



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SALVADOR MARIA MORA MORAES DA ROCHA MASSADA

***Proteína C Reativa como preditor de alta hospitalar em
doentes sujeitos ao programa Enhanced Recovery After
Surgery (ERAS) após cirurgia colorretal***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:
DR. MANUEL FERNANDES LOURENÇO E GONZALEZ ROSETE
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME LOPES RODRIGUES TRALHÃO

ABRIL/2024

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**Proteína C Reativa como preditor de alta hospitalar em doentes sujeitos ao programa
Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) após cirurgia colorretal**

Autor: Salvador Maria Mora Moraes da Rocha Massada

Orientador: Dr. Manuel Fernandes Lourenço e Gonzalez Rosete 1,2

Co-Orientador: Professor Doutor José Guilherme Lopes Rodrigues Tralhão 1,2

- 1- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra – Pólo III – Ciências da saúde,
Azinhaga de Santa Comba, Celas, Coimbra, Portugal
- 2- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: smmassada@gmail.com

Índice

Índice	1
Índice de Tabelas	2
Índice de Figuras	3
Lista de Acrónimos	4
Resumo	5
Abstract	6
Introdução	7
Materiais e Métodos	9
Análise Estatística	9
Resultados	11
Discussão	18
Conclusão	22
Referências Bibliográficas	23

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Associação entre a deiscência anastomótica e as variáveis de caracterização presentes na base de dados.....	12
Tabela 2 - Associação entre a deiscência anastomótica e a PCR do 1º ao 5º dia, o tempo de internamento, a idade e o ratio PO1/PO2.	14
Tabela 3 - Medidas de validade para a PCR ao 2º dia para predição da presença de Deiscência de Anastomose.....	16
Tabela 4 - Matriz de confusão entre a deiscência anastomótica e o valor de corte escolhido para a PCR ao 2º dia.....	16
Tabela 5 - Medidas de validade para o ratio PO1/PO2 para predição da ausência de deiscência anastomótica.	17

Índice de Figuras

Figura 1 - Curva ROC para presença de deiscência anastomótica no PO2: AUC=0.702 [0.608-0.796]	16
Figura 2 - Curva ROC para ausência de deiscência anastomótica no ratio PO1/PO2: AUC=0.655 [0.557-0.753]	17

Lista de Acrónimos

AUC - *Area Under the Curve*

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DA - Deiscência da Anastomose

ERAS - *Enhanced Recovery After Surgery*

IQR - Intervalo Interquartil

PCR - Proteína C Reativa

PO1 - 1º dia de pós-operatório

PO2 - 2º dia de pós operatório

VPN - Valor Preditivo Negativo

VPP - Valor Preditivo Positivo

Resumo

Introdução: A deiscência de anastomose (DA) é a complicação mais temida após uma cirurgia colorretal com anastomose, aumentando significativamente a morbimortalidade tanto a curto como a longo prazo. Numa era onde programas como o *Enhanced Recovery After Surgery* permitem os doentes obter uma melhor recuperação e uma alta precoce, identificar complicações cirúrgicas para tratamento atempado revela ser um desafio. A proteína C reativa (PCR) tem mostrado ser um bom biomarcador inflamatório capaz de identificar DA antes de se manifestar clinicamente. Este estudo procurou identificar um *cut-off* no 2º dia de pós-operatório (PO2) e um *cut-off* do *ratio* entre o 1º e o 2º dia (PO1/PO2) que permita dar alta hospitalar ao doente mais cedo e com segurança.

Material e Métodos: Este estudo observacional retrospectivo analisou a PCR do 1º ao 5º dia de pós-operatório de 846 doentes submetidos a cirurgia colorretal eletiva com anastomose. A PCR no PO2 foi analisada sob uma análise ROC, sendo selecionado um *cut-off* onde foi maximizado o valor preditivo negativo e o índice de Youden. A mesma abordagem foi utilizada para o *ratio* entre o 1º e o 2º dia (PO1/PO2). A análise estatística foi efetuada com recurso ao SPSS®, versão 29, com nível de significância de $\alpha=5\%$.

Resultados: Neste estudo foram incluídos 846 doentes. A DA ocorreu em 4,6% dos doentes. No PO2 a *area under the curve* (AUC) foi de 0,702 (IC 95%, 0.608-0.796). Foi obtido um valor de *cut-off* no PO2 de 15,39 mg/dl com uma sensibilidade de 44%, uma especificidade de 84% e um valor preditivo negativo de 97%. O *ratio* PO1/PO2 apresentou uma AUC de 0.655 [IC 95%, 0.557-0.753]. O valor de corte escolhido para o *ratio* foi de 0,556 e apresentou uma sensibilidade de 51%, uma especificidade de 98% e um valor preditivo positivo de 98%.

Discussão e Conclusão: Neste estudo, o *cut-off* da PCR (modelado para a presença de DA) no PO2 apresenta uma especificidade e valor preditivo negativo elevado, permitindo uma alta hospitalar precoce segura. O *ratio* (modelado para a ausência de DA) apresentou uma elevada especificidade e um elevado valor preditivo positivo, mostrando ser um bom *rule-out test*. Aconselha-se a utilização de ambos os métodos na prática clínica.

Palavras-chave: Proteína C Reativa; Deiscência de anastomose; Colorretal; ERAS

Abstract

Introduction: Anastomotic leakage (AL) is the most feared complication following colorectal surgery with anastomosis, posing both short-term and long-term morbidity. In an era where programs like Enhanced Recovery After Surgery allows patients to achieve a better recovery and an early discharge, identifying positive cases for early treatment proves to be a challenge. C-reactive protein (CRP) has shown to be a good inflammatory biomarker capable of identifying AL before clinical manifestations. This study aimed to identify a cut-off value on the 2nd postoperative day (PO2) and a cut-off value for the ratio between the 1st and 2nd day that would allow for an earlier and safer patient discharge.

Materials and Methods: This retrospective observational study analyzed CRP levels from the 1st to the 5th postoperative day in 846 patients undergoing elective colorectal surgery with anastomosis. CRP on PO2 was analyzed using ROC analysis, selecting a cut-off value where the negative predictive value and Youden index were maximized. The same approach was used for the ratio between the 1st and 2nd day (PO1/PO2). Statistical analysis was performed using SPSS®, version 29, with a significance level of $\alpha=5\%$.

Results: In this study, 846 patients were included. AL occurred in 4,6% of patients. On PO2, the area under the curve (AUC) was 0.702 (95% CI, 0.608-0.796). A cut-off value of 15.39 mg/dl was determined at PO2 with a sensitivity of 44%, specificity of 84%, and negative predictive value of 97%. The PO1/PO2 ratio had an AUC of 0.655 (95% CI, 0.557-0.753). The chosen cut-off value for the ratio was 0.556, with a sensitivity of 51%, specificity of 98%, and positive predictive value of 98%.

Discussion and Conclusion: In this study, the CRP cut-off (modeled for the presence of AL) on PO2 showed high specificity and negative predictive value, allowing for safe early discharge. The ratio (modeled for the absence of AL) exhibited high specificity and a high positive predictive value, proving to be a good rule-out test. The use of both methods is recommended in clinical practice.

Keywords: C-Reactive Protein; Anastomotic leakage; Colorectal; ERAS

Introdução

Os programas *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) foram criados com o intuito de minimizar o stress cirúrgico, promover uma recuperação precoce de modo a melhorar a morbimortalidade e diminuir a taxa de complicações dos doentes após a intervenção. É um programa multidisciplinar que envolve cuidados pré-operatórios, intra-operatórios e pós-operatórios que pretendem otimizar o estado do doente. Foi verificado que, aplicando estes protocolos, o tempo de internamento e o custo de hospitalização diminuí, a taxa de complicações reduz substancialmente e a qualidade de vida do doente aumenta.¹⁻⁵

A deiscência de anastomoses (DA) é uma das complicações mais temidas da cirurgia colorretal. Apesar dos avanços de técnicas cirúrgicas e de programas que tentam minimizar as complicações pós-operatórias (como o programa ERAS), as DA continuam a ter uma elevada incidência que variam entre 1-30%.⁶ De entre todos os fatores de risco que podem contribuir para a DA os mais frequentes são doenças crónicas (e.g. diabetes mellitus ou doença renal crónica), sexo masculino, fumadores, obesidade, estado nutricional, terapêutica neoadjuvante ou o tipo de cirurgia realizada (e.g. cirurgias de emergência).⁷⁻⁹ Além de aumentar a morbimortalidade, aumenta o tempo de internamento e a utilização de recursos hospitalares^{7,8,10,11} e pode resultar num mau prognóstico a curto e a longo prazo, aumentando a possibilidade de recidiva após resseção de tumores colorretais.^{7,10,12,13}

A definição de DA foi primeiro proposta pelo *UK Surgical Infection Study Group*, mas a falta de definição consistente e amplamente aceite em todas as áreas da cirurgia gastrointestinal destacou a necessidade de uniformização. Um grupo internacional de especialistas em cirurgia gastrointestinal, *International Multispecialty Anastomotic Leak Global Improvement Exchange*, em 2015 concluiu que a melhor definição seria um “comprometimento da integridade no local da anastomose entre dois órgãos ocós, com comunicação entre os compartimentos intra e extraluminais”. Esta definição partiu de base da definição proposta pelo *International Study Group of Rectal Cancer*, mas estendida a todo o sistema gastrointestinal.^{7,14,15}

Uma deteção atempada de sinais típicos da DA (como dor abdominal, febre, leucocitose e drenagem purulenta ou fecalóide) leva a um diagnóstico e tratamento adequado e mais célere, com melhores resultados a curto e a longo prazo e reduzindo a morbimortalidade.⁷⁻⁹ A DA pode surgir desde uma forma aguda com sépsis e falência multiorgânica até uma forma mais insidiosa com íleus e com dificuldade na recuperação pós-operatória, ou pode mesmo apresentar-se de uma forma sub-clínica apenas detetável por exames de imagem.⁹ Não existe um consenso sobre

qual o melhor método de diagnóstico de uma DA, mas atualmente os métodos mais utilizados são a tomografia axial computadorizada, exames endoscópicos e análises de biomarcadores de isquemia e de inflamação. Contudo, muitas das vezes os sinais clínicos de peritonite, acima descritos, são suficientes para diagnosticar uma DA e iniciar o tratamento, e habitualmente esses sinais apenas costumam aparecer entre o 5º e o 10º dia de pós-operatório.^{6,7,9,11,15-17}

Os biomarcadores da inflamação têm sido cada vez mais estudados com o intuito de conseguir prever complicações infecciosas. Um biomarcador capaz de prever complicações antes do desenvolvimento de sinais e sintomas clínicos pode apresentar valor clínico significativo. A utilidade desse biomarcador é dupla: ele pode identificar doentes com alta probabilidade de complicações infecciosas para investigação adicional precoce (p.e. exames imagiológicos), ou pode identificar doentes com baixa probabilidade de complicações infecciosas. A Proteína C Reativa (PCR) é um dos marcadores bioquímicos de fase aguda que aumenta em resposta à inflamação sistémica causada pelo dano cirúrgico e tem revelado ser capaz de conseguir prever DA, mesmo em doentes sem sinais ou sintomas clínicos.^{8,10-13,18-22} É produzida quase exclusivamente no fígado em resposta à estimulação por citocinas pró-inflamatórias produzidas pela resposta inflamatória sistémica. Os níveis tendem a normalizar rapidamente em doentes sem complicação no período pós-operatório, devido à sua semi-vida plasmática curta de 19 horas.^{16,18} Tem sido reconhecida como um marcador biológico de valor na deteção de complicações infecciosas, devido à sua ampla disponibilidade, rápida obtenção e custo acessível.

Há uma considerável quantidade de estudos que evidenciam a eficácia da PCR como um biomarcador valioso na deteção precoce de DA^{3,8,10-13,16-19,23,24}, resultando na implementação de valores de referência em alguns hospitais para a alta dos pacientes, como foi feito no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Além disso, tem havido um aumento na pesquisa de outros métodos capazes de prever DA. A utilização de um *ratio* para monitorizar a evolução da PCR durante o internamento pode oferecer uma previsão mais precisa de DA, permitindo também que doentes com uma trajetória favorável tenham alta hospitalar mais cedo.^{13,23}

Posto isto, o principal objetivo deste trabalho é analisar os valores absolutos da PCR no 1º e 2º dia de pós-operatório (PO1 e PO2), bem como procurar um *cut-off* no PO2 que permita dar alta hospitalar ao doente mais cedo e com segurança. Além disto, pretende-se analisar o *ratio* da PCR entre o 1º e o 2º dia (PO1/PO2) e verificar se a utilização de um *ratio* será um melhor preditor de DA que um valor de *cut-off* absoluto.

Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo observacional longitudinal retrospectivo a partir de uma base de dados eletrônica com 998 doentes submetidos a cirurgia colorretal, no CHUC entre maio de 2019 e dezembro de 2023. Destes, apenas 846 foram selecionados para este estudo.

Os critérios de inclusão englobaram doentes incluídos no programa ERAS que tenham sido submetidos a intervenção cirúrgica eletiva ao cólon com anastomose intestinal. Foram excluídos os doentes não incluídos no programa ERAS, intervenções cirúrgicas de emergência, ausência de anastomose intestinal assim como doentes com uma infecção abdominal prévia ou ativa à cirurgia colorretal. No total, 152 doentes foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão.

Foram registados na base de dados informações relativamente ao doente incluindo: idade; sexo; índice de massa corporal, histórico de tabagismo e alcoolismo; diabetes, doenças cardiovasculares ou outras comorbilidades; valor do *Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality*; valor do *American Society of Anesthesiologists Physical Status*; diagnóstico e estadiamento; localização da doença; uso ou não de tratamento neoadjuvante; tipo e abordagem cirúrgica; valores analíticos antes e após a cirurgia; todas as complicações existentes.

Durante o período pós-operatório, os doentes foram submetidos a avaliações diárias pelo cirurgião responsável. Diariamente, foram registados a presença de febre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$), sinais ou sintomas gastrointestinais, incluindo trânsito intestinal, bem como o volume e aspeto da drenagem (se aplicável). Após a cirurgia, os níveis plasmáticos de PCR foram avaliados todas as manhãs até o ao dia de alta, inclusive. Os níveis de PCR (mg/dL) foram determinados no laboratório central do CHUC por meio de imunoturbidimetria utilizando o sistema Anlinity C - CRP Vario Reagent Kit. Todas as complicações ocorridas antes da alta hospitalar foram registadas e tratadas conforme.

Análise Estatística

As variáveis categóricas são descritas através de frequências absolutas e relativas, as variáveis contínuas são descritas através da mediana e do intervalo interquartil (IQR), em função da simetria da sua distribuição. Foram testadas hipóteses sobre a distribuição de variáveis contínuas com distribuição não normal, através da utilização dos testes não paramétricos de

Mann-Whitney. Para testar hipóteses sobre a independência de variáveis categóricas foram aplicados o teste de Qui-quadrado de independência.

Com o objetivo de prever a DA, avaliou-se a capacidade discriminativa da PCR no PO2 (presença de DA) selecionando valores de corte específicos após a realização de uma análise ROC. Para isso foi aplicada uma abordagem *rule-out* com o objetivo de obter um valor preditivo negativo (VPN) elevado e maximizar o índice de Youden. Avaliou-se também a capacidade discriminativa do *ratio* da PCR entre o 1º e o 2º dia (PO1/PO2, na ausência de DA), selecionando um valor de corte específico após a realização de uma análise ROC. Neste caso, com o objetivo de obter um valor preditivo positivo (VPP) elevado e maximizar o índice de Youden. Os valores obtidos foram então avaliados estimando a sensibilidade, a especificidade e os respectivos valores preditivos.

Em todos os testes de hipóteses foi considerado um nível de significância de $\alpha=5\%$. A análise foi efetuada utilizando o programa de análise estatística de dados SPSS® v.29.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

Resultados

Um total de 846 doentes foram incluídos na base de dados. A Tabela 1 mostra as características demográficas, comorbilidades, localização e técnicas cirúrgicas utilizadas dos doentes. A idade média foi de 65 ($\pm 14,5$) anos e 59,7% (n=505) dos doentes eram do sexo masculino. A maior parte dos doentes não fumava (n=744, 88,6%) e quase a totalidade não apresentava hábitos alcoólicos de relevo (n=818, 97,5%). A taxa de complicações pós-operatórias foi de 25,1% (n=217), incluindo 39 doentes (14,2%) com DA. Esta teve uma incidência de 4,6%. A localização mais comum da cirurgia foi no cólon ascendente (n=290, 35,6%), seguido do cólon sigmoide (n=260, 32%). A via de abordagem mais utilizada foi a laparoscopia com 71,7% (n=579). Um número reduzido de doentes apresentaram comorbilidades (cardiovascular, diabetes, patologia pulmonar ou imunossupressão recente), quer com ou sem doença. Não existem diferenças estatisticamente significativas em relação às comorbilidades ($p=0,965 - 0,871 - 0,864 - 0,786$, respetivamente).

A associação entre o grupo sem DA e com DA com os valores da PCR do 1º ao 5º dia, o tempo de internamento e a idade estão apresentados na Tabela 2.

A mediana do tempo de internamento do grupo sem doença foi de 4 (IQR 3 – 6) dias enquanto a mediana do grupo com DA foi de 16 (IQR 14 – 32) dias. A diferença do tempo de internamento entre os dois grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

No grupo sem DA a mediana da PCR no PO1 foi de 4,09 (IQR 2,34 – 6,92) mg/dL e no PO2 de 8,08 (IQR 4,65 – 12,80) mg/dL. No grupo com DA a mediana no PO1 foi de 4,30 (IQR 3,11 – 9,31) mg/dL e no PO2 a mediana aumentou para 13,84 (IQR 8,27 – 21,28) mg/dL. Apenas a diferença de valores da PCR no PO2 foi estatisticamente significativa ($p = 0,071$ no PO1 *versus* $p < 0,001$ no PO2). Quanto à evolução temporal nos restantes dias, no grupo sem DA verificou-se um aumento da mediana da PCR no 1º e 2º dia seguido de um *plateau* até ao 5º dia (6,89 – 8,10 – 8,40 mg/dL, $p < 0,001$). Já nos doentes com DA os valores aumentaram até ao 3º dia (19,06 mg/dL) mantendo-se com estes níveis elevados até ao 5º dia (18,24 – 19,55 mg/dL, $p < 0,001$).

O *ratio* apresentou uma mediana de 0,56 (IQR 0,37 – 0,75) e de 0,42 (IQR 0,26 – 0,52) sem DA e com DA, respetivamente ($p = 0,004$).

Tabela 1 - Associação entre a deiscência anastomótica e as variáveis de caracterização presentes na base de dados.

	Deiscência Anastomose						p-value ¹
	Não (n=807, 95.4%)		Sim (n=39, 4.6%)		Total		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Idade							0.914
0-25 anos	9	(1.1)	0	(.0)	9	(1.0)	
26-50 anos	112	(15.2)	4	(11.8)	116	(15.0)	
51-75 anos	423	(57.2)	23	(67.6)	446	(57.7)	
76-100 anos	196	(26.5)	7	(20.6)	203	(26.3)	
Sexo							0.214
Masculino	478	(58.6)	27	(69.3)	505	(59.7)	
Feminino	329	(40.4)	12	(30.7)	341	(40.3)	
Fumador							0.801
Não	709	(88.5)	35	(89.7)	744	(88.6)	
Sim	83	(10.3)	4	(10.3)	87	(10.4)	
Parou para cirurgia	9	(1.1)	0	(.0)	9	(1.0)	
Alcoolismo							0.488
Não	780	(97.5)	38	(97.4)	818	(97.5)	
Sim	8	(1.0)	1	(2.56)	9	(1.1)	
Parou para cirurgia	12	(1.5)	0	(.0)	12	(1.4)	
Comorbilidades cardiovasculares							0.965
Não	785	(97.4)	38	(97.4)	823	(97.4)	
Sim	21	(2.6)	1	(2.6)	22	(2.6)	
Diabetes							0.871
Não	610	(75.8)	30	(76.9)	640	(75.8)	
Sim	195	(24.2)	9	(23.1)	204	(24.2)	
Patologia pulmonar grave							0.864
Não	802	(99.4)	39	(100.0)	841	(99.4)	
Sim	5	(.6)	0	(.0)	5	(.6)	
Tratamento imunossupressor recente							0.786
Não	770	(95.7)	37	(94.9)	807	(95.7)	
Sim	34	(4.3)	2	(5.1)	36	(4.3)	

¹Teste qui-quadrado

Continuação da Tabela 1.

	Deiscência Anastomose						p-value ¹
	Não		Sim		Total		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Cirurgia abdominal prévia							
Não	376	(46.6)	14	(35.9)	390	(46.1)	
Sim	431	(53.4)	25	(64.1)	456	(53.9)	
Localização							0.013
Colon Ascendente	290	(35.9)	11	(28.2)	301	(35.6)	
Colon Transverso	8	(1.0)	3	(7.7)	11	(1.3)	
Colon Descendente	72	(8.9)	4	(10.3)	76	(9.0)	
Colon Sigmoide	260	(32.2)	11	(28.2)	271	(32.0)	
Intestino Delgado	145	(18.0)	9	(23.1)	154	(18.2)	
Colon	32	(4.0)	1	(2.5)	33	(3.9)	
Cirurgia							0.859
Colectomia Direita	294	(36.4)	14	(35.9)	308	(36.4)	
Colectomia Esquerda	64	(7.9)	3	(7.7)	67	(7.9)	
Sigmoidectomia	225	(27.9)	8	(20.5)	233	(27.5)	
Protocolectomia - colectomia total	15	(1.9)	1	(2.6)	16	(1.9)	
Encerramento ileostomia	135	(16.7)	9	(23.1)	144	(17.0)	
Laparotomia/laparoscopia exploradora	4	(.5)	0	(.0)	4	(.5)	
Encerramento colostomia	55	(6.8)	4	(10.2)	59	(7.0)	
Colectomia total/subtotal	15	(1.9)	0	(.0)	15	(1.8)	
Abordagem							0.285
Aberta	124	(15.4)	10	(25.6)	134	(15.8)	
Laparoscópica	579	(71.7)	23	(59.0)	602	(71.2)	
Estomia	100	(12.4)	6	(15.4)	106	(12.5)	
<i>Single Incision Laparoscopic Surgery</i>	4	(.5)	0	(.0)	4	(.5)	
Complicações Gerais							<0.001
Não	614	(76.8)	6	(16.2)	620	(74.1)	
Sim	186	(23.2)	31	(83.8)	217	(25.9)	
Re-admissão							<0.001
Não	689	(95.7)	26	(78.8)	715	(95.0)	
Sim	31	(4.3)	7	(21.2)	38	(5.0)	
Re-intervenção							<0.001
Não	688	(95.6)	4	(11.1)	692	(91.5)	
Sim	32	(4.4)	32	(88.9)	64	(8.5)	

¹Teste qui-quadrado

Tabela 2 - Associação entre a deiscência anastomótica e a PCR do 1º ao 5º dia, o tempo de internamento, a idade e o ratio PO1/PO2.

	Deiscência Anastomose			p-value ¹
	Não	Sim	Total	
PCR_P01				0.071
Média	5.09	6.12	5.13	
Desvio Padrão	3.82	3.84	3.83	
Percentil 25	2.34	3.11	2.37	
Mediana	4.09	4.30	4.11	
Percentil 75	6.92	9.31	6.97	
PCR_P02				<0.001
Média	9.48	15.43	9.75	
Desvio Padrão	6.47	9.39	6.74	
Percentil 25	4.65	8.27	4.73	
Mediana	8.03	13.84	8.15	
Percentil 75	12.80	21.28	13.31	
PCR_P03				<0.001
Média	10.74	19.44	11.19	
Desvio Padrão	41.17	10.19	40.20	
Percentil 25	3.93	11.03	4.06	
Mediana	6.89	19.06	7.31	
Percentil 75	12.21	27.01	13.03	
PCR_P04				<0.001
Média	10.23	19.77	11.05	
Desvio Padrão	8.18	12.44	9.01	
Percentile 25	4.12	9.38	4.29	
Mediana	8.10	18.24	8.99	
Percentile 75	13.22	27.44	14.95	
PCR_P05				<0.001
Média	10.66	20.59	11.96	
Desvio Padrão	8.43	9.42	9.17	
Percentil 25	3.90	13.80	4.65	
Mediana	8.40	19.55	9.27	
Percentil 75	14.29	26.83	16.28	

¹ Teste Mann Whitney

Continuação da Tabela 2.

	Deiscência Anastomose			p-value ¹
	Não	Sim	Total	
Tempo de Permanência				<0.001
Média	6	25	7	
Desvio Padrão	7	21	9	
Percentil 25	3	14	3	
Mediana	4	16	4	
Percentil 75	6	32	7	
Idade				0,851
Média	65	65	65	
Desvio Padrão	15	13	14	
Percentil 25	57	58	57	
Mediana	67	67	67	
Percentil 75	76	77	76	
Ratio PO1/PO2				0.004
Média	0.59	0.45	0.58	
Desvio Padrão	0.29	0.26	0.29	
Percentil 25	0.37	0.26	0.37	
Mediana	0.56	0.42	0.55	
Percentil 75	0.75	0.52	0.74	

¹ Teste Mann Whitney

Para obter um valor de *cut-off* os níveis de PCR no PO2 foram analisados utilizando uma curva ROC (Fig. 1). A análise da curva mostrou que a PCR no PO2 teve uma *Area Under the Curve* (AUC) de 0,702. Maximizando a sensibilidade com a especificidade, utilizando o índice de Youden (0,322), obtemos um valor de *cut-off* de 15,39 mg/dL para PO2 (Tabela 3). Este valor apresenta uma sensibilidade de 44%, especificidade de 84% e um VPN de 97% para o grupo com DA (Tabela 3 e Tabela 4). Não foi realizada nenhuma investigação aos valores de PCR no PO1 uma vez que não são estatisticamente significativos (p=0,071).

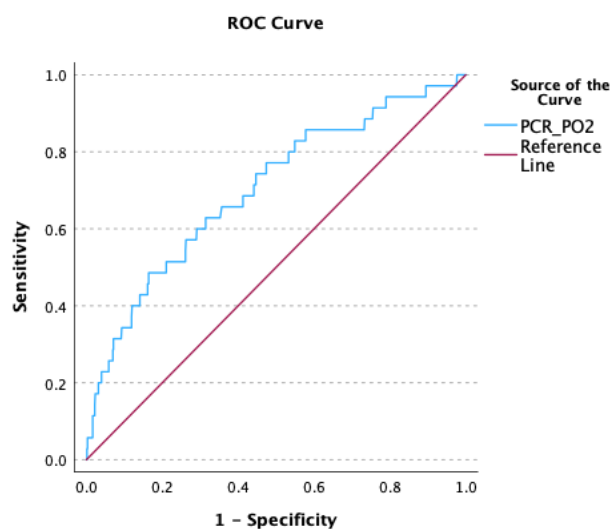


Figura 1 - Curva ROC para presença de deiscência anastomótica no PO2: AUC=0.702 [0.608-0.796]

Cutpoint	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index
15.22	44.12%	83.06%	11.06%	96.12%	0.316
15.24	44.12%	83.2%	11.14%	96.13%	0.318
15.25	44.12%	83.33%	11.23%	96.13%	0.319
15.31	44.12%	84.30%	11.32%	96.90%	0.320
15.39	44.12%	84.35%	11.53%	96,90%	0.322
15.42	41.18%	83.61%	10.76%	95.99%	0.293
15.49	41.18%	83.74%	10.85%	95.99%	0.295
15.5	41.18%	83.88%	10.94%	96%	0.296

Tabela 3 - Medidas de validade para a PCR ao 2º dia para predição da presença de Deiscência de Anastomose.

	PCR_P02_rec		Total
	<15,39	>=15,39	
Deiscência Anastomose			
Não	594	115	704
Sim	19	15	34
Total	613	130	743

Tabela 4 - Matriz de confusão entre a deiscência anastomótica e o valor de corte escolhido para a PCR ao 2º dia.

As medidas de validade para o *cut-off* escolhido são: sensibilidade 44% , especificidade 84%, VPP 11,5% e VPN 97%.

O mesmo método de estudo foi utilizado para analisar o melhor valor do *ratio*. A análise das curvas ROC para o *ratio* PO1/PO2 mostrou uma AUC de 0,655 (Fig. 2). Maximizando a sensibilidade e a especificidade, utilizando o índice de Youden (0,310), obtemos um *ratio* de 0,556 para o grupo sem DA (Tabela 5). Este valor apresenta uma sensibilidade de 51%, especificidade de 98% e um VPP de 98% para DA.

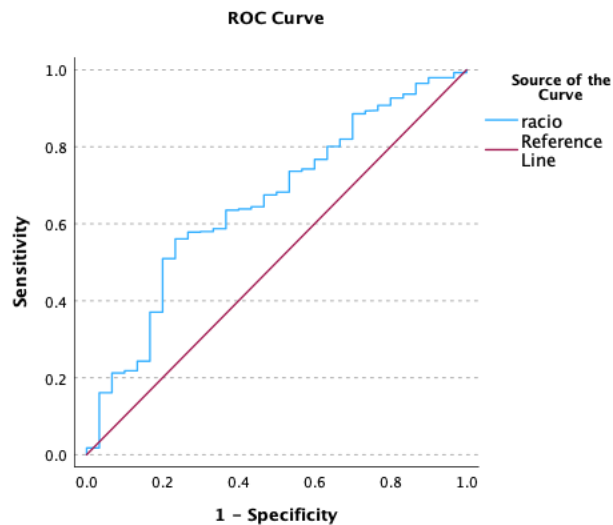


Figura 2 - Curva ROC para ausência de deiscência anastomótica no *ratio* PO1/PO2: AUC=0.655 [0.557-0.753]

Cutpoint	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index
0.537	53.15%	76.67%	98.11%	6.71%	0.298
0.549	51.68%	76.67%	98.06	6.52%	0.284
0.553	51.24%	98.04%	98.04%	6.46%	0.279
0.556	50.95%	98.31%	98.31%	6.69%	0.310
0.557	50.66%	80%	98.3%	6.65%	0.307
0.558	50.37%	80%	98.29%	6.61%	0.304
0.576	47.88%	80%	98.2%	6.32%	0.279

Tabela 5 - Medidas de validade para o *ratio* PO1/PO2 para predição da ausência de deiscência anastomótica.

Discussão

O objetivo deste estudo foi procurar um valor absoluto da PCR que permitisse o doente ter alta clínica de forma segura no PO2, prevenindo a complicação mais temida, a DA, em doentes incluídos no programa ERAS e submetidos a cirurgia colorretal eletiva com anastomose. Adicionalmente, foi também analisado a possibilidade de um *ratio* entre os valores da PCR no 1º e 2º dia (PO1/PO2) ser um melhor preditor de DA do que um valor absoluto da PCR.

O CHUC implementou o programa ERAS em 2019, tendo conseguido realizar até dezembro de 2023 mais de 1000 cirurgias com o programa. A introdução deste programa incentiva a alta precoce do doente, mas pode estar associado ao diagnóstico tardio de DA. A deteção precoce é crucial para o tratamento adequado, e o diagnóstico tardio está relacionado com uma maior taxa de complicações e consequentemente um aumento da mortalidade.^{11,16,17} Neste estudo, a prevalência de DA em doentes submetidos a cirurgia colorretal com anastomose foi de 4,6%, o que é considerada reduzida em comparação com outros estudos.

O principal esforço sempre foi minimizar as DA, explorando a possibilidade de empregar um biomarcador inflamatório como indicador de presença ou ausência de doença após cirurgias colorretais. Para que esse biomarcador seja considerado confiável na exclusão da presença de complicações, é necessário que ele demonstre um alto valor preditivo negativo (VPN), servindo como um teste de exclusão de doença.¹⁶ A PCR tem sido reconhecida como um marcador biológico valioso na deteção de complicações infecciosas devido à sua ampla disponibilidade, rapidez e custo acessível.

A clínica da DA manifesta-se na maioria dos doentes entre o 5º e 10º dia, mas na realidade os níveis da PCR aumentam significativamente muito antes disso. Estes níveis consideravelmente mais altos, detetados por alguns autores já no PO1 (e no PO2 neste estudo), em doentes que desenvolvem DA levantam questões sobre nossa visão atual da DA como um evento que ocorre antes do 5º dia.^{6,7,9,11,16,17} Portanto, tem-se procurado estabelecer um *cut-off* da PCR na tentativa de antecipar o início da clínica em casos de risco, para tratamento dirigido e atempado, e para descartar a ocorrência de DA e dar alta clínica mais precoce ao doente.

Contudo, ainda não há consenso sobre a abordagem adequada para a utilização dos valores da PCR na prática clínica. Já é conhecido que existe um aumento gradual da PCR no PO1 e PO2, seguido de uma diminuição gradual nos restantes dias na ausência de complicações. Já a persistência de PCR elevada a partir do 3º dia é um bom preditor de DA.^{11,16-18,24} Tal aconteceu neste estudo com valores persistentes mais elevados no grupo com DA e uma estabilização da PCR em níveis baixos no grupo sem DA. Singh et al., 2013 demonstraram que

os valores da PCR entre o 3º e 5º dia de pós-operatório têm um elevado VPN, sendo capazes de identificar os doentes com baixa probabilidade de desenvolver uma DA no pós-operatório.¹⁰ Já Yeung et al., 2021 demonstraram que os valores da PCR ao 3º dia de pós-operatório obtiveram uma sensibilidade e especificidade de 95% e entre o 4º e 7º dia obtiveram uma sensibilidade e especificidade de 100%, sendo estes os dias ideais para identificar doentes com alta probabilidade de DA e assim encaminhar para o seu diagnóstico e tratamento.¹² É importante que a PCR identifique a complicação antes de se manifestar clinicamente. Atualmente com a implementação de programas como o ERAS, muitos doentes já tiveram alta para o domicílio nesse momento. Embora a utilização da PCR possa ser válida depois do 5º dia, a ênfase está mais na deteção precoce. Não existe nenhuma utilidade na utilização da PCR ao 5º dia visto que não tem nenhum valor diagnóstico. A vantagem da medição desses biomarcadores diminui com o tempo, à medida que o impacto das DA estabelecidas se intensifica.

No que diz respeito ao *cut-off*, também ainda não existe um consenso estabelecido. Cada estudo determinou valores de *cut-off* distintos, os quais foram baseados na sensibilidade ou especificidade estabelecidas pelos mesmos.^{11,16,17} Facy et al., 2016 demonstraram que o *cut-off* ideal seria 10,0 mg/dL no 4º dia de pós-operatório, e caso o doente apresente um valor superior a este, deve-se atrasar a alta do doente por possível complicação.¹¹ Já Cousin et al., 2016 determinaram que um *cut-off* de 13,0 mg/dL em PO3 tinha um VPN de 96,7%, sugerindo que um doente com valores abaixo deste *cut-off* poderia ter alta com uma alta probabilidade de não vir a desenvolver uma DA.¹⁷

No CHUC implementaram estes *cut-offs* propostos para dar alta ao doente (3º e 4º dia de pós-operatório de 13,0 mg/dL¹⁷ e 10 mg/dL¹¹, respetivamente). Doentes com evolução clínica favorável e níveis abaixo dos *cut-offs* estabelecidos podem ter alta hospitalar com segurança no 3º ou 4º dia de pós-operatório. Apesar de já existir um valor seguro em uso, a redução da duração do internamento em um dia é vantajosa, não apenas para o doente, mas também para os recursos hospitalares. Consequentemente, neste trabalho foram analisados os valores da PCR no PO2 para tentar estabelecer um valor de *cut-off* válido e clinicamente seguro para uma alta ainda mais precoce.

