

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE VITÓRIA – EMESCAM

Déborah Miranda de Vasconcelos

**ANÁLISE DOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DAS
VESÍCULAS BILIARES DOS PACIENTES SUBMETIDOS À
COLECISTECTOMIAS REALIZADAS NO HOSPITAL
FILANTRÓPICO DE VITÓRIA NO PERÍODO DE AGOSTO DE
2008 A AGOSTO DE 2009.**

Vitória
Dezembro/2009

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE VITÓRIA – EMESCAM

Déborah Miranda de Vasconcelos

**ANÁLISE DOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DAS
VESÍCULAS BILIARES DOS PACIENTES SUBMETIDOS À
COLECISTECTOMIAS REALIZADAS NO HOSPITAL
FILANTRÓPICO DE VITÓRIA NO PERÍODO DE AGOSTO DE
2008 A AGOSTO DE 2009.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito obrigatório para obtenção do grau de médico.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Takemi Kataoka.

Vitória
Dezembro/2009

Déborah Miranda de Vasconcelos

**ANÁLISE DOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DAS
VESÍCULAS BILIARES DOS PACIENTES SUBMETIDOS À
COLECISTECTOMIAS REALIZADAS NO HOSPITAL
FILANTRÓPICO DE VITÓRIA NO PERÍODO DE AGOSTO DE
2008 A AGOSTO DE 2009.**

Trabalho acadêmico apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito obrigatório para obtenção do grau de médico.

Aprovado em de Dezembro de 2009.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Flávio Takemi Kataoka

Orientador

Prof. Dr. Caio Duarte

Prof. Dr. Edson Ricardo Loureiro

Prof. Dr. Luiz Cálice Cintra

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela realização alcançada.

Aos meus pais, que muitas vezes abdicaram dos seus próprios sonhos para realizar os meus. A eles, o meu amor incondicional e a minha eterna gratidão.

Aos meus irmãos Leonardo e Lucas, fontes de admiração, que sempre acreditaram em mim.

Aos meus avós, pela serenidade ensinada.

Aos verdadeiros amigos, pela força constante.

Ao orientador, Dr. Flávio Takemi Kataoka, pela sabedoria, preocupação e paciência, fundamentais para a conclusão deste trabalho.

A todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização de mais uma conquista.

Muito obrigada!

“Você é aquilo que faz continuamente. Excelência não é uma eventualidade.
É um Hábito.”

Aristóteles

RESUMO

Objetivos: Realizar um levantamento dos resultados histopatológicos das vesículas biliares de pacientes submetidos à colecistectomias pelo Serviço de Cirurgia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), no período de agosto de 2008 a agosto de 2009, e correlacionar os dados obtidos em nosso meio aos achados da literatura, dando ênfase ao adenocarcinoma de vesícula biliar. **Método:** Estudo retrospectivo, transversal, descritivo. Foram utilizados os resultados histopatológicos fornecidos pelo Serviço de Anatomia Patológica do HSCMV dos pacientes submetidos à colecistectomia durante o período de realização do estudo, independente da idade, do sexo e do caráter de urgência do procedimento. Foram excluídos do estudo os laudos histopatológicos que não contemplavam o sexo, a idade e a microscopia dos pacientes. **Resultados:** Dos 582 pacientes submetidos à colecistectomia, 490 eram do sexo feminino e 92 do sexo masculino. A faixa etária mais acometida foi semelhante entre ambos os sexos, prevalecendo àquela entre 40 a 60 anos. Dentre as patologias não neoplásicas, a colecistite crônica inespecífica ou atrófica, crônica calculosa, agudizada e com colesterose foram as mais prevalentes. Dentre os 582 pacientes, 4 apresentavam adenocarcinoma de vesícula, correspondendo a 0,69% da amostra, sendo 2 do sexo feminino e 2 do sexo masculino. Dos 4 pacientes portadores de adenocarcinoma, 3 possuíam litíase biliar. Nos 3 pacientes com doença calculosa, o achado do adenocarcinoma de vesícula foi incidental, representando cerca de 0,52% da amostra total das peças cirúrgicas analisadas. No paciente não portador de colecistolitíase, havia uma suspeita de neoplasia maligna de vesícula antes da colecistectomia, o que exclui o achado incidental do adenocarcinoma. A idade média encontrada para os pacientes portadores de neoplasia maligna foi de 57,5 anos. **Conclusão:** De acordo com o presente estudo, a probabilidade de transformação maligna é aparentemente maior nos homens em relação às mulheres. Somando-se a isso, a litíase biliar parece ser um importante fator de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma de vesícula. O achado incidental em nosso meio corresponde ao documentado na literatura mundial.

PALAVRAS-CHAVE: Histopatológico. Colecistolitíase. Adenocarcinoma.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fatores de risco para câncer de vesícula biliar.....	13
Quadro 2 - Tipos de câncer de vesícula biliar.....	17
Quadro 3 - Estadiamento TNM para câncer de vesícula UICC/AJCC (6ª ed).....	23
Quadro 4 - Estadiamento TNM para câncer de vesícula UICC/AJCC (5ª ed).....	23
Quadro 5 - Opções cirúrgicas para pacientes com câncer de vesícula biliar.....	29
Quadro 6 - Critérios diagnósticos da colecistite aguda de acordo com os Critérios de Tokyo.....	33

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Displasia de baixo grau (hematoxilina-eosina). Pseudoestratificação celular com alongamento nuclear evidenciam transformação maligna. Há também uma aglutinação das cromatinas..... 18
- Figura 2: Displasia de alto grau (hematoxilina-eosina). Alongamento e desorganização nuclear. Também são evidenciados núcleos hiperocrômicos..... 19
- Figura 3: Displasia de alto grau (hematoxilina-eosina). Em alguns exemplos a transformação displásica também se manifesta como uma complexidade na estrutura do epitélio, assim como uma formação de unidades cribiformes..... 19
- Figura 4: Diferenciação entre a displasia de baixo grau, já mostrada anteriormente (A) e atipia reacional (B). A atipia reacional pode estar associada à pseudoestratificação (semelhante à displasia), porém o alongamento nuclear e as alterações na cromatina são típicas da displasia..... 20
- Figura 5: Algoritmo da conduta terapêutica para achado incidental de câncer de vesícula durante colecistectomia, de acordo com o estadiamento TNM UICC/AJCC (5ª ed)..... 27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo.....	36
Tabela 2 – Distribuição segundo o intervalo de idade (em anos) das pacientes do sexo feminino.....	37
Tabela 3 – Distribuição segundo o intervalo de idade (em anos) dos pacientes do sexo masculino.....	37
Tabela 4 – Distribuição dos achados patológicos mais freqüentes de acordo com o sexo feminino.....	38
Tabela 5 – Distribuição dos achados patológicos mais freqüentes de acordo com o sexo masculino.....	39
Tabela 6 – Tipos histológicos dos adenocarcinomas encontrados, assim como o sexo e a idade de cada paciente.....	39
Tabela 7 – Correlação entre os achados de adenocarcinoma e outras patologias.....	40
Tabela 8 – Correlação entre adenocarcinoma de vesícula e litíase biliar...	40
Tabela 9 – Classificação dos adenocarcinomas de acordo com a microscopia histopatológica e com o estadiamento TNM (6ª edição).....	41

SUMÁRIO

1. Introdução	11
2. Revisão da literatura	13
2.1 Adenocarcinoma de vesícula biliar.....	13
2.1.1 Etiologia e fatores de risco.....	13
2.1.2 Patologia.....	15
2.1.3 Patologia a nível molecular.....	21
2.1.4 Marcadores tumorais.....	21
2.1.5 Estadiamento.....	22
2.1.6 Diagnóstico.....	24
2.1.7 Achado incidental do adenocarcinoma pós-colecistectomia....	26
2.1.8 Estratégias terapêuticas.....	26
2.2 Colecistite aguda calculosa.....	30
2.2.1 Definição, etiologia e incidência.....	30
2.2.2 Fisiopatologia.....	31
2.2.3 Sintomatologia e diagnóstico.....	32
2.2.4 Classificação e tratamento.....	33
3. Objetivo	34
3.1 Objetivo geral.....	34
3.2 Objetivos específicos.....	34
4. Método	35
4.1 Critérios de inclusão.....	35
4.2 Critérios de exclusão.....	35
5. Resultados	36
6. Discussão dos resultados	42
7. Conclusão	45
8. Referências	46
Anexos	48
Anexo 1.....	49
Anexo 2.....	50
Anexo 3.....	51

1. INTRODUÇÃO

Os estudos histopatológicos da vesícula biliar após a colecistectomia são de grande importância para indicar com precisão a frequência de doenças neoplásicas e não neoplásicas das vias biliares, assim como determinar a relação dos fatores predisponentes para o surgimento de neoplasias, como o adenocarcinoma de vesícula biliar.

Uma análise histopatológica consistente pós-colecistectomia por litíase e/ou inflamação tem como objetivos: determinar a frequência de complicações da colelitíase, como a colecistite aguda calculosa, a coledocolitíase e a displasia de vesícula biliar, esta última sendo considerada por Muñoz et al. (2008) uma lesão precursora do adenocarcinoma de vesícula; detectar formas iniciais de neoplasias; correlacionar os achados macroscópicos e microscópicos com a incidência do adenocarcinoma de vesícula biliar; avaliar a necessidade da colecistectomia profilática preventiva em pacientes portadores de litíase biliar assintomática e definir a estratégia terapêutica de acordo com o estadiamento TNM para câncer de vesícula, assim como o momento ideal da intervenção cirúrgica.

O adenocarcinoma de vesícula é, hoje, o câncer mais comum da via biliar, sendo considerado uma neoplasia agressiva com um prognóstico bastante reservado, com uma sobrevida média de 1 a 3 meses para os tumores irresssecáveis e de 5 anos para aqueles ressecáveis em estágio não avançado. Segundo Torres et al. (2002), o tumor maligno de vesícula biliar pode ser encontrado em até 2% das peças de colecistectomias, sendo o seu achado incidental em aproximadamente um terço dos casos.

Para Gourgiotis et al. (2008), o adenocarcinoma de vesícula, descrito pela primeira vez em 1777 por Stoll, além de ser o tumor mais prevalente da via biliar, é também a quinta neoplasia mais comum do trato gastrointestinal, com uma incidência variando de 0,8 a 1,2%. De acordo com esse mesmo autor, o prognóstico sombrio do câncer de vesícula biliar deve-se à grande proporção de tumores em estágio avançado no momento da descoberta.

Considerando a escassez de relatos na literatura capixaba sobre os diversos achados patológicos da vesícula biliar, verificamos a necessidade de estudos mais abrangentes no Espírito Santo que busquem a análise dos laudos histopatológicos, visando correlacionar a incidência, em nosso meio, das patologias biliares não neoplásicas, pré-neoplásicas e neoplásicas com a idade e o sexo dos pacientes, assim como a frequência de adenocarcinoma de vesícula biliar naqueles portadores de colecistolitíase, unânime fator de risco apontado como principal na gênese carcinomatosa.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ADENOCARCINOMA DE VESÍCULA BILIAR

2.1.1 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Dentre importantes fatores de risco, como a idade avançada - confirmada por Zhang et al. (2009), cujo trabalho evidenciou resultados parecidos à literatura existente - o sexo feminino, a vesícula em porcelana e os pólipos vesiculares maiores que 1 cm, destaca-se a litíase biliar.

Embora o risco de desenvolvimento do adenocarcinoma de vesícula em portadores de colelitíase ser de apenas 0,5% a 1,5% em 20 anos, Goldman e Bennett (2001, p. 918) acreditam que 80 a 90% dos casos de neoplasia maligna de vesícula apresentam colelitíase, o que permite formular uma hipótese de correlação entre litíase biliar e a incidência de adenocarcinoma de vesícula.

O quadro 1 apresenta os fatores de risco mais prevalentes para o câncer de vesícula biliar. Dentre eles, a colelitíase é citada em primeiro lugar, destacando a sua importância na gênese carcinomatosa.

Quadro 1 - Fatores de risco para câncer de vesícula biliar

Colelitíase
Vesícula em porcelana
Pólipos vesiculares
Junção pancreatobiliar anômala
Obesidade
Estrogênios endógenos e exógenos
Gravidez
Adenomiomatose segmentar da vesícula biliar

Doença intestinal inflamatória crônica

Polipose

Síndrome de Mirizzi

Salmonella e infecções bacterianas

Exposição a agentes cancerígenos

História familiar positiva

Fonte: Gourgiotis et al. (2008)

Gourgiotis et al. (2008) afirmam que, provavelmente, a associação entre inflamação crônica e litíase biliar promova o aparecimento da displasia epitelial e a formação do adenocarcinoma de vesícula. Entretanto, dados mais recentes da literatura mundial apontam para uma prevalência de 0,3% a 3% de adenocarcinoma de vesícula em pacientes portadores de colelitíase, um número levemente superior àquele demonstrado por Goldman e Bennett (2001, p. 918).

Somando-se a isso, aproximadamente 20% dos pacientes portadores de câncer de vesícula não demonstraram antecedentes de doença calculosa, indo ao encontro da afirmativa de Goldman e Bennett (2001) citada anteriormente. Evidências têm demonstrado que, quanto maior o diâmetro do cálculo biliar, maior a probabilidade de desenvolver futuramente um câncer de vesícula.

Pacientes com cálculos biliares maiores que 3 centímetros de diâmetro possuem um risco 10 vezes maior de desenvolver um tumor de vesícula em relação àqueles com cálculos menores que 1 centímetro, enquanto que o risco relativo é de 2,4 se os cálculos possuírem entre 2,0 e 2,9 centímetros.

Gourgiotis et al. (2008), alegam que a maioria dos estudos aponta para uma correlação inversa entre o câncer de vesícula e o número de cálculos, sendo o surgimento do adenocarcinoma de vesícula maior em pacientes com um único cálculo grande em relação à pacientes com múltiplos cálculos menores. Além disso, a composição do cálculo parece não intervir na gênese do câncer.

A vesícula em porcelana (**anexo 1**) e os pólipos vesiculares, como já citados anteriormente e demonstrados na tabela 1, também representam importantes fatores de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma e, segundo literatura, a vesícula em porcelana tem sido associada ao câncer de vesícula biliar em 12,5% a 62% dos pacientes.

Ainda de acordo com a revisão feita por Gourgiotis et al. (2008), um estudo demonstrou que o tipo de calcificação da vesícula apresenta uma relação direta com o desenvolvimento de câncer. O padrão de calcificação seletiva da mucosa mostrou ter um risco significativo maior para o surgimento do câncer, enquanto que o padrão de calcificação intramural completa não evidenciou esse risco.

Em relação aos pólipos vesiculares, aqueles com um diâmetro maior que 10 mm devem ser removidos por meio da colecistectomia, independente da presença de sintomatologia, ao passo que pacientes com pólipos com menos de 10 mm de diâmetro só deverão ser submetidos à colecistectomia se apresentarem sintomatologia associada à litíase biliar.

Outro importante fator de risco citado nesta mesma revisão foi a junção pancreatobiliar anômala, presente em 17% dos pacientes com câncer de vesícula, responsável pela regurgitação do suco pancreático para dentro da vesícula, causando estase biliar a inflamação de repetição da parede.

2.1.2 PATOLOGIA

Gourgiotis et al. (2008) relatam que o câncer de vesícula biliar representa uma evolução progressiva de displasia, para carcinoma in situ e posteriormente para carcinoma invasivo, num período médio de 15 anos. Salientam ainda que a displasia de alto grau e o carcinoma in situ têm sido encontrados em aproximadamente 90% das vesículas biliares com câncer.

Adsay (2007) em seu trabalho sobre precursores neoplásicos da vesícula biliar e do sistema biliar extra-hepático, afirma que existem hoje dois tipos diferentes de lesões pré-malignas no trato biliar: a displasia convencional (semelhante àquela encontrada em outros órgãos) e a neoplasia benigna (com potencial maligno).

Segundo Adsay (2007), a displasia convencional (ou "neoplasia intraepitelial", assim definida pela Organização Mundial da Saúde) é classificada, de acordo com a sua atipia citológica, em displasia de baixo e alto grau, atentando para o fato de que a displasia de alto grau não representa o carcinoma *in situ* propriamente dito, mas sim uma lesão precursora deste.

No carcinoma *in situ* a transformação maligna é completa, com as células apresentando praticamente todas as características citológicas das células do carcinoma invasivo. Em seu artigo de revisão bibliográfica, Gourgiotis et al. (2008) concluíram que as lesões pré-malignas são detectadas de maneira incidental e, em sua grande maioria, ocorrem em pacientes portadores de carcinoma invasivo.

Afirmam também que, segundo a literatura atual, é incomum a presença de displasia de alto grau e/ou de carcinoma *in situ* na ausência de carcinoma invasivo. As lesões pré-malignas têm sido relatadas em 1 a 3,5% das colecistectomias realizadas devido à cálculos biliares.

Uma recente análise de um banco de dados norte-americano evidenciou um achado de 4% para displasias de baixo grau, contrastando com um achado correspondente a 0,01% para as displasias de alto grau e/ou carcinoma *in situ*. Essa considerável diferença de números pode refletir uma variada interpretação patológica dos investigadores responsáveis pela análise macro e microscópica (revelando a subjetividade da demarcação dos limites a nível tissular e celular), assim como uma variação da população estudada.

Somando-se a isso, o estudo demonstrou um aumento proporcional e correlato entre a idade média dos pacientes e o grau de transformação neoplásica,

sendo a média de 50 anos para displasia de baixo grau, 58 anos para displasia de alto grau e 64 anos para o carcinoma invasivo.

Gourgiotis et al. (2008) declaram que, ao exame macroscópico, cerca de 10 a 37% dos tumores de vesícula não podem ser identificados com certeza, e seus achados macroscópicos são similares aos achados da colecistite crônica: espessamento assimétrico da parede vesicular, que se infiltra para estruturas adjacentes.

Sabe-se hoje que 60% dos carcinomas de vesícula são originários do fundo, 30% do corpo e 10% do colo. Macroscopicamente, o câncer de vesícula pode ser classificado em papilar, tubular e nodular. O tipo nodular está mais associado a invasão precoce para o fígado e estruturas adjacentes, assim como maior incidência para metástases linfonodais.

Mais de 80% dos tumores malignos de vesícula são do tipo adenocarcinoma e podem ser classificados em papilar, tubular, mucinoso e do tipo células de sinete. Os demais tipos estão classificados no quadro 2, assim como a sua incidência.

Quadro 2 - Tipos de câncer de vesícula biliar

Tipo do tumor	Incidência (%)
Adenocarcinoma	80 - 95
Carcinoma anaplásico ou indiferenciado	2 - 7
Carcinoma espinocelular	1 - 6
Adenocarcinoma escamoso	1 - 4
Carcinoma de pequenas células	ND
Melanoma maligno	ND
Linfoma	ND
Sarcoma	ND

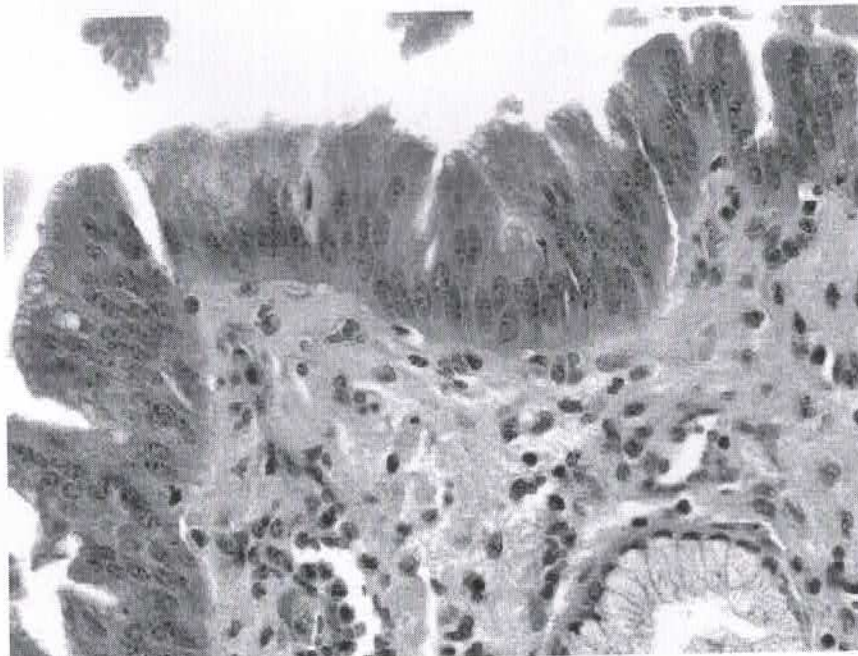
ND = não disponível

Fonte: Gourgiotis et al. (2008)

Adsay (2007) afirma que os critérios clínicos, morfológicos e diagnósticos das lesões precursoras da via biliar não são bem caracterizados. Sustenta ainda uma forte correlação entre o desenvolvimento do adenocarcinoma de vesícula e a inflamação crônica, baseada em uma observação a nível patológico que demonstrou grande associação entre carcinoma e colecistolitíase ou colecistite crônica.

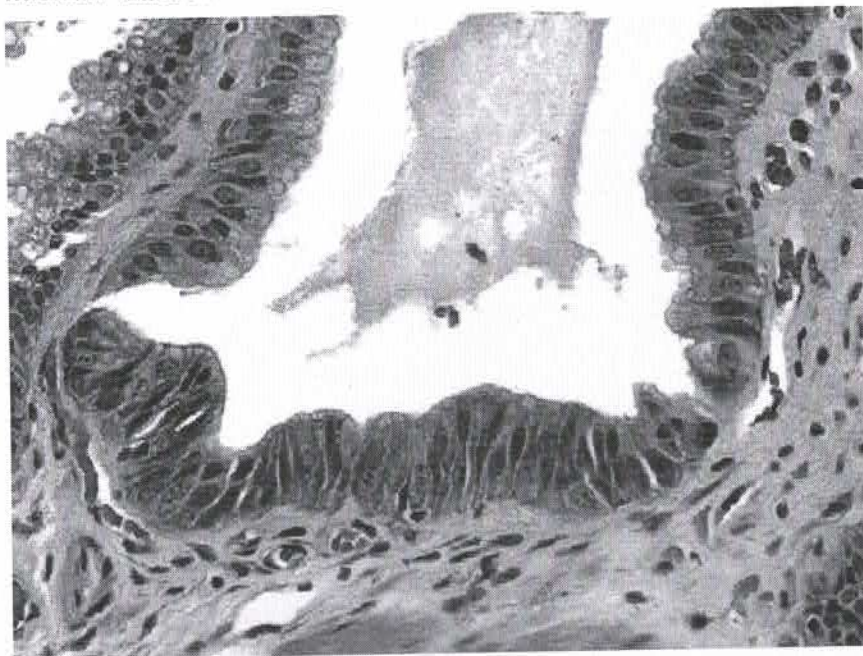
Ainda de acordo com o mesmo autor, a neoplasia intraepitelial (ou displasia convencional) é caracterizada por uma proliferação desordenada de células atípicas colunares, cubóides ou alongadas (Figuras 1, 2 e 3). As células do tipo colunar tendem a estar associadas à pseudoestratificação e à hiper cromasia nuclear, semelhante às displasias colônicas.

Figura 1: Displasia de baixo grau (hematoxilina-eosina). Pseudoestratificação celular com alongamento nuclear evidenciam transformação maligna. Há também uma aglutinação das cromatinas.



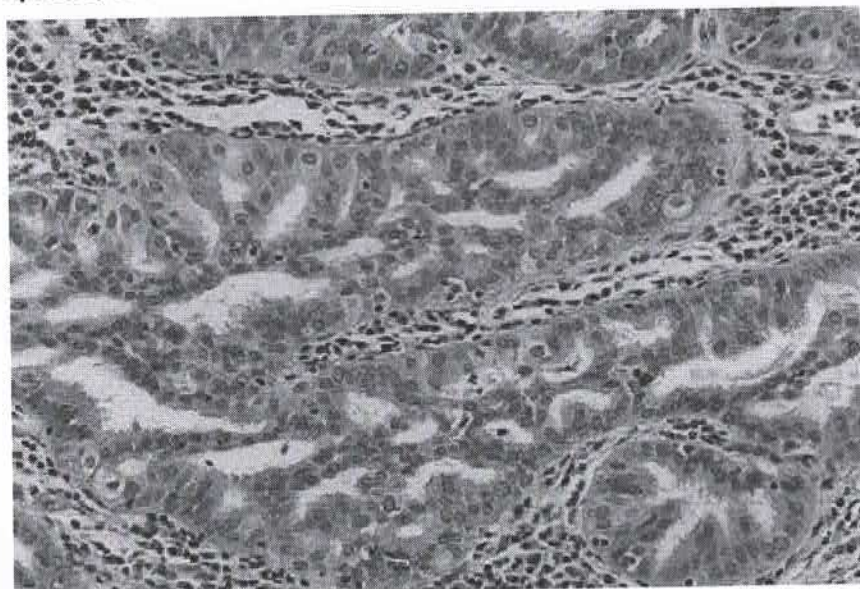
Fonte: Adsay (2007)

Figura 2: Displasia de alto grau (hematoxilina-eosina). Alongamento e desorganização nuclear. Também são evidenciados núcleos hipercrômicos.



Fonte: Adsay (2007)

Figura 3: Displasia de alto grau (hematoxilina-eosina). Em alguns exemplos a transformação displásica também se manifesta como uma complexidade na estrutura do epitélio, assim como uma formação de unidades cribiformes.



Fonte: Adsay (2007)

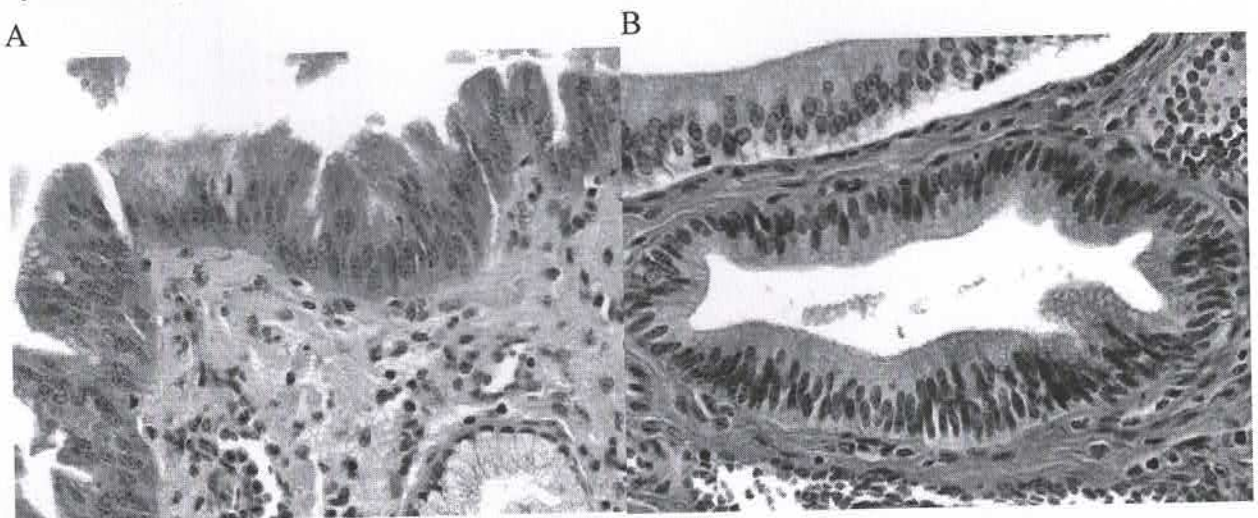
Vale ressaltar uma importante observação: o principal diagnóstico diferencial da displasia do sistema biliar é a atipia epitelial reacional a causas extrínsecas (manipulação) e intrínsecas (cálculos biliares, parasitoses, colangite). Em

muitos casos, porém, a displasia pode coexistir com a atipia reacional, dificultando mais ainda o diagnóstico preciso pelos patologistas.

Segundo Adsay (2007), características como o alongamento nuclear e a perda da polaridade observadas nas células displásicas podem ajudar na diferenciação entre a neoplasia e a atipia reacional, conforme demonstrado na figura 4. Em alguns exemplos de neoplasia intraepitelial, os núcleos podem estar alongados, ovóides e aparentemente uniformes.

Outros exemplos podem mostrar células cubóides irregulares e pleomórficas. Células gigantes, apoptóticas, ou até mesmo metaplasia do tipo intestinal também podem estar presentes. Como já citado anteriormente, as lesões precursoras pequenas são frequentemente indistinguíveis da atipia reacional, assim como as displasias de alto grau são dificilmente diferenciadas dos carcinomas invasivos.

Figura 4: Diferenciação entre a displasia de baixo grau, já mostrada anteriormente (A) e atipia reacional (B). A atipia reacional pode estar associada à pseudoestratificação (semelhante à displasia), porém o alongamento nuclear e as alterações na cromatina são típicas da displasia.



Fonte: Adsay (2007)

2.1.3 PATOLOGIA A NÍVEL MOLECULAR

De acordo com Gourgiotis et al. (2008), mutações específicas do tipo K-ras são encontradas em 20 a 59% dos tumores malignos da vesícula biliar, mas não são encontradas em displasias ou adenomas. Supõe-se que 50 a 83% das mutações do gene K-ras são encontradas em pacientes portadores de junção pancreatobiliar anômala, sugerindo assim a hipótese carcinogênica do suco pancreático.

Anormalidades do gene supressor tumoral p53 são achadas em aproximadamente 35 a 92% dos cânceres de vesícula. Outras alterações genéticas que aparentemente contribuem para o surgimento tumoral incluem os genes CDKN2 e DCC.

2.1.4 MARCADORES TUMORAIS

Os marcadores sorológicos mais utilizados hoje para o câncer de vesícula biliar são o CEA (antígeno carcinoembrionário) e o CA 19-9. Concentrações do CEA maiores que 4g/L indicam 93% de especificidade e 50% de sensibilidade, enquanto que concentrações do CA 19-9 maiores que 20 U/ml indicam 79,4% de sensibilidade e 79,2% de especificidade. Estudos ainda demonstraram um outro importante marcador tumoral: o CA 125. Concentrações superiores a 11 U/ml indicam 64% de sensibilidade e 90% de especificidade.

Marrelli et al. (2009), após um estudo sobre os níveis séricos do CA 19-9 em pacientes portadores de icterícia obstrutiva, concluíram que níveis séricos do CA 19-9 inalterados ou maiores que 90 U/ml após drenagem icterícia adequada indicam uma grande probabilidade de doença maligna obstrutiva. Nessa pesquisa, os níveis do marcador foram analisados em 128 pacientes portadores de icterícia por causa obstrutiva (sendo 87 pacientes portadores de doença maligna pancreatobiliar e 41 portadores de doença benigna).

Os resultados observados indicaram níveis do CA 19-9 > 37 U/ml em 61% dos casos benignos e em 86% dos casos de malignidade. Também foi relatado que, após a drenagem da icterícia, uma redução significativa deste marcador foi observada em alguns pacientes portadores de doença maligna e em aproximadamente quase todos os pacientes acometidos por doenças benignas.

Neste ponto vale salientar que, segundo Veillette e Castillo (2008), em seu trabalho sobre neoplasias malignas do trato biliar distal, o CEA e o CA 19-9 também são considerados os dois marcadores séricos mais utilizados para o diagnóstico do colangiocarcinoma. Usando um valor de corte de 100 U/ml, a sensibilidade do CA 19-9 para colangiocarcinoma varia de 53 a 89%, enquanto que a sua especificidade varia de 80 a 91% para este mesmo tipo de tumor.

Veillette e Castillo (2008) ainda afirmam que níveis elevados do CA 19-9 podem ser encontrados em outros tipos de neoplasia, como as neoplasias de ovário, de estômago, de pâncreas e de cólon, assim como em qualquer condição que leve a dilatação e/ou inflamação dos ductos biliares, como a estenose benigna, a colangite e a colestase. Em contrapartida, os níveis do CEA são menos precisos para o diagnóstico do colangiocarcinoma. Usando um valor de corte de 5 ng/ml, a sensibilidade varia de 33 a 68% e a especificidade de 82 a 95%.

2.1.5 ESTADIAMENTO

Atualmente, o sistema TNM (tumor-linfonodo-metástase), desenvolvido pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) juntamente com a American Joint Committee on Câncer (AJCC), é considerado o mais recomendado e utilizado, servindo de substrato para definir as diversas estratégias terapêuticas. O sistema baseia-se na profundidade da invasão tumoral nas diferentes camadas da parede da vesícula (mucosa, muscular, subserosa e serosa), na infiltração do fígado e/ou órgãos adjacentes, no acometimento linfonodal e na disseminação sistêmica (quadro 3).

Quadro 3 - Estadiamento TNM para câncer de vesícula UICC/AJCC (6ª ed)

Estádio 0	Tis	N0	M0	Carcinoma in situ
Estádio IA	T1	N0	M0	T1: invade lâmina própria ou camada muscular
Estádio IB	T2	N0	M0	T2: invade tecido conjuntivo perimuscular
Estádio IIA	T3	N0	M0	T3: invade serosa e/ou fígado e/ou um órgão adjacente
Estádio IIB	T1-3	N1	M0	N1: metástases para linfonodos regionais (ducto cístico, pericolédoco, hilar, peripancreático-cabeça, periduodenal, periportal, celíaco e/ou linfonodos mesentéricos superiores)
Estádio III	T4	Nx	M0	T4: invade veia porta principal, artéria hepática comum ou múltiplos órgãos extrahepáticos
Estádio IV	Tx	Nx	M1	M1: metástases à distância, incluindo metástases para linfonodos do corpo e da cauda do pâncreas

Fonte: Gourgiotis et al. (2008)

No entanto, quase todos os dados publicados na literatura são baseados na quinta edição do estadiamento TNM, conforme demonstrado no quadro 4.

Quadro 4 - Estadiamento TNM para câncer de vesícula UICC/AJCC (5ª ed)

Estádio 0	Tis	N0	M0	Carcinoma in situ
Estádio I	T1	N0	M0	T1a: invade lâmina própria ou camada muscular
				T1b: invade camada muscular
Estádio II	T2	N0	M0	T2: invade tecido conectivo perimuscular
Estádio III	T3	N0	M0	T3: acomete serosa e/ou invade órgão adjacente (<2cm no fígado)
	T1-3	N1	M0	N1: metástase para ducto cístico, pericolédoco e/ou linfonodos hilares

Estádio IVA	T4	N0-1	M0	T4: >2cm no fígado e/ou invasão de 2 ou mais órgãos adjacentes
Estádio IVB	Tx	N2	M0	N2: metástases peripancreática (cabeça), periduodenal, periportal, celíaca, e/ou linfonodos mesentéricos superiores
	Tx	Nx	M1	M1: metástase à distância

Fonte: Gourgiotis et al. (2008)

2.1.6 DIAGNÓSTICO

Apesar das variadas técnicas de imagem disponíveis hoje, a diferenciação entre o benigno e o maligno é extremamente difícil, principalmente nas lesões pequenas na vesícula biliar. A ultra-sonografia (USG) é hoje o método de imagem mais amplamente utilizado no estudo pré-operatório da vesícula biliar.

De acordo com Gourgiotis et al. (2008), um tumor pode ser identificado precocemente ao ultra-som (US) como uma pequena nodulação de superfície irregular iso ou hipoecogênica no interior da vesícula biliar. Assim, a presença de cálculos biliares no interior do tumor em crescimento é um forte indício de malignidade.

A parede da vesícula sadia geralmente não ultrapassa 3 mm de espessura, e um espessamento irregular e assimétrico de mais de 1 cm pode igualmente indicar a presença de neoplasia. A USG possui uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 80% para o diagnóstico de câncer de vesícula. A USG associada ao Doppler aumenta essa especificidade.

Estudos demonstraram uma sensibilidade ainda maior com a aspiração por agulha fina guiada por US. A tomografia computadorizada (TC), conforme Gourgiotis et al. (2008), é capaz de detectar as anormalidades da vesícula biliar (como a presença de pólipos, por exemplo), a extensão da massa e o estágio do tumor.

Em relação à massa, o tumor é geralmente heterogêneo, com áreas hiperdensas de captação devido à necrose. A TC também é útil para a detecção da disseminação hepática, peritoneal e linfonodal, assim como para a infiltração a órgãos adjacentes. No entanto, muitos estudos relataram que a TC possui de baixa a moderada sensibilidade para revelar a extensão do tumor.

A ressonância magnética nuclear (RMN), por outro lado, é útil para a visualização do acometimento do ligamento hepatoduodenal, da veia porta e dos gânglios linfáticos. A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) também vem sendo utilizada na avaliação do câncer de vesícula e parece fornecer informações mais detalhadas do que a USG e a TC.

A tomografia por emissão de pósitrons com flúor-18 marcado com flúor-deoxiglicose (PET-FDG) é capaz de delimitar o tumor através da acumulação específica do marcador. Estudos vêm demonstrando uma sensibilidade de 75% e uma especificidade aproximada de 87,5% da PET-FDG para avaliar a localização do tumor ou das metástases. A PET-FDG parece ser útil para o estadiamento linfonodal e metastático, porém ainda é pouco disponível para o uso clínico rotineiro, faltando assim dados mais precisos sobre esse método de imagem.

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e a colangiografia trans percutânea (CTP) são, de acordo com Gourgiotis et al (2008), igualmente utilizadas para o diagnóstico do câncer de vesícula e da sua propagação na árvore biliar, sendo consideradas úteis para a localização da obstrução e para a colocação de stents.

Por fim, Gourgiotis et al. (2008) salientam que, embora menos precisa na detecção da invasão vascular, do acometimento linfonodal e da extensão da disseminação na árvore biliar, a laparoscopia serve para detectar pequenas metástases peritoneais e tumores secundários de fígado não previamente revelados pelos tradicionais métodos de imagem.

Além disso, um estudo demonstrou que a sensibilidade para a detecção de tumores irressecáveis é de 60% com a laparoscopia diagnóstica, o que evita, muitas vezes, laparotomias desnecessárias.

2.1.7 ACHADO INCIDENTAL DO ADENOCARCINOMA PÓS-COLECISTECTOMIA

Segundo estudos, o achado incidental de adenocarcinoma de vesícula varia de acordo com a estratégia cirúrgica utilizada para a realização da colecistectomia. De acordo com Gourgiotis et al. (2008), a frequência do achado incidental de câncer de vesícula nas colecistectomias realizadas por laparotomia varia de 27 a 41%, enquanto que naquelas realizadas por laparoscopia, o índice varia de 0,3 a 0,5% nos países ocidentais e de 0,8 a 0,9% no Japão.

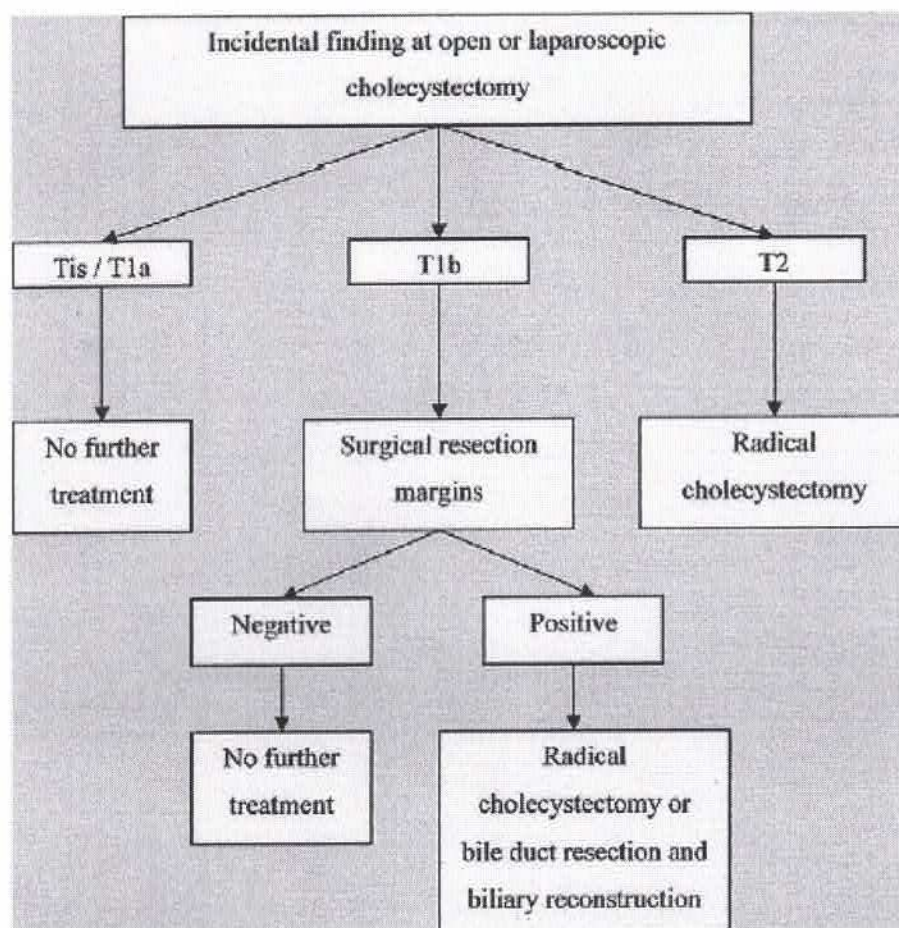
A maioria dos casos encontrados estava nas fases T1 e T2. Entretanto, algumas investigações mais recentes alegam que o risco de implantação do tumor à parede abdominal após a cirurgia videolaparoscópica não aumentou, mesmo sendo essa estratégia terapêutica pouco recomendada em pacientes de alto risco para câncer de vesícula.

Para Gourgiotis et al. (2008), o pneumoperitônio com dióxido de carbono pode promover a disseminação do tumor, enquanto que o derrame de bile para a cavidade peritoneal durante a cirurgia pode afetar o prognóstico dos pacientes portadores de neoplasia. Assim, torna-se obrigatório evitar a perfuração da vesícula e o derrame biliar durante o procedimento cirúrgico.

2.1.8 ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Caso seja encontrado um tumor de vesícula biliar, a conduta dependerá basicamente de dois aspectos: a profundidade do tumor e o envolvimento das margens cirúrgicas. Isso pode ser visto na figura 5.

Figura 5: Algoritmo da conduta terapêutica para achado incidental de câncer de vesícula durante colecistectomia, de acordo com o estadiamento TNM UICC/AJCC (5ª ed).



Fonte: Gourgiotis et al. (2008)

Os pacientes com tumor confinado em lâmina própria (T1a) possuem excelente prognóstico e o tratamento definitivo se resume a uma simples colecistectomia. Se o tumor invade a camada muscular sem ultrapassá-la (T1b), estudos sugerem uma colecistectomia simples como nos casos T1a, porém tendo a certeza que as margens cirúrgicas são claras, que não há evidência de disseminação ganglionar e que não houve perfuração da vesícula durante a cirurgia.

Entretanto, essa abordagem para os tumores T1b ainda é controversa, já que a possibilidade de metástase linfonodal para este estágio é de 16%, sendo de apenas 2,5% para os tumores T1a. Além disso, o estágio T1b ainda possui uma probabilidade de 50% de infiltração linfática, venosa e/ou perineural,

motivo este que leva alguns autores a recomendarem uma colecistectomia mais ampla para neoplasias neste estágio.

Tumores em estágio T2 pela quinta edição da classificação TNM devem ser submetidos a uma colecistectomia radical, visto que a probabilidade de metástase linfonodal nesse estágio varia de 39 a 54,7%. A colecistectomia radical envolve a ressecção em cunha dos segmentos IVb e V do fígado em, pelo menos, 3 cm de profundidade em relação à vesícula biliar, além de uma linfadenectomia regional (incluindo os linfonodos do ducto cístico, da veia porta, do ligamento hepatoduodenal, do hilo do fígado e os linfonodos ao redor da cabeça pancreática, do duodeno e da artéria celíaca).

Gourgiotis et al. (2008) recomendam também a excisão do ducto biliar extrahepático, com a posterior reconstrução do trânsito. Porém, estudos atuais não recomendaram a colecistectomia radical para tumores N2 devido à baixa sobrevida pós-operatória. O resumo das opções cirúrgicas, de acordo com a quinta edição do estadiamento TNM para câncer de vesícula biliar, encontra-se no quadro 5.

Reddy et al. (2007), em seu trabalho sobre a ressecção hepática ampliada para o câncer de vesícula biliar, tentaram demonstrar o benefício da hepatectomia ampliada (além dos segmentos IVb e V) para tumores localizados perto do ducto cístico em estágio mais avançado (T2 e T3). Num estudo envolvendo 22 pacientes, dos quais 11 foram submetidos à hepatectomia ampliada os autores não identificaram uma melhora significativa na morbidade pós-operatória, na mortalidade e na sobrevida a longo prazo, em relação à colecistectomia radical citada acima.

As altas incidências de disseminação e de recorrência do tumor de vesícula tornam a quimioterapia e a radioterapia adjuvantes opções terapêuticas atraentes para o combate dessa neoplasia. Todavia, muitos estudos demonstraram que o câncer de vesícula biliar é relativamente radio resistente, mas ainda faltam dados mais consistentes para afirmar esta hipótese. O que pode-se afirmar pelos estudos é que, tanto a quimioterapia, quanto a

radioterapia, não alteraram o prognóstico dos pacientes portadores de câncer de vesícula, porém melhoraram a sobrevida destes.

Quadro 5 - Opções cirúrgicas para pacientes com câncer de vesícula biliar

1. Colectomia simples. Nenhum tratamento adicional nos casos Tis/T1a e nos casos T1b com margem cirúrgica negativa
2. Colectomia radical: remoção da vesícula + pelo menos 2 cm do leito da vesícula biliar + dissecação dos linfonodos do ligamento hepatoduodenal, celíacos e da cabeça do pâncreas
3. Colectomia radical + ressecção do fígado (segmentar ou lobar)
4. Colectomia radical + ressecção linfonodal extensa (paraaórtica)
5. Colectomia radical + ressecção do ducto biliar ou pancreatoduodenectomia
6. Qualquer um dos procedimentos acima + ressecção de sites porto nos pacientes que foram inicialmente submetidos a colectomia videolaparoscópica

Fonte: Gourgiotis et al. (2008)

De acordo com Gourgiotis et al. (2008), quando houver evidência clínica e/ou radiológica de tumor em estágio avançado, a laparotomia para biópsia não deve ser realizada, uma vez que a citologia percutânea por agulha fina mostra positividade na maioria dos casos. Para pacientes em estágio avançado com um prognóstico sombrio, o tratamento paliativo é recomendado, com a melhora sintomática da dor, da icterícia ou da colangite.

2.2. COLECISTITE AGUDA CALCULOSA

2.2.1 DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA E INCIDÊNCIA

A colecistite aguda calculosa é considerada uma complicação da colelitíase, ou seja, uma síndrome clínica decorrente de uma inflamação aguda da parede vesicular causada pela obstrução completa e persistente do ducto cístico devido à impactação de um ou mais cálculos biliares.

Strasberg (2008) afirma que 1 a 4% dos pacientes assintomáticos portadores de litíase biliar desenvolvem cólica biliar anualmente. Dentre os pacientes sintomáticos, aproximadamente 20% desenvolvem a colecistite aguda caso não submetidos ao tratamento e a probabilidade de surtos adicionais de dor e/ou inflamação aumenta após um primeiro ataque da doença. Ainda de acordo com esse mesmo autor, 60% dos pacientes que desenvolvem a colecistite aguda são mulheres, embora a doença tender a maior severidade nos homens e diabéticos. Essa última afirmação possivelmente deriva do fato de que os principais fatores de risco para o desenvolvimento dos cálculos de colesterol (que representam 80% de todos os cálculos biliares) são: a idade avançada (acima de 40 anos), o sexo feminino, a obesidade, o uso de anticoncepcionais orais, a gravidez, a hipomotilidade da vesícula biliar, a história familiar positiva e a dieta hipercalórica. Por isso, pode-se concluir que os estrogênios possuem grande contribuição na gênese dos cálculos, agindo diretamente sobre os hepatócitos aumentando a síntese e liberação de colesterol. Ou seja, as mulheres possuem mais chance de desenvolver a litíase biliar e, conseqüentemente, a colecistite aguda calculosa, indo ao encontro dos dados afirmados por Strasberg.

Para Fialkowski et al. (2008), a colecistite aguda representa 20% das doenças do trato biliar. Até a idade de 50 anos, a colecistite aguda calculosa é três vezes mais comum nas mulheres do que nos homens e, acima dessa idade, esse percentual diminui para cerca de 1,5 vez. Segundo os autores, cerca de 95% dos pacientes portadores de colecistite aguda também são portadores de colelitíase (**anexo 2**).

De acordo com os dados da literatura mundial, cerca de 120.000 colecistectomias por colecistite aguda são realizadas anualmente nos Estados Unidos. No entanto, houve uma queda aparente nos casos de colecistite aguda, provavelmente devido à maior aceitação por parte da população para a realização da colecistectomia laparoscópica nos pacientes portadores de colelitíase assintomática.

2.2.2 FISIOPATOLOGIA

Para Strasberg (2008), mais de 90% dos casos de colecistite aguda estão associados à presença de cálculos biliares, número este semelhante àquele afirmado por Fialkowski et al. (2008). Nesse contexto, ele afirma ainda, de maneira simplória, que o fator desencadeante para o processo inflamatório é a obstrução do cístico, na presença da bile hipersaturada de colesterol. Descreve em seguida que uma breve obstrução pode causar apenas dor, mas se o cálculo permanecer impactado por mais tempo, a inflamação da parede começa a se desenvolver, causando edema e aumento da vesícula, espessamento da parede devido ao infiltrado inflamatório e posterior isquemia, com pequenas erosões mucosas.

"The key elements in pathogenesis seem to be an obstruction of the cystic duct in the presence of bile supersaturated with cholesterol. Brief impaction may cause pain only, but if impaction is prolonged over many hours, inflammation can result. With inflammation, the gallbladder becomes enlarged, tense, and reddened, and wall thickening and an exudate of pericholecystic fluid may develop".
(Strasberg, 2008, p. 2804)

Infelizmente, sabe-se hoje que a fisiopatologia da colecistite aguda calculosa não envolve apenas a obstrução permanente do ducto cístico, mas também uma enzima com poder de converter a lecitina presente na bile em lisolecitina: a fosfolipase A. O efeito irritativo dos cálculos intravesicais promove a liberação da fosfolipase A pela parede vesicular que, por sua vez, converte a lecitina em lisolecitina. Esta última, devido ao seu poder irritativo, desencadeia o processo inflamatório na vesícula biliar. Ou seja, o desenvolvimento da colecistite aguda depende basicamente da quantidade de cálculos presentes na vesícula,

capazes de promover uma irritação da parede suficiente a ponto de liberar a fosfolipase A e, conseqüentemente, a cadeia da reação inflamatória subseqüente.

Ainda segundo Strasberg (2008), a inflamação que se desenvolve é inicialmente estéril, porém uma infecção posterior pode ocorrer devido à estase vesicular. Os principais microorganismos envolvidos no processo infeccioso são: *Escherichia coli*, *Enterococcus fecalis* e *Klebsiella sp.* De acordo com este mesmo autor, a superinfecção por microorganismos produtores de gás pode levar ainda a formação de uma colecistite enfisematosa (**anexo 3**).

2.2.3 SINTOMATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

De acordo com a literatura, o principal sintoma da colecistite aguda é a cólica biliar, causada pela obstrução do ducto cístico por um cálculo, sendo a dor caracterizada como intensa, de curso prolongado (superior a 24 horas) e localizada em epigástrio ou quadrante superior direito (QSD), que eventualmente pode irradiar para escápula e/ou ombro direitos. Essa dor pode ser acompanhada de anorexia, náuseas ou vômitos, além de febre (baixa a moderada), irritação peritoneal localizada, plastrão inflamatório palpável e doloroso em QSD e sinal de Murphy positivo.

Para Strasberg (2008), a USG abdominal e a cintilografia hepatobiliar são os exames de imagem mais utilizados para o diagnóstico da colecistite aguda. A USG é preferencial devido a sua maior acurácia para estabelecer a presença de cálculos e revelar sinais de inflamação aguda da vesícula biliar, dentre eles o espessamento da parede acima de 4 a 5 mm, a coleção pericolecística e o sinal de Murphy ultra-sonográfico.

2.2.4 CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO

O diagnóstico padrão-ouro para a colecistite aguda é a análise histopatológica da peça somada ao diagnóstico clínico, possível graças aos Critérios de Tokyo, demonstrados a seguir, no quadro 6.

Quadro 6 - Critérios diagnósticos da colecistite aguda de acordo com os Critérios de Tokyo

Manifestações Clínicas
Sinais e sintomas locais
Sinal de Murphy
Dor ou sensibilidade no quadrante superior direito
Massa em quadrante superior direito
Sinais Sistêmicos
Febre
Leucocitose
Níveis elevados da proteína-c-reativa
Achados de Imagem
Confirmação pela USG ou pela cintilografia hepatobiliar
Diagnóstico
Presença de um sinal ou sintoma local, um sinal sistêmico e confirmação por algum método de imagem

Fonte: Strasberg (2008)

O tratamento é feito com a colecistectomia, sendo esta realizada através da laparotomia ou laparoscopia, após o primeiro ataque (tratamento precoce) ou 2 a 3 meses após o primeiro ataque (tratamento tardio). Segundo Strasberg (2008), a colecistectomia videolaparoscópica precoce é atualmente considerada o tratamento de escolha.

3. OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo tem como objetivo realizar um levantamento dos resultados histopatológicos das vesículas biliares de pacientes submetidos à colecistectomias pelo Serviço de Cirurgia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), no período de agosto de 2008 a agosto de 2009, e correlacionar os dados obtidos em nosso meio aos achados da literatura, dando ênfase ao adenocarcinoma de vesícula biliar em pacientes portadores, ou não, de colelitíase.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Estimar a incidência dos variados achados patológicos da vesícula biliar, classificando-os em graus de frequência de acordo com a idade e o sexo dos pacientes.

3.2.2 Analisar a frequência do adenocarcinoma de vesícula em pacientes submetidos à colecistectomia, e classificar em graus de estadiamento conforme TNM (UICC/AJCC, 6ª edição).

3.2.3 Discutir a possível correlação entre doença calculosa biliar e inflamação crônica com a neoplasia maligna de vesícula em nosso meio.

4. MÉTODO

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, descritivo.

Os dados foram colhidos junto ao arquivo do Laboratório de Patologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) por meio da revisão dos laudos histopatológicos das peças cirúrgicas de pacientes submetidos à colecistectomia no período de agosto de 2008 a agosto de 2009.

Foram utilizados os resultados histopatológicos fornecidos pelo Serviço de Anatomia Patológica do HSCMV dos pacientes submetidos à colecistectomia durante o período de realização do estudo, independente da idade, do sexo e do caráter de urgência do procedimento.

No serviço de Anatomia Patológica a vesícula biliar era seccionada em 3 cortes (sendo um do colo, um do corpo e um do fundo da vesícula) fixados em formol a 10%, corados com hematoxilina-eosina e examinados em microscópio óptico.

Fizeram parte do estudo todos àqueles que preencheram os critérios de inclusão.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes submetidos à colecistectomia durante o período de realização do estudo.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com laudo histopatológico que não contemplam o sexo, a idade e a microscopia dos pacientes.

5. RESULTADOS

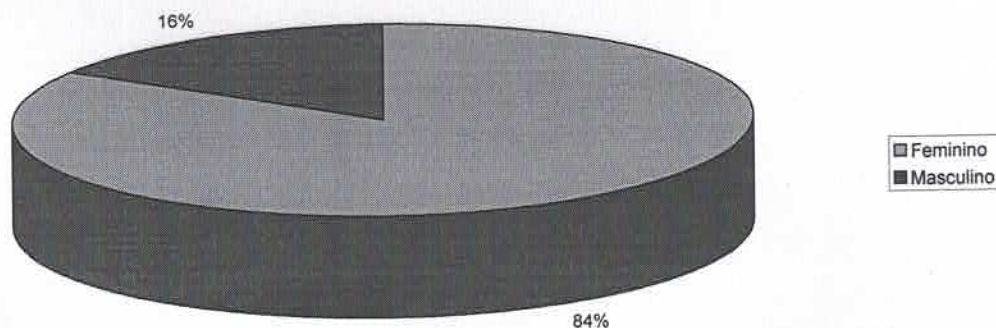
Foram realizadas 642 colecistectomias no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória no período de agosto de 2008 a agosto de 2009. Dos 642 laudos histopatológicos, 3 não contemplavam o sexo, 56 não contemplavam a idade (sendo 46 do sexo feminino e 10 do sexo masculino) e 1 não contemplava a microscopia, restando 582 laudos para serem analisados no presente estudo. Nenhum paciente com laudo incompleto e descartado era portador de adenocarcinoma de vesícula biliar. A tabela 1 e o gráfico abaixo mostram a distribuição dos pacientes com laudos histopatológicos completos de acordo com o sexo.

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo

Sexo	n	%
Feminino	490	84,19%
Masculino	92	15,81%
TOTAL	582	100,00%

De acordo com o observado na tabela 1, o sexo feminino foi prevalente, representando 84,19% dos pacientes submetidos à colecistectomia durante o período de realização do estudo.

Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo



Em relação à média de idade, as tabelas 2 e 3 mostram a distribuição dos pacientes de acordo com o sexo e a faixa etária. A tabela 2 apresenta a distribuição segundo o intervalo de idade (em anos) dos pacientes do sexo feminino. A idade média calculada foi de 48 anos, sendo a faixa etária de 40 a 60 anos a mais acometida, representando cerca de 43% do total das mulheres.

Tabela 2 – Distribuição segundo o intervalo de idade (em anos) das pacientes do sexo feminino

Idade (em anos) - Sexo Feminino	n	%
Média	48	
Desvio Padrão	15,93664487	
↓ 20	7	1,43%
20 ↓ 30	64	13,06%
30 ↓ 40	86	17,55%
40 ↓ 50	102	20,82%
50 ↓ 60	109	22,24%
60 ↓ 70	69	14,08%
↓ 70	53	10,82%
TOTAL	490	100,00%

De acordo com a tabela 3, a média de idade para os homens foi de aproximadamente 52 anos, levemente superior àquela encontrada para as mulheres. Em relação à faixa etária mais acometida, percebemos uma variação um tanto quanto homogênea entre três delas: 40 a 50 anos, 50 a 60 anos e 60 a 70 anos, prevalecendo ainda a faixa correspondente à 50 a 60 anos, semelhante ao sexo feminino.

Tabela 3 – Distribuição segundo o intervalo de idade (em anos) dos pacientes do sexo masculino

Idade (em anos) - Sexo Masculino	n	%
Média	51,92391304	
Desvio Padrão	16,34197299	
↓ 20	2	2,17%
20 ↓ 30	10	10,87%
30 ↓ 40	10	10,87%
40 ↓ 50	18	19,57%
50 ↓ 60	22	23,91%
60 ↓ 70	17	18,48%
↓ 70	13	14,13%
TOTAL	92	100,00%

Os achados patológicos mais prevalentes foram classificados de acordo com o sexo, com a tabela 4 mostrando a distribuição das patologias no sexo feminino e a tabela 5, no sexo masculino. Encontram-se destacados os casos de adenocarcinoma de vesícula biliar.

Tabela 4 – Distribuição dos achados patológicos mais freqüentes de acordo com o sexo feminino

Patologias - Sexo Feminino	n	%
Colecistite crônica (inespecífica ou atrófica)	250	51,02%
Colecistite crônica litiásica	92	18,78%
Colecistite crônica com colesterolose	56	11,43%
Colecistite crônica agudizada	34	6,94%
Colecistite crônica litiásica agudizada	11	2,24%
Colecistite crônica litiásica com colesterolose	10	2,04%
Colecistite crônica litiásica com foco de metaplasia pilórica	7	1,43%
Colecistite crônica agudizada com sinais hemorrágicos	3	0,61%
Colecistite crônica com metaplasia pilórica	3	0,61%
Colecistite crônica xantogranulomatosa com sinais de agudização	3	0,61%
Colecistite crônica com colesterolose	3	0,61%
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	2	0,41%
Colecistite crônica agudizada com colesterolose	2	0,41%
Colecistite crônica com hiperplasia linfóide reacional	2	0,41%
Colecistite crônica com foco de hiperplasia glandular	1	0,20%
Colecistite crônica com foco de hiperplasia mioadenomatosa	1	0,20%
Colecistite crônica com foco de hiperplasia mucosa e colesterolose	1	0,20%
Colecistite crônica com focos de calcificação distrófica	1	0,20%
Colecistite crônica com pequeno adenomioma	1	0,20%
Outros	7	1,43%
TOTAL	490	100,00%

Tabela 5 – Distribuição dos achados patológicos mais freqüentes de acordo com o sexo masculino

Patologias - Sexo Masculino	n	%
Colecistite crônica (inespecífica ou atrófica)	36	39,13%
Colecistite crônica litiásica	18	19,57%
Colecistite crônica agudizada	11	11,96%
Colecistite crônica com colesterose	9	9,78%
Colecistite crônica litiásica agudizada	6	6,52%
Colecistite crônica litiásica com colesterose	1	1,09%
Colecistite crônica com metaplasia pilórica	1	1,09%
Adenoma túbulo-viloso	1	1,09%
Adenocarcinoma pouco diferenciado	1	1,09%
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	1	1,09%
Outros	7	7,61%
TOTAL	92	100,00%

Ambas as tabelas mostram a prevalência da colecistite crônica inespecífica ou atrófica, seguida pela colecistite crônica calculosa, agudizada e com colesterose, podendo haver sobreposição entre os tipos de colecistite mencionados. Tanto o sexo feminino quanto o masculino apresentaram igualdade numérica quanto aos casos de adenocarcinoma de vesícula biliar, destacando-se 2 casos confirmados de adenocarcinoma no sexo feminino e 2 no sexo masculino. A tabela 6 mostra os tipos histológicos encontrados em cada um dos 4 pacientes portadores de adenocarcinoma.

Tabela 6 – Tipos histológicos dos adenocarcinomas encontrados, assim como o sexo e a idade de cada paciente

Tipo Histológico Adenocarcinoma	Sexo	Idade
Adenocarcinoma Pouco Diferenciado	Masculino	49 anos
Adenocarcinoma Moderadamente Diferenciado	Feminino	50 anos
Adenocarcinoma Moderadamente Diferenciado	Feminino	62 anos
Adenocarcinoma Moderadamente Diferenciado	Masculino	69 anos

De acordo com a tabela 6, foram confirmados dois casos de adenocarcinoma moderadamente diferenciado no sexo feminino. Para o sexo masculino, entretanto, foi relatado apenas um caso de adenocarcinoma moderadamente diferenciado, sendo o outro de um tipo histológico menos agressivo, pouco diferenciado, em estágio menos avançado.

Tabela 7 – Correlação entre os achados de adenocarcinoma e outras patologias

Patologias - Adenocarcinomas	n	%	Idade Média (em anos)	Desvio Padrão
Adenocarcinoma de vesícula biliar	4	0,69%	57,5	9,678154094
Outras patologias	578	99,31%	48,39446367	16,08039067
TOTAL	582	100,00%		

Dos 582 pacientes submetidos à colecistectomia durante o período de realização do estudo, 4 apresentaram adenocarcinoma da vesícula biliar, representando um total de 0,69% da amostra, com uma idade média correspondente a 57,5 anos, superior àquela encontrada para as outras patologias da vesícula biliar, de aproximadamente 48 anos. A tabela 7 mostra a correlação numérica entre os pacientes portadores e não portadores de neoplasia maligna da vesícula biliar.

Tabela 8 – Correlação entre adenocarcinoma de vesícula e litíase biliar

Litíase Biliar	Adenocarcinoma de Vesícula	
	Sim	Não
Sim	3	145
Não	1	433
Risco Relativo	8,797297297	

A tabela 8 correlaciona o adenocarcinoma de vesícula e a presença de litíase biliar. Dos 4 pacientes portadores de adenocarcinoma de vesícula, 3 possuíam colecolitíase. O risco relativo encontrado foi de 8,79, revelando significância estatística. A tabela 9 a seguir mostra a descrição macro e microscópica de cada adenocarcinoma encontrado, assim como a sua classificação de acordo com o estadiamento TNM, 6ª edição. Das neoplasias encontradas, uma se apresentava em estágio IA, duas em estágio IIA e uma em estágio IV.

Tabela 9 – Classificação dos adenocarcinomas de acordo com a microscopia histopatológica e com o estadiamento TNM (6ª edição)

Adenocarcinoma	Macroscopia	Microscopia	Estadiamento TNM (6ª Edição)
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	Vesícula biliar recebida fragmentada, medindo 7,0x4,0x3,0cm. Serosa branca amarelada, lisa e brilhante. Parede espessa com perda da elasticidade. Mucosa apresenta-se amarelada, aplanada e friável. Observada a presença de cálculos.	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado, ulcerado, com extensas áreas de necrose, que atinge o fígado e gordura peritoneal.	Estádio IIA
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	Vesícula biliar medindo 8,0x4,0x4,0cm. Serosa congesta e lisa. Parede com perda da elasticidade e com áreas de calcificação. Mucosa rugosa e esverdeada. Segmento de omento que mede 7,0x4,0x1,5cm, esverdeado. Dois fragmentos irregulares de tecido esverdeados e friáveis que medem juntos 1,5x1,0cm.	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado, que infiltra a parede e atinge o fígado. Colecistite crônica com calcificação distrófica. Metástase de adenocarcinoma em omento. Adenocarcinoma com extensa necrose e colestase em fígado.	Estádio IV
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	Vesícula biliar recebida aberta medindo 9,0x3,0x1,5cm. Serosa lisa, brilhosa e esverdeada. Parede com perda parcial da elasticidade e com espessura de até 0,5cm. Mucosa aplanada e amarelada com presença de lesão vegetante e infiltrativa que mede 3,5cm no maior eixo, e dista 1,0cm do ducto cístico.	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado de vesícula biliar medindo 3,5cm no maior eixo. Infiltração neoplásica de toda parede do órgão até serosa. Invasão angiolinfática não detectada. Margens cirúrgicas livres.	Estádio IIA
Adenocarcinoma pouco diferenciado	Produto de colecistectomia - vários fragmentos irregulares de tecido pardacentos ora firme ora friável que medem juntos 5,0x3,2cm. Recebido separado vesícula biliar aberta medindo 10x3,5x3,5cm. Serosa ora lisa, ora rugosa, ora pardacenta ora acastanhada. Parede espessa com perda da elasticidade medindo até 0,6cm. Mucosa pardacenta e friável.	Vesícula contendo fragmentos constituídos por neoplasia epitelial imatura caracterizada por proliferação de células com intensa anaplasia, algumas bizarras, formando massas irregulares, com extensa necrose coagulativa. Neoplasia infiltrando a camada muscular, sem invadir a serosa. No ducto cístico até a submucosa. Presença de intenso infiltrado peritumoral e angiolinfático. Fragmento hepático preservado.	Estádio IA

6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Dos 582 pacientes submetidos à colecistectomia, 490 eram do sexo feminino e 92 do sexo masculino. A faixa etária mais acometida foi semelhante entre ambos os sexos, prevalecendo àquela entre 40 a 60 anos. Dentre as patologias não neoplásicas, a colecistite crônica calculosa, agudizada e litiásica agudizada foram as mais prevalentes nos dois sexos.

Dentre os 582 laudos histopatológicos analisados, 4 relatavam o diagnóstico de adenocarcinoma de vesícula biliar à microscopia, representando 0,69% da amostra, número levemente inferior àquele apresentado por Torres et al. (2002), que afirmam que o tumor maligno de vesícula biliar pode ser encontrado em até 2% das peças de colecistectomias.

Dos 4 pacientes portadores de adenocarcinoma, após minuciosa análise dos prontuários, foi constatado que 3 deles também possuíam colecistolitíase, representando 75% de correlação entre adenocarcinoma de vesícula e litíase biliar, número semelhante àquele observado por Goldman e Bennett (2001, p. 918), que declaram que 80 a 90% dos casos de neoplasia maligna de vesícula apresentam também colelitíase.

Nos 3 pacientes portadores de litíase biliar, o achado de adenocarcinoma de vesícula foi incidental, o que representa aproximadamente 0,52% da amostra total das peças cirúrgicas analisadas, indo ao encontro da afirmação feita por Torres et al. (2002), que sustentam um achado incidental em aproximadamente 0,67% dos casos, e levemente inferior àquela feita por Gourgiotis et al. (2008), que afirmam uma incidência incidental variando de 0,8 a 1,2% dos casos. O número relatado neste trabalho deve-se provavelmente à pequena amostra de adenocarcinomas diagnosticados.

No paciente não portador de colecistolitíase, havia uma suspeita de neoplasia maligna de vesícula antes da colecistectomia, o que exclui o achado incidental do adenocarcinoma.

Não houve uma grande variação de idade entre os sexos portadores de neoplasia, sendo a média encontrada de 57,5 anos, levemente inferior àquela mencionada por Martins Torres et al. (2002), porém semelhante aos relatos da literatura mundial, que demonstram um aumento proporcional e correlato entre a idade média dos pacientes e o grau de transformação neoplásica, sendo a média de 50 anos para displasia de baixo grau, 58 anos para displasia de alto grau e 64 anos para o carcinoma invasivo.

Das 4 vesículas portadoras de neoplasia maligna, duas foram relatadas com áreas de calcificação, sendo uma vesícula em porcelana. Como já citado anteriormente, a vesícula em porcelana tem sido associada ao câncer de vesícula biliar em 12,5% a 62% dos pacientes, mais uma vez demonstrando a semelhança dos achados neste estudo com àqueles da literatura mundial. Importante lembrar que, de acordo com a revisão feita por Gourgiotis et al. (2008), o tipo de calcificação da vesícula apresenta uma relação direta com o desenvolvimento de câncer. O padrão de calcificação seletiva da mucosa mostrou ter um risco significativamente maior para o surgimento do câncer, enquanto que o padrão de calcificação intramural completa não evidenciou esse risco.

Outra importante observação a ser feita neste momento é que, apesar da igualdade numérica dos casos de adenocarcinoma de vesícula biliar em ambos os sexos (2 para as mulheres e 2 para os homens), percebe-se nitidamente uma incidência proporcional superior no sexo masculino (2 casos de neoplasia em 92 pacientes, contra apenas 2 em 490 pacientes do sexo feminino). Ou seja, de acordo com os dados apresentados nesse estudo, apesar da menor frequência das patologias de vesícula biliar no sexo masculino, quando estas ocorrem, aparentemente são mais preocupantes, pois a probabilidade do encontro de neoplasia ou lesões precursoras neoplásicas parece ser superior nos homens em relação às mulheres, porém ainda faltam dados adicionais e estudos mais abrangentes para confirmar essa hipótese.

Uma última observação a ser feita é sobre a probabilidade do viés na amostra por conta da falta de informações importantes nos laudos histopatológicos,

muitas vezes ocultando a presença de litíase biