cirurgia ao CCR (2).

O CCR é o terceiro cancro mais diagnosticado no mundo e o segundo mais fatal, tendo sido atribuído ao mesmo 9,4% das mortes relacionadas a cancro em 2020. Esta é uma patologia maligna que compreende o cancro do cólon e/ou do reto e é causada pela proliferação elevada das células epiteliais glandulares do cólon. O desenvolvimento do CCR está relacionado com fatores de risco não modificáveis e fatores de risco modificáveis. Fatores que dizem respeito à história médica pessoal do paciente como o sexo, idade, raça, história de pólipos adenomatosos, história de doença inflamatória intestinal (DII) e história familiar não podem ser controlados pelos pacientes. Os fatores modificáveis estão relacionados com hábitos ou estilos de vida individuais. Com a alteração dos fatores modificáveis, o risco de CCR pode ser reduzido na população em geral (3). Atualmente os tratamentos para o CCR incluem principalmente técnicas cirúrgicas, radioterapia, quimioterapia e terapia dirigida, sendo a cirurgia considerada a principal estratégia de tratamento do CCR. No entanto, complicações cirúrgicas são inevitáveis e a deiscência anastomótica (DA) é uma das complicações pós-cirurgia a CCR mais preocupantes, tendo sérios impactos na morbimortalidade do paciente (4).

Na cirurgia colorretal a aplicação do VIC é muito variável, encontrando-se ainda em estudo potenciais aplicações. O VIC tem sido utilizado para a avaliação da perfusão vascular, na avaliação da anastomose cólico-cólica ou colo-anal e na realização de retalhos anais, visualização do ureter, identificação do gânglio sentinela e da drenagem linfática. Outra aplicação é na avaliação intraoperatória de metástases peritoneais e hepáticas. No entanto, a evidência fornecida pelos vários estudos que abordam este tema é ainda fraca (1).

Assim, o objetivo desta tese foi investigar, recorrendo a revisões sistemáticas e meta-análises, não só as indicações atuais e os resultados do VIC na cirurgia colorretal como também destacar a sua aplicabilidade na avaliação das metástases do CCR, na pesquisa do gânglio sentinela, no mapeamento da árvore linfática e na prevenção da deiscência anastomótica.

2. Materiais e Metodologia

Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica com recurso ao motor de busca *PubMed*, no qual foi introduzida a pesquisa: “(*Indocyanine green* [title]) AND (*Colorectal cancer* [title])”; e utilizados como critérios de inclusão os idiomas inglês, espanhol e português, data de publicação entre 2017 e 2022 e estudos em humanos, particularmente em adultos. Foram selecionadas as revisões sistemáticas e meta-análises, uma vez que este tipo de revisões permitem a identificação dos estudos sobre o tema em questão, aplicando métodos explícitos e sistemáticos, o que permite selecionar estudos validados para fundamentar propostas de mudanças nas áreas da prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação. Possibilita, também, desenhar novos projetos direcionados para questões concretas na promoção da investigação clínica. Assim, foram identificados 344 resultados, tendo sido incluídos 18 artigos para análise após a aplicação dos critérios de inclusão descritos, como ilustrado na Figura 1.

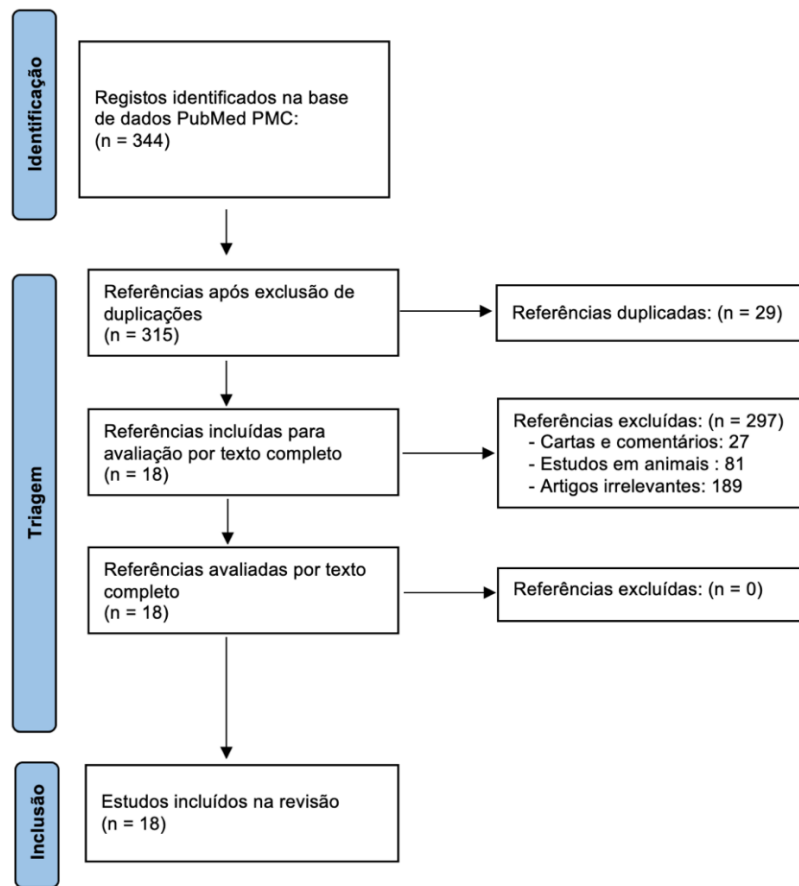


Figura 1 – Fluxograma que descreve o processo de seleção dos estudos incluídos na revisão

Na tabela 1 encontram-se definidos os dezoito artigos identificados (5–22). É também referido o número de doentes incluídos, bem como a questão de base em análise em cada estudo.

Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos na revisão, com ênfase para o número de pacientes e a questão de base de cada estudo relativamente à aplicabilidade do verde de indocianina na cirurgia colorretal

	Estudo	Ano	Pacientes	Área de estudo
1	Liberale <i>et al.</i> (5)	2017	218	Metástases de CCR
2	Emile <i>et al.</i> (6)	2017	248	Gânglio linfático sentinela
3	Blanco-Colino <i>et al.</i> (7)	2017	1302	Deiscência anastomótica
4	Liberale <i>et al.</i> (8)	2018	261	Gânglio linfático sentinela
5	Shen <i>et al.</i> (9)	2018	1177	Deiscência anastomótica
6	Villegas-Tovar <i>et al.</i> (10)	2019	281	Gânglio linfático sentinela e mapeamento ganglionar
7	Chan <i>et al.</i> (11)	2020	5498	Deiscência anastomótica
8	Baiocchi <i>et al.</i> (12)	2020	71	Carcinomatose peritoneal
9	Arezzo <i>et al.</i> (13)	2020	1330	Deiscência anastomótica
10	Song <i>et al.</i> (14)	2020	2088	Deiscência anastomótica
11	Shen <i>et al.</i> (15)	2020	1499	Deiscência anastomótica
12	Liu <i>et al.</i> (16)	2020	4037	Deiscência anastomótica
13	Li <i>et al.</i> (17)	2021	2593	Deiscência anastomótica
14	Lin <i>et al.</i> (18)	2021	3137	Deiscência anastomótica
15	Zhang <i>et al.</i> (19)	2021	5876	Deiscência anastomótica
16	Pang <i>et al.</i> (20)	2021	4038	Deiscência anastomótica
17	Safiejko <i>et al.</i> (21)	2022	11047	Deiscência anastomótica
18	Emile <i>et al.</i> (22)	2022	8786	Deiscência anastomótica

Dos 18 artigos incluídos 3 estudam o papel do VIC na identificação do gânglio sentinela e no mapeamento da árvore linfática no carcinoma colorretal, tendo sido incluídos 790 pacientes (6,8,10). Dois artigos estudaram o papel do VIC na avaliação das metástases do CCR, incluindo 289 pacientes (5,12). Os restantes 13 artigos respondem à questão do papel do VIC na prevenção da deiscência anastomótica, onde são incluídos 52408 pacientes (7,9,11,13–22).

3. Carcinoma Colorretal

O CCR é a terceira neoplasia mais diagnosticada em todo o mundo. A sua incidência e mortalidade variam de acordo com a distribuição geográfica, correspondendo à terceira neoplasia mais frequente nos homens e segunda em mulheres. (23)

Em Portugal, o CCR foi o principal diagnóstico de neoplasia em 2018, com 10.270 (17,6%) casos registados. Portugal é o segundo país europeu com rácio bruto de novos casos mais elevado, ocupando a primeira posição no grupo dos países mais a sul da Europa. (24)

A cirurgia colorretal tem como principal objetivo a ressecção do segmento de cólon ou reto acometido pelo tumor, salvaguardando margens de segurança e livres de doença e a inclusão da cadeia de drenagem linfática, sendo o limite da linfadenectomia a emergência da vascularização regional. É também fundamental a avaliação intraoperatória para a presença de metástases, quer hepáticas quer peritoneais. A realização correta destes três passos no ato cirúrgico permite a análise do T, do N e do M da classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer* (25). O último passo da cirurgia oncológica é a reconstrução intestinal com a confecção de uma anastomose entre os segmentos intestinais livres. Esta anastomose tem risco de complicações associadas, nomeadamente estenoses, a hemorragia e a deiscência.

A sobrevida global aos 5 anos para o carcinoma colorretal não metastático está diretamente correlacionada com a classificação TNM, sendo de 95% para o estadió I, 76% para o estadió II e 64% para o estadió III (8).

4. Verde de Indocianina

O VIC é uma tricarbocianina que se liga às proteínas plasmáticas, principalmente às lipoproteínas, apresentando propriedades fluorescentes no espetro infravermelho (750–950 nm) (1). Diluído e injetado por via intravenosa é invisível a olho nu, não interferindo no campo cirúrgico com uma ótica de uso habitual. É eliminado rapidamente pelo fígado com baixa toxicidade. A sua aplicação tem sido comprovada em múltiplos estudos, sendo facilmente reproduzível e viável para a avaliação da perfusão em tempo real.

Para além das aplicabilidades já referidas, o VIC pode também ser uma alternativa para a marcação dos tumores, uma vez que pode persistir durante vários dias quando injetado no interior do tumor (26). Este aspeto é particularmente importante uma vez que por vezes existem discrepâncias na localização do tumor entre a avaliação endoscópica e os achados intraoperatórios, podendo resultar numa mudança da estratégia cirúrgica

originalmente planeada. Por outro lado, pode auxiliar o cirurgião na avaliação das margens de resseção livres de doença.

O uso do VIC intraoperatoriamente continua em progressão à medida que mais sistemas de laparoscopia ou robótica são desenvolvidos e disponibilizados.

5. Aplicabilidade do verde de indocianina na Cirurgia Colorretal

5.1. Avaliação do gânglio sentinela e mapeamento linfático

O CCR apresenta um prognóstico favorável para os estádios I e II, no entanto, cerca de 30% dos pacientes apresentarão uma recidiva da doença sistémica (8). O CCR quando invade a submucosa apresenta um elevado risco de metastização ganglionar associada. Assim, uma linfadenectomia radical é obrigatória para se atingir uma qualidade cirúrgica oncológica, uma vez que a alta taxa de recidiva está relacionada ao subestadiamento de metástases ganglionares não detetadas (8).

O gânglio sentinela (GS) foi definido pela primeira vez em 1960 por Gould (27) como o primeiro gânglio a receber a drenagem linfática tumoral.

No CCR a linfadenectomia é realizada de forma sistemática. A aplicação do conceito do GS surge no sentido de aumentar a precisão do estadiamento. Libérale *et al* (8), ao estudarem a deteção do GS em pacientes com CCR primário concluíram que a técnica é promissora, no entanto é necessário a definição de protocolos e indicação para o seu uso abranger um maior número de pacientes.

Por sua vez, Emile *et al.*(6) teve como objetivo na sua revisão a determinação da sensibilidade e especificidade do VIC na deteção do GS, verificando que a sensibilidade e especificidade para a deteção do GS no CCR foi de 71% e 84,6% respetivamente. Concluíram que é uma técnica promissora.

Villegas-Tovar *et al.*(10), efetuaram a sua revisão com o objetivo de avaliação do desempenho global do VIC no mapeamento do GS e da árvore linfática em pacientes com CCR. Nos estudos incluídos foi verificada uma sensibilidade de deteção de 91%, estando relacionada à abordagem cirúrgica laparoscópica, tendo essa mesma abordagem apresentado a melhor acuidade na deteção do GS pelo VIC. Quando analisaram o mapeamento da árvore linfática, chegaram à conclusão de que a acuidade era muito baixa. Ainda é necessária a definição de protocolos e uniformização da técnica a utilizar. Apesar dos resultados serem heterogéneos, a aplicação do VIC na deteção do GS e no mapeamento ganglionar é promissora pois auxiliam o cirurgião a identificar os gânglios linfáticos metastáticos, aumentando a probabilidade de serem excisados os 12 gânglios linfáticos necessários para a avaliação do estádio patológico do CCR, e a sua posterior análise para o adequado planeamento adjuvante (28).

5.2. Avaliação das metástases do carcinoma colorretal

Uma das aplicações referidas na literatura para o VIC é a detecção de nódulos hepáticos e metástases peritoneais em pacientes com CCR.

Neste contexto Liberale *et al* (5), com o objetivo de definir a importância do VIC na detecção tumoral nos diferentes campos da doença colorretal metastática, realizou uma revisão sistemática onde constatou que o VIC é claramente suportado como um método intraoperatório que permite a detecção de metástases hepáticas superficiais. Na identificação de metástases hepáticas do CCR, relataram uma taxa de sensibilidade compreendida entre 69 e 100%, apresentando uma mediana de 96%. Na detecção de metástases peritoneais constatou que os estudos são mais escassos, no entanto com dados muito encorajadores. Assim, concluíram que o VIC é uma técnica de imagem promissora na detecção de pequenos gânglios linfáticos metastáticos, metástases hepáticas e peritoneais que permitem um melhor estadiamento e uma ressecção cirúrgica mais adequada para um potencial benefício prognóstico.

Por sua vez, Baiocchi *et al* (12), estudaram o papel do VIC na detecção intraoperatória de carcinomatose peritoneal. Através de uma revisão sistemática verificaram que os tumores incluídos no estudo foram carcinoma colorretal, hepatocelular, ovárico e do endométrio. Ao analisarem a sensibilidade e a especificidade na detecção de metastização, obtiveram resultados promissores, e verificaram que estes resultados levaram a uma mudança de estratégia cirúrgica em cerca de um quarto dos doentes. Concluíram que o VIC é uma ferramenta intraoperatória promissora para detecção e caracterização de nódulos peritoneais em pacientes com doença colorretal, hepatocelular e ovárica. No entanto mais estudos prospectivos são necessários para avaliar o seu real valor diagnóstico nestes e noutros carcinomas com disseminação frequente para o peritoneu.

5.3. Prevenção da deiscência da anastomose

A deiscência anastomótica é uma das complicações mais fatais associadas ao tratamento cirúrgico do CCR, e está descrita uma incidência entre 2,7% a 11,9%. Esta complicação é responsável pela mortalidade precoce, aumento do tempo de internamento, elevação dos custos e redução da sobrevida global. Vários fatores foram associados ao seu desenvolvimento, nomeadamente a idade, o sexo masculino, o índice de massa corporal (IMC), a quimiorradioterapia neoadjuvante, a localização e o tamanho do tumor. Existem, também alguns fatores associados à técnica cirúrgica e que podem ser evitáveis, nomeadamente, a tensão e a má perfusão anastomótica. A perfusão vascular foi definida como o principal fator de risco para a deiscência anastomótica. No sentido de diminuir

ou mesmo evitar esta complicação é necessário avaliar a cor, a pulsação e a hemorragia ativa das artérias marginais. Contudo, estes métodos são subjetivos ou ineficientes. Nos últimos anos, a aplicação do VIC tem-se mostrado muito promissora na avaliação da perfusão vascular da anastomose. No entanto, a aplicação do VIC para a avaliação da perfusão anastomótica e o seu papel na redução da taxa de deiscência permanece ainda por esclarecer.

Avaliam-se alguns dos artigos incluídos nesta revisão (9,11–17,21):

Segundo Li *et al* (17), a utilização do VIC é uma técnica que permite auxiliar os cirurgiões a avaliar a perfusão sanguínea a nível da anastomose intestinal. Foram incluídos um total de 2593 pacientes (1121 no grupo de avaliação do VIC e 1472 no grupo controlo). Verificaram que tanto a taxa de deiscência como a taxa de complicações foi menor no grupo em que utilizou o VIC. Concluíram que a aplicação do VIC reduziu a taxa de deiscência anastomótica colorretal em pacientes com neoplasia do reto.

Shen *et al* (15) avaliaram a aplicação do VIC em pacientes submetidos a ressecção anterior baixa por carcinoma do reto. Chegaram à conclusão de que o uso intraoperatório do VIC está associado a uma menor incidência de deiscência anastomótica após o procedimento investigado. O benefício do VIC pode ser a identificação precoce de pacientes com alto risco de deiscência anastomótica.

Segundo Safiejko *et al* (21), apesar dos avanços tecnológicos e da melhoria da técnica cirúrgica, a incidência de deiscência anastomótica na cirurgia de CCR varia entre 4 a 19%. Os autores avaliaram a aplicação do VIC na sua eficácia e segurança na cirurgia colorretal, verificando uma menor incidência de deiscência anastomótica nos casos em que se usou o VIC. Existem várias vantagens a considerar, nomeadamente a segurança, simplicidade e uma curva de aprendizagem pequena. Concluíram que a aplicação do VIC é uma ferramenta que permite a diminuição da taxa de complicações após cirurgia colorretal.

Shen *et al* (9) avaliaram a utilização do VIC na diminuição da taxa de deiscência anastomótica e concluíram que nos pacientes em que foi avaliada a perfusão vascular pelo VIC ocorreram menores taxas de deiscência anastomótica.

Chan *et al* (11) avaliaram a eficácia do VIC na diminuição da incidência da deiscência anastomótica. Concluíram que existia uma associação entre a utilização do VIC e uma diminuição da incidência de deiscência anastomótica.

Por sua vez, Liu *et al* (16) avaliaram também o papel do VIC na prevenção da deiscência anastomótica, concluindo também que a sua utilização reduziu o risco de deiscência anastomótica, re-intervenção e complicações gerais em pacientes submetidos a cirurgia por CCR.

6. Discussão

6.1. Avaliação do gânglio sentinela e mapeamento linfático

O CCR quando invade a submucosa apresenta um elevado risco de metastização ganglionar associada. Assim, uma linfadenectomia radical é obrigatória para se atingir uma superior qualidade cirúrgica oncológica. A análise dos resultados dos estudos verificou que a visualização da árvore linfática com o recurso ao VIC provocou uma mudança da extensão da linfadenectomia em cerca de um quarto dos pacientes. Outra importante aplicação possível do VIC será nas hemicolectomias direitas associadas a linfadenectomia D3 onde se realiza a excisão total do mesocólon, permitindo uma disseção ganglionar mais radical, aumentando assim a probabilidade de serem retirados os 12 gânglios linfáticos necessários para a avaliação do estadió patológico do CCR (24). Todos os 3 artigos utilizados nesta revisão bibliográfica relativos a esta temática concluíram que a utilização da imagem de fluorescência da VIC está associada a uma elevada percentagem de deteção de GS de 90.2.5 %, 94.5% e 95%. No entanto, a taxa de sensibilidade não foi unanimemente elevada pois um dos artigos relatou uma percentagem mediana de 45% para o cancro do colon e de 43.45% de percentagem mediana para o cancro do reto.

6.2. Avaliação das metástases do carcinoma colorretal

A deteção da presença de envolvimento peritoneal numa fase inicial do CCR pode melhorar os resultados oncológicos, quer personalizando a terapêutica quer aumentando as possibilidades de tratamentos cirúrgicos (13). Portanto, a deteção intraoperatória de metástases peritoneais, mesmo as que não são visualizadas a olho nu, é uma excelente ferramenta não só para o diagnóstico, mas também para o tratamento em doentes submetidos a citorredução e quimioterapia hipertérmica intraperitoneal. No que diz respeito às metástases hepáticas do CCR, a sua gestão e tratamento continuam a representar um desafio no CCR devido ao facto de, apesar da resseção de toda a doença visível, cerca de um terço destes pacientes desenvolverá uma nova recidiva hepática e dois terços desenvolverão recidivas hepáticas e extra-hepáticas. Uma possível explicação para este facto é a presença de lesões que não são detetáveis pelas atuais técnicas imagiológicas, o que leva a subestimar a presença de doença tumoral na altura da cirurgia. Por isso, a utilização de técnicas de imagiologia pré-operatórias e intra-operatórias como a fluorescência por VIC é de extrema importância. Ambos os artigos utilizados nesta revisão para o estudo da avaliação das metástases do CCR demonstraram

resultados animadores nesse sentido, apresentando uma taxa de sensibilidade de 96% para as metástases hepáticas e uma taxa de sensibilidade de 87,5% e especificidade de 75%. No entanto, mais estudos são necessários para comprovar os resultados obtidos.

6.3. Prevenção da deiscência da anastomose

Relativamente à complicação mais temida da cirurgia colorretal, a deiscência anastomótica, os vários autores relatam uma incidência entre 1 a 3% para as anastomoses ileocólicas e até 10 a 20% para as anastomoses colorretais baixas. (2)

O diagnóstico da deiscência anastomótica é fundamentalmente clínico baseando-se em diversos aspetos: febre recorrente e dor abdominal persistente ou elevação dos parâmetros inflamatórios pós-operatórios, observação de material fecaloide ou pús pela drenagem abdominal ou na incisão cirúrgica, comprovação imagiológica na realização de exames endoscópicos ou na exploração cirúrgica.

Apesar do número elevado de estudos que avaliam o papel do VIC na prevenção e redução da deiscência anastomótica, verifica-se que o seu uso não é realizado de forma rotineira, principalmente nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) onde não existe um protocolo de atuação definido de forma nacional. Todos os artigos referem ser necessário que a técnica, descrita como segura, simples e com uma pequena curva de aprendizagem, seja aplicada na grande maioria dos pacientes submetidos a cirurgia colorretal, principalmente naqueles que irão ser submetidos a anastomose baixa.

Desta reflexão podem resultar algumas questões:

1. O custo para a aplicação da técnica de imagem por fluorescência de verde de indocianina é assim tão proibitiva que ultrapassa os custos associados à deiscência anastomótica?
2. A falta de investimento no SNS pode explicar porque é que a técnica não é rotineiramente aplicada?
3. Os cirurgiões não terão interesse na aplicação de uma técnica, segura e simples, com resultados promissores na prevenção da deiscência anastomótica?
4. A falta de protocolos nacionais de aplicação do VIC pode justificar a baixa aplicação da técnica?

6.4. Limitações

Ao longo da elaboração desta revisão bibliográfica, algumas limitações tornaram-se evidentes, nomeadamente o número reduzido de artigos incluídos, a heterogeneidade das populações em estudo, e a diferenças das doses aplicadas.

Mais estudos deverão ser realizados, principalmente prospetivos e multicêntricos, fomentando-se a realização de estudos de carácter nacional.

7. Conclusão

Através desta revisão bibliográfica concluiu-se que a imagem de fluorescência pelo verde de indocianina é uma técnica cirúrgica segura, útil e que a sua utilização estava associada a uma menor taxa de deiscência anastomótica após a ressecção colorretal e a uma elevada sensibilidade na identificação de gânglios linfáticos e na identificação de metástases de carcinoma colorretal.

Apesar dos resultados se demonstrarem promissores, mais investigação precisa de ser realizada de modo a conseguirmos validar o uso desta técnica na prática habitual da cirurgia colorretal.

Lista de Referências

1. Garoufalia Z, Wexner SD. Indocyanine Green Fluorescence Guided Surgery in Colorectal Surgery. *J Clin Med.* 2023 Jan 7;12(2):494.
2. Alius C, Tudor C, Badiu CD, Dascalu AM, Smarandache CG, Sabau AD, et al. Indocyanine green-enhanced colorectal surgery between being superfluous and being a game-changer. Vol. 10, *Diagnostics.* MDPI AG; 2020.
3. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. Vol. 14, *Cancers.* MDPI; 2022.
4. Zhao Y, Li B, Sun Y, Liu Q, Cao Q, Li T, et al. Risk Factors and Preventive Measures for Anastomotic Leak in Colorectal Cancer. Vol. 21, *Technology in Cancer Research and Treatment.* SAGE Publications Inc.; 2022.
5. Liberale G, Bourgeois P, Larsimont D, Moreau M, Donckier V, Ishizawa T. Indocyanine green fluorescence-guided surgery after IV injection in metastatic colorectal cancer: A systematic review. Vol. 43, *European Journal of Surgical Oncology.* W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 1656–67.
6. Emile SH, Elfeki H, Shalaby M, Sakr A, Sileri P, Laurberg S, et al. Sensitivity and specificity of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in detection of metastatic lymph nodes in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. Vol. 116, *Journal of Surgical Oncology.* John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 730–40.
7. Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. Vol. 22, *Techniques in Coloproctology.* Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2018. p. 15–23.
8. Liberale G, Bohlok A, Bormans A, Bouazza F, Galdon MG, El Nakadi I, et al. Indocyanine green fluorescence imaging for sentinel lymph node detection in colorectal cancer: A systematic review. Vol. 44, *European Journal of Surgical Oncology.* W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 1301–6.
9. Shen R, Zhang Y, Wang T. Indocyanine green fluorescence angiography and the incidence of anastomotic leak after colorectal resection for colorectal cancer: A meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(10):1228–34.
10. Villegas-Tovar E, Jimenez-Lillo J, Jimenez-Valerio V, Diaz-Giron-Gidi A, Faes-Petersen R, Otero-Piñeiro A, et al. Performance of Indocyanine green for sentinel lymph node mapping and lymph node metastasis in colorectal cancer: a diagnostic test accuracy meta-analysis. Vol. 34, *Surgical Endoscopy.* Springer; 2020. p. 1035–47.
11. Chan DKH, Lee SKF, Ang JJ. Indocyanine green fluorescence angiography decreases the risk of colorectal anastomotic leakage: Systematic review and meta-analysis. *Surgery (United States).* 2020 Dec 1;168(6):1128–37.
12. Baiocchi GL, Gheza F, Molfino S, Arru L, Vaira M, Giacomuzzi S. Indocyanine green fluorescence-guided intraoperative detection of peritoneal carcinomatosis: systematic review. Vol. 20, *BMC Surgery.* BioMed Central; 2020.
13. Arezzo A, Bonino MA, Ris F, Boni L, Cassinotti E, Foo DCC, et al. Intraoperative use of fluorescence with indocyanine green reduces anastomotic leak rates in rectal cancer surgery: an individual participant data analysis. Vol. 34, *Surgical Endoscopy.* Springer; 2020. p. 4281–90.
14. Song M, Liu J, Xia D, Yao H, Tian G, Chen X, et al. Assessment of intraoperative use of indocyanine green fluorescence imaging on the incidence of anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Vol. 25, *Techniques in Coloproctology.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 49–58.

15. Shen Y, Yang T, Yang J, Meng W, Wang Z. Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography to prevent anastomotic leak after low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. Vol. 90, *ANZ Journal of Surgery*. Blackwell Publishing; 2020. p. 2193–200.
16. Liu D, Liang L, Liu L, Zhu Z. Does intraoperative indocyanine green fluorescence angiography decrease the incidence of anastomotic leakage in colorectal surgery? A systematic review and meta-analysis. Vol. 36, *International Journal of Colorectal Disease*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 57–66.
17. Li Z, Zhou Y, Tian G, Liu Y, Jiang Y, Li X, et al. Meta-Analysis on the Efficacy of Indocyanine Green Fluorescence Angiography for Reduction of Anastomotic Leakage After Rectal Cancer Surgery. *American Surgeon*. 2021 Dec 1;87(12):1910–9.
18. Lin J, Zheng B, Lin S, Chen Z, Chen S. The efficacy of intraoperative ICG fluorescence angiography on anastomotic leak after resection for colorectal cancer: a meta-analysis. Vol. 36, *International Journal of Colorectal Disease*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 27–39.
19. Zhang W, Che X. Effect of indocyanine green fluorescence angiography on preventing anastomotic leakage after colorectal surgery: a meta-analysis. Vol. 51, *Surgery Today*. Springer; 2021. p. 1415–28.
20. Pang HY, Chen XL, Song XH, Galiullin D, Zhao LY, Liu K, et al. Indocyanine green fluorescence angiography prevents anastomotic leakage in rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jun 26];406(2):261–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33409585/>
21. Safiejko K, Tarkowski R, Kozłowski TP, Koselak M, Jachimiuk M, Tarasik A, et al. Safety and Efficacy of Indocyanine Green in Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of 11,047 Patients. Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
22. Emile SH, Khan SM, Wexner SD. Impact of change in the surgical plan based on indocyanine green fluorescence angiography on the rates of colorectal anastomotic leak: a systematic review and meta-analysis. Vol. 36, *Surgical Endoscopy*. Springer; 2022. p. 2245–57.
23. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. Vol. 23, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2017. p. 3632–42.
24. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Aug 15;149(4):778–89.
25. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 650 p.
26. Garcia Badaracco A, Ward E, Barback C, Yang J, Wang J, Huang CH, et al. Indocyanine green modified silica shells for colon tumor marking. *Appl Surf Sci*. 2020 Jan 1;499.
27. Gould EA, Philbin PH, Kerr HH. OBSERVATIONS ON A “SENTINEL NODE” IN CANCER OF THE PAROTID.
28. Son GM, Ahn HM, Lee IY, Ha GW. Multifunctional indocyanine green applications for fluorescence-guided laparoscopic colorectal surgery. Vol. 37, *Annals of Coloproctology*. Korean Society of Coloproctology; 2021. p. 133–40.