Neste estudo, maximizando a sensibilidade (44%), a especificidade (84%) e o VPN (97%) foi estabelecido um *cut-off* no PO2 de 15,39 mg/dL (Tabela 3). Um *rule-out test* ideal deve apresentar uma sensibilidade e um VPN elevado, o que significa que quanto mais sensível for um teste, menor a probabilidade de um indivíduo com um resultado negativo ter a doença, aumentando assim o VPN. Nesta análise, o VPN elevado permite concluir que existe uma

probabilidade de 97% que um doente com uma PCR < 15,39 mg/dL não apresente DA, mas esta sensibilidade indica que este *cut-off* falha em identificar 56% das DA. Embora um VPN de 97% seja geralmente considerado alto, a baixa sensibilidade do *cut-off* pode comprometer sua utilidade como um *rule-out test* eficaz. Contudo, apesar de não ser possível identificar uma DA com valores acima do *cut-off*, estes resultados permitem dar alta hospitalar precoce com segurança a doentes que apresentem valores abaixo porque a probabilidade de virem a desenvolver uma DA é muito baixa. Adicionalmente, o *cut-off* demonstra uma especificidade considerável (84%), indicando que a maioria dos indivíduos que não apresentem DA terão um valor inferior ao *cut-off* estabelecido. Já os doentes com nível de PCR \geq 15,39 mg/dL no PO2 devem ter uma vigilância apertada para deteção precoce e tratamento de possíveis DA.

Um dos problemas em utilizar um *cut-off* na identificação de DA é o risco de dar alta a doentes que analiticamente aparentam estar saudáveis (neste caso PCR < 15,39 mg/dL), mas que depois desenvolvem uma DA (falsos negativos). Isso pode resultar num diagnóstico tardio e, conseqüentemente, tratamento numa fase avançada da doença, podendo ser letal. Neste estudo, esse valor estaria reduzido a 3% (n=19), mas para implementação num centro hospitalar passa a ser da responsabilidade de cada instituição determinar se este resultado apresenta um custo-benefício satisfatório ou não para implementar o *cut-off*. Outra limitação é que apenas 11,5% dos doentes com níveis acima de 15,39 mg/dL apresentam DA, indicando que os restantes 88,5% estão internados ou por outras complicações (e.g. íleus, infeção da ferida, tromboembolismo) ou mesmo sem nenhuma complicação. É necessário perceber se manter todos os doentes com níveis elevados de biomarcadores inflamatórios é economicamente viável, quando comparado com o fato de que "apenas" 11,5% deles realmente desenvolveram uma DA e um diagnóstico tardio de DA pode ser evitado em 97% dos casos. Manter um grande número de doentes internados, mesmo quando não necessitam de cuidados apertados, aumenta os gastos hospitalares, o que contradiz os esforços para os reduzir.

A utilização de um *ratio* para prever uma DA baseia-se na hipótese de que a evolução do valor da PCR entre dois dias consecutivos pode ser mais útil do que os valores isolados da PCR. Ainda não existem muitos estudos disponíveis que suportem esta alternativa. Apesar de não utilizarem um *ratio*, Stephensen et al., 2020 conduziram um estudo no qual constataram que um aumento no nível da PCR superior a 5 mg/dL entre dois dias de pós-operatório consecutivos poderia identificar uma DA com uma sensibilidade de 85%, e descartá-la caso a evolução não seguisse essa trajetória com um VPN de 99%.¹³ Já Zhang et al., 2022 concluíram que um *ratio* entre o 4º e o 2º dia superior a 1 (PO4/PO2 > 1) foi capaz de distinguir entre doentes com e sem DA, apresentando um VPN de 99,4%, sensibilidade de 92% e especificidade de 95,8%. Para o

ratio entre o primeiro e o segundo dia, os resultados não foram tão favoráveis quanto aqueles entre o quarto e o segundo dia, com um valor preditivo negativo de 95,1%, sensibilidade de 44% e especificidade de 67,3%.²⁴ Já Domínguez et al., 2017 demonstraram que um *ratio* entre os níveis séricos de PCR em PO3 e PO2 demonstrou ser capaz de prever a ocorrência de DA, superando a eficácia de um *cut-off* absoluto.²³

Neste estudo, maximizando os valores de sensibilidade e de especificidade, o *ratio* entre o 1º e o 2º dia de pós-operatório foi de 0,556. Demonstrou ter um VPP elevado (98%) com uma especificidade de 98% e uma sensibilidade de 51% para uma AUC de 0,655. Como nesta análise modelamos para a ausência da DA (em comparação com o *cut-off* que foi modelado para a presença de DA), é possível concluir que o *ratio* tem uma alta capacidade de identificar corretamente os verdadeiros positivos, com uma alta probabilidade de que os doentes com valores acima do *ratio* realmente não tenham a doença. Este *ratio*, ao contrário do *cut-off*, pode ser considerado um bom *rule-out test*.

Este estudo, contudo, apresentou algumas limitações. O número de eventos foi relativamente baixo, o que torna a interpretação dos resultados e a tentativa de arranjar um *cut-off* mais difícil e mais frágil, além de não considerar outros possíveis biomarcadores inflamatórios (e.g. procalcitonina, contagem de leucócitos, interleucinas). Seria vantajoso utilizar uma base de dados independente para realizar uma comparação com os dados aqui analisados, a fim de validar os resultados antes de sua implementação. Além disso, com base nestes dados, só podemos chegar a uma conclusão sobre a presença ou ausência de deiscência de anastomose, já que foi excluído a consideração de outras complicações (e.g. íleus, infecção ferida, infecção do trato urinário, pneumonia) que por si só levam a um aumento da PCR. Apesar de não diminuir a qualidade dos dados apresentados, esta exclusão pode enviesar os resultados deste estudo. Por fim, os valores da AUC também não são muito elevados, o que também torna os resultados mais frágeis.

A realização de estudos incluindo todas as complicações pós-operatórias e a utilização conjunta de um valor de *cut-off* no PO2 com o *ratio* entre os dois primeiros dias são sugestões para futuros estudos.

Conclusão

Com base nos resultados obtidos, podemos constatar que ambos os métodos têm potencial para serem úteis como ferramentas de triagem ou diagnóstico na prática clínica. Ambos os testes possuem uma capacidade significativa para discriminar entre doentes afetados e não afetados pela DA nos primeiros 30 dias após a cirurgia colorretal, demonstrando uma alta especificidade e valores preditivos positivos e negativos consistentes.

Recomenda-se a utilização tanto de um método quanto de outro. Níveis de PCR abaixo de 15,39 mg/dL no PO2 são suficientes para permitir alta hospitalar com segurança dos doentes. Um *ratio* menor que 0,556 entre PO1/PO2 deve ser considerado um sinal de alarme poderoso para adiar a alta do doente, mesmo que esteja totalmente assintomático. No entanto, valores acima de 0,556 podem permitir a alta hospitalar com segurança.

Aplicar estes resultados na prática clínica irá permitir diminuir o número de dias de internamento, ter um grande impacto na recuperação e qualidade de vida do doente e reduzir substancialmente os custos hospitalares.

Contudo, é imprescindível conduzir mais estudos para estabelecer valores mais robustos.

Referências Bibliográficas

1. Ban KA, Berian JR, Ko CY. Does Implementation of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols in Colorectal Surgery Improve Patient Outcomes? *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(2):109–13.
2. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery a review. Vol. 152, *JAMA Surgery.* American Medical Association; 2017. p. 292–8.
3. Lopes C, Gomes MV, Rosete M, Almeida A, Silva LI, Tralhão JG. The Impact of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocol on Colorectal Surgery in a Portuguese Tertiary Hospital. *Acta Med Port.* 2023 Apr 1;36(4):254–63.
4. Fearon KCH, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CHC, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: A consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clinical Nutrition.* 2005 Jun;24(3):466–77.
5. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. Vol. 43, *World Journal of Surgery.* Springer New York LLC; 2019. p. 659–95.
6. Kingham TP, Pachter HL. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. Vol. 208, *Journal of the American College of Surgeons.* 2009. p. 269–78.
7. Chiarello MM, Fransvea P, Cariati M, Adams NJ, Bianchi V, Brisinda G. Anastomotic leakage in colorectal cancer surgery. Vol. 40, *Surgical Oncology.* Elsevier Ltd; 2022.
8. Messias BA, Botelho R V., Saad SS, Mocchetti ER, Turke KC, Waisberg J. Serum C-reactive protein is a useful marker to exclude anastomotic leakage after colorectal surgery. *Sci Rep.* 2020 Dec 1;10(1).
9. Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. Vol. 16, *Colorectal Disease.* 2014. p. 95–109.
10. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. Vol. 101, *British Journal of Surgery.* 2014. p. 339–46.
11. Facy O, Paquette B, Orry D, Binquet C, Masson D, Bouvier A, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery. Results from the IMACORS study. *Ann Surg.* 2016;263(5):961–6.

12. Yeung DE, Peterknecht E, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torrance AW. C-reactive protein can predict anastomotic leak 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. 1147–62.
13. Stephensen BD, Reid F, Shaikh S, Carroll R, Smith SR, Pockney P. C-reactive protein trajectory to predict colorectal anastomotic leak: PREDICT Study. *British Journal of Surgery*. 2020 Dec 1;107(13):1832–7.
14. Chadi SA, Fingerhut A, Berho M, DeMeester SR, Fleshman JW, Hyman NH, et al. Emerging Trends in the Etiology, Prevention, and Treatment of Gastrointestinal Anastomotic Leakage. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016 Dec 1;20(12):2035–51.
15. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010 Mar;147(3):339–51.
16. Gans SL, Atema JJ, van Dieren S, Koerkamp BG, Boermeester MA. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Vol. 30, *International Journal of Colorectal Disease*. Springer Verlag; 2015. p. 861–73.
17. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, Giaccaglia V, Fournel I. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection after Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Ann Surg*. 2016 Aug 1;264(2):252–6.
18. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: A prospective observational study. In: *Diseases of the Colon and Rectum*. 2013. p. 475–83.
19. Muñoz JL, Alvarez MO, Cuquerella V, Miranda E, Picó C, Flores R, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Surg Endosc*. 2018 Sep 1;32(9):4003–10.
20. Adamina M, Warschkow R, Näf F, Hummel B, Rduch T, Lange J, et al. Monitoring c-reactive protein after laparoscopic colorectal surgery excludes infectious complications and allows for safe and early discharge. *Surg Endosc*. 2014 Oct 1;28(10):2939–48.
21. Zawadzki M, Czarnecki R, Rzaca M, Obuszko Z, Velchuru VR, Witkiewicz W. C-reactive protein and procalcitonin predict anastomotic leaks following colorectal cancer resections -

A prospective study. *Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne*. 2015 Dec 1;10(4):567–73.

22. Cabellos Olivares M, Labalde Martínez M, Torralba M, Rodríguez Fraile JR, Atance Martínez JC. C-reactive protein as a marker of the surgical stress reduction within an ERAS protocol (Enhanced Recovery After Surgery) in colorectal surgery: A prospective cohort study. *J Surg Oncol*. 2018 Mar 15;117(4):717–24.
23. Domínguez-Comesaña E, Estevez-Fernández SM, López-Gómez V, Ballinas-Miranda J, Domínguez-Fernández R. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of postoperative intra-abdominal infection in patients operated on colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2017 Dec 1;32(12):1771–4.
24. Zhang J, Yang D, Zhao Y, Xia M, Li M, Wang Q. C-reactive protein and its ratio are useful indicators to exclude anastomotic leakage requiring intervention after laparoscopic rectal surgery. *Updates Surg*. 2022 Oct 1;74(5):1637–43.