

EVOLUÇÃO DO HEMOGRAMA E PROTEÍNA C-REATIVA EM PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO OPERADOS POR GASTRECTOMIA TOTAL

Blood count and C-reactive protein evolution in gastric cancer patients with total gastrectomy surgery

Attila **CSENDES** J.², Andrea **MUÑOZ** Ch.¹, Ana María **BURGOS** L.²

Trabalho realizado no ¹Capacitating Medical Doctor, Department of Surgery, Universidad de Chile Clinical Hospital e ²Department of Surgery, Universidad de Chile Clinical Hospital, Santiago, Chile

DESCRITORES - Hemograma completo. CRP. Neoplasia gástrica. Câncer. Cirurgia. Gastrectomia total.

RESUMO - **Racional:** O hemograma completo (CBC) e a proteína C-reativa (PCR) são úteis para excluir parâmetros inflamatórios e complicações inflamatórias agudas pós-operatórias. **Objetivo:** Determinar mudanças nesses parâmetros em pacientes com câncer gástrico submetidos à gastrectomia total. **Métodos:** Estudo prospectivo com 36 pacientes com câncer gástrico submetidos todos à gastrectomia eletiva. No primeiro, terceiro e quinto dias pós-operatórios (PO), alterações do hemograma e as mudanças de PCR foram avaliadas. Os pacientes com complicações pós-operatórias foram excluídos. **Resultados:** Vinte e um (58%) eram homens e 15 (42%) mulheres. A média de idade era de 65 anos. Os leucócitos atingiram o pico no primeiro PO com média de 13.826 u/mm³, e decresceram para 8.266 u/mm³ no quinto. Os bastonetes atingiram o pico no primeiro PO com valor máximo de 1,48%. O nível máximo da PCR foi no 3º PO, com média de 144,64 mg/l±44,84. O hematócrito pré-operatório (HCT) foi de 35% e de 33,67% até o 5º PO. A hemoglobina não apresentou alterações. **Conclusões:** Houve aumento de leucócitos no 1º PO mas atingiram valores normais até o 5º PO. PCR atingiu o pico no 3º PO, mas não atingiu os valores normais até o quinto.

Correspondência:

Attila Csendes
Email: acsendes@hucuch.cl

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 13/05/2014
Aceito para publicação: 19/08/2014

HEADINGS - Complete blood count. CRP. Cancer neoplasm. Surgery. Total gastrectomy.

ABSTRACT - **Background:** The complete blood count (CBC) and C-reactive protein (CRP) are useful inflammatory parameters for ruling out acute postoperative inflammatory complications. **Aim:** To determine their changes in gastric cancer patients submitted to total gastrectomy. **Methods:** This is a prospective study, with 36 patients with gastric cancer who were submitted to elective total gastrectomy. On the first, third and fifth postoperative day (POD), blood count and CRP changes were assessed. Patients with postoperative complications were excluded. **Results:** Twenty-one (58%) were men and 15 (42%) women. The mean age was 65 years. The leukocytes peaked on the 1st POD with a mean of 13,826 u/mm³, and decreased to 8,266 u/mm³ by the 5th POD. The bacilliforms peaked on the 1st POD with a maximum value of 1.48%. CRP reached its maximum level on the 3rd POD with a mean of 144.64 mg/l±44.84. Preoperative hematocrit (HCT) was 35% and 33.67% by the 5th POD. Hemoglobin, showed similar values. **Conclusions:** Leukocytes increased during the 1st POD but reached normal values by the 5th POD. CRP peaked on the 3rd POD but did not reach normal values by the 5th POD.

INTRODUÇÃO

Proteína C-reativa (CRP) foi descrita pela primeira vez por Tillet e Francis em 1930 como uma proteína de fase aguda no soro de pacientes diagnosticados com pneumonia¹⁻². Com certos estímulos, macrófagos ativados produzem interleucina 6, o que induz a síntese hepática de PCR³⁻⁴. Ela é um bom parâmetro para avaliação pós-operatória, uma vez que apresenta forte aumento nos níveis plasmáticos imediatamente após a operação. Seus valores aumentam durante as primeiras seis horas após o dano tecidual, o pico durante o 2º ou 3º dia do pós-operatório (PO) e diminui progressivamente a partir deste momento para atingir valores normais nos primeiros 30 dias após a operação¹. Se não surgirem complicações, este parâmetro diminui rapidamente e, portanto, não só permite detecção da reação inflamatória, mas também permite a sua quantificação, o diagnóstico, bem como avaliar a sua evolução, sendo para isso bom método⁵.

O objetivo deste estudo foi determinar a evolução que ocorre na contagem sanguínea e os níveis plasmáticos de proteína C-reativa em pacientes diagnosticados com câncer gástrico submetidos à gastrectomia total eletiva no 1º, 3º e 5º PO e que não apresentaram complicações.

MÉTODOS

Pacientes

Este estudo prospectivo foi realizado no Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Universidade do Chile, entre janeiro de 2009 e abril de 2013, com 36 pacientes diagnosticados com câncer gástrico submetidos à gastrectomia total eletiva. Os pacientes com complicações pós-operatórias foram excluídos. O hemograma e PCR foram feitos antes da operação e novamente, no dia 1º, 3º e 5º PO.

Análises clínicas

Os leucócitos foram determinados usando a impedância e ABX Pentra 80 como método de análise de citometria de sangue, sendo 4.000 a 10.000 leucócitos por milímetro cúbico considerados como valores normais. Depois de obter o valor de células brancas do sangue, elas foram analisadas quanto à percentagem de cada tipo de célula. Os neutrófilos segmentados têm valores normais variam de 60% a 70%; bastonetes entre 0% a 3%.

A fim de determinar o nível de proteína C-reativa do soro, todas as amostras foram medidas utilizando o método de imunoenensaio de enzima com um sistema químico 5.1 FS VITROS®, com valores normais variando de 0 a 10 mg/l.

Técnica cirúrgica

Todos os pacientes foram submetidos à gastrectomia total com remoção completa do estômago, incluindo um segmento do esôfago abdominal e 2 cm do duodeno, associada também com maior e menor omentectomia D2 e dissecação de linfonodos. A reconstrução esophagojejunal foi realizada com alça de 70 cm em Y-de-Roux usando grampeador circular de 25 mm (Covidien, EUA). A anastomose intestinal na base alça de Roux foi realizada com sutura manual⁶.

Estatística

A análise estatística foi feita usando o programa Excel Microsoft e Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19, considerando-se $p < 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

Dentre os 36 pacientes diagnosticados com câncer gástrico submetidos à gastrectomia total, e que não apresentaram complicações pós-operatórias, 21 (58%) eram homens e 15 (42%) mulheres. A idade média foi de $65 \pm 3,5$ anos (31-85). Hemograma e PCR foram realizadas no 1º, 3º e 5º PO, considerando-se os valores pré-operatórios (Tabela 1).

TABELA 1 - Parâmetros inflamatórios antes e após a gastrectomia total

	PRÉ-OPERATÓRIO	PÓS-OPERATÓRIO		
		Primeiro dia	Terceiro dia	Quinto dia
Leucócitos (u / mm ³)	8,344.12	13,826.88	10,006.67	8,266.88
NEUTRÓFILOS (%)	70.59	81.03	76.21	70.55
PCR (mg / l)	10.5	95.7	144.64	103.54

A contagem leucocitária atingiu o pico no primeiro PO com média de $13.826 \text{ u/mm}^3 \pm 4667,82 \text{ u/mm}^3$, apresentando diferença significativa ($p < 0,01$) com os valores de leucócitos pré-operatórios. Cinco dias após a operação, a contagem de glóbulos brancos foi semelhante ao pré-operatório ($p > 0,8$). A Figura 1 mostra a evolução das células brancas do sangue. Os bastonetes atingiram o pico no 1º dia, com valor máximo de 1,48%. Ao analisar os neutrófilos, não foi observada diferença significativa quando comparado com o período de cinco

dias após a operação (Figura 2). O hematócrito foi de 35% no pré-operatório, e no 5º PO 33,67% ($p > 0,5$). Valores de hemoglobina foram similares persistindo durante o período de cinco dias.

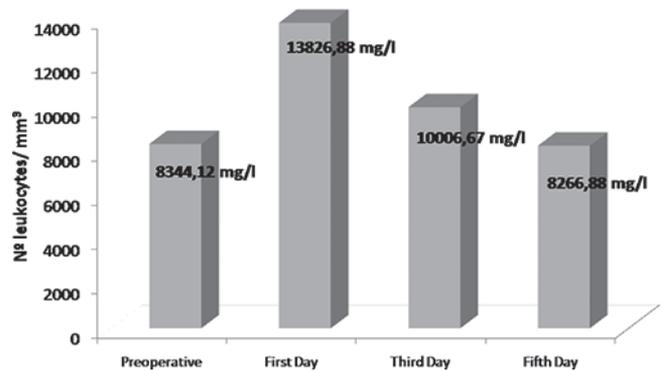


FIGURA 1 - Evolução dos valores de leucócitos em diferentes períodos pós-operatórios

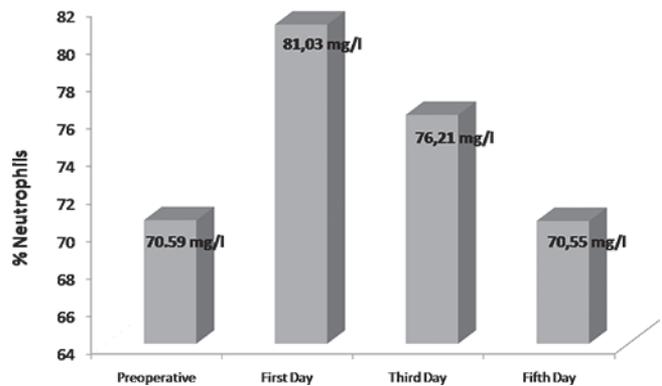


FIGURA 2 - Evolução dos valores de neutrófilos em diferentes períodos pós-operatórios

A CPR aumentou significativamente no 1º PO ($p < 0,001$) e atingiu o pico no 3º PO com média de $144,64 \text{ mg/l} \pm 44,84$, significativamente mais do que os outros dias ($p < 0,001$). Até o 5º dia após a operação, os valores da PCR foram similares ao 1º PO, mas ainda não foram normais. A Figura 3 mostra a evolução da PCR durante a fase pós-operatória.

Nenhum dos pacientes apresentou complicações durante ou após a operação.

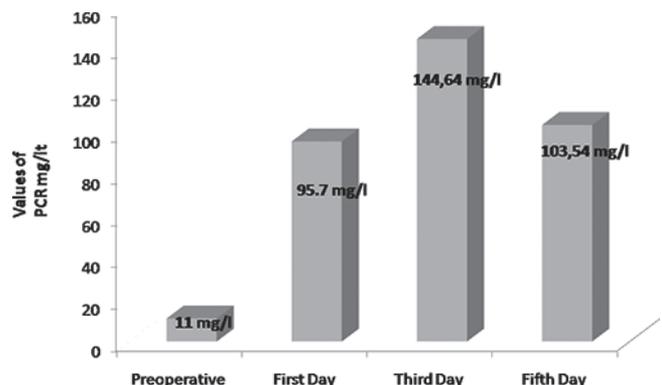


FIGURA 3 - Evolução dos valores de proteína C-reativa em diferentes períodos pós-operatórios

DISCUSSÃO

No Chile, o câncer gástrico é a principal causa de morte por tumores malignos em ambos os sexos, e a segunda maior

causa de morte em uma escala global. Chile tem uma das maiores taxas de câncer gástrico, juntamente com o Japão, Costa Rica e Singapura⁷. O câncer gástrico geralmente corresponde ao adenocarcinoma e encontra-se predominantemente no sexo masculino, com uma relação masculino/feminino de 2,6:1. As faixas etárias mais atingidas são as pessoas em seus 70 ou 80 anos, com média de 65 anos⁷. Gastrectomia total é o método mais utilizado para o tratamento de câncer gástrico com mortalidade operatória de 2,1%⁶. É geralmente realizada por lesões localizadas no terço proximal ou parte do médio do estômago e para os tumores do tipo difuso de Lauren, enquanto a gastrectomia subtotal distal (com ressecção dos linfonodos adjacentes) parece ser suficiente para lesões distais (dois terços inferiores) do estômago. Esta operação oferece taxa de sobrevida mais promissora a longo prazo para pacientes com câncer gástrico localizada e ainda mais quando combinado com a quimioterapia, ou quimiorradioterapia perioperatória ou adjuvante^{6, 8, 9}.

No presente estudo, os resultados sugerem que a gastrectomia total é seguida por um processo inflamatório fisiológico devido ao estresse cirúrgico, o que pode ser visto em células brancas do sangue e os valores de proteína C-reativa. Concentrações polimorfonucleares aumentaram imediatamente após a operação, com pico no 1º PO, e então começaram a diminuir gradualmente. Outro estudo realizado por estes autores, em pacientes obesos mórbidos submetidos a bypass gástrico demonstrou variação semelhante nestes parâmetros¹. Resultados semelhantes foram observados em outros estudos^{3, 10, 11}.

A CPR apresenta aumento na concentração que culmina no 3º dia e depois diminui pelo quinto. Em um estudo japonês, 20 pacientes com câncer gástrico avançado submetidos à gastrectomia total e ampla linfadenectomia, teve a concentração PCR monitorada após a operação. Não foi observado aumento significativo com o pico ocorrendo no 3º PO depois gradualmente decresceu¹⁰. No entanto, os pacientes com câncer são conhecidos por terem maiores concentrações de PCR quando comparados aos indivíduos saudáveis ou em pacientes que sofrem de doença benigna⁴. O crescimento do tumor pode causar crescimento inflamatório peritumoral e, assim, aumentar PCR^{3,5,7}. Além disso, ela pode ser um indicador da resposta imunológica ao tumor⁴.

Tem sido bem documentado que as doenças crônicas, como câncer gástrico está associado a estado inflamatório permanente e constante, que pode ser corroborado pelo aumento de outros marcadores inflamatórios, como a interleucina 6, e o factor de necrose tumoral¹². Após operações complexas, os valores aumentam com pico após dois ou três dias, seguido de diminuição acentuada. Aumento nos valores da PCR no 2º e 3º PO após grande operação ortopédica também foi demonstrado; no entanto, aumento adicional ao longo de período de uma ou duas semanas, sugere a presença de complicação grave¹³. Em outro estudo referindo-se a pacientes que sofriam de complicações depois de serem submetidos à operações com características semelhantes, foi observado aumento no PCR 106 horas após o procedimento, com média de mais de 100 mg/l, comparável a paciente com sepsis¹⁴. Em um recente artigo o comportamento PCR foi avaliado em 100 pacientes submetidos à operação ortopédica eletiva. Orrego et al. descreveram um pico significativo de 2 ou 3 dias após a operação, com valores normais obtidos com

aproximadamente 30 dias².

Neste estudo, esses valores foram medidos somente até cinco dias após a operação, pois o paciente geralmente tinha alta hospitalar no 7º PO.

CONCLUSÃO

É importante compreender precisamente o comportamento destes parâmetros inflamatórios (hemograma e PCR), que são induzidos por operação eletiva e complexa e esperados como "normal" no decurso da evolução no pós-operatório; monitorizados como rotina, podem demonstrar resposta anormal e prematuramente detectar complicações ou infecções em andamento.

REFERÊNCIAS

1. Csendes A, Burgos AM, Roizblatt D, Garay C, Bezama P, Inflammatory Response Measured By Body Temperature, C-Reactive Protein and White Blood Cell Count 1, 3, and 5 Days After Laparotomic or Laparoscopic Gastric Bypass Surgery. *OBES SURG* 2009; 19:890-893
2. Orrego M, Perez M, Perez M, Jorge C, Mardones R, Valores plasmáticos de proteína C reactiva (PCR) en cirugía ortopédica electiva, *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1341-1348
3. Kim D, Yong Oh S, Chan H, Lee S, Kwon K, Kim B, et al, Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer, *BMC Cancer* 2009; 9:155: 1-9
4. Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor A, A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer, *Epidemiol Community Health* 2007; 61:824-832.
5. Cánovas N, Vera M, Candia R, Astroza G, Baksai K, Messenger K, Proteína C reactiva como predictor de complicaciones postoperatorias en apendicitis aguda *Rev. Chilena de Cirugía*. 2003; 55-6, 628-630
6. Csendes A, Braghetto I, Díaz J, Castillo J, Rojas J, Cortés S, Morbilidad y mortalidad operatoria de la gastrectomía subtotal y total por cáncer gástrico 2004 a 2010. Parte I de un estudio prospectivo, *Rev. Chilena de Cirugía*, 2011; 63: 585-590
7. Ministerio de salud. Guía clínica Cáncer Gástrico. Santiago: Minsal, 2010.
8. Crumley A, McMillan D, McKernan M, Going J, Shearer C, Stuart R, An elevated C-reactive protein concentration, prior to surgery, predicts poor cancer-specific survival in patients undergoing resection for gastro-oesophageal cancer, *British Journal of Cancer* 2006; 94:1568 – 1571
9. Torregroza M, Guarnizo C, Enfoque terapéutico del cáncer gástrico. Revisión de la literatura, *Rev Colomb CanCeRol* 2011; 15: 30-39
10. Shito M, Ueda M, Wakabayashi G, Endo M, Kitajima M. Pathophysiological response of cytokines and vasoactive agents in patients undergoing total gastrectomy. *Eur J Surg* 1998; 164: 115-118
11. Okafor B, Maclellan G, Postoperative changes of erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C- reactive protein levels after hip surgery, *Acta orthopédica Belgica* 1998; 64-1: 52-56
12. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H, Monden M, et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111: 201-209.
13. Niskanen R, Korkkala O, Pammo H, Serum C-Reactive Protein levels after total hip and knee arthroplasty, *J Bone Joint Surg* 1996; 78-B:431-3.
14. Kraggsbjerg P, Holmberg H, Vikerfors T, Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg*. 1995; 161:17-22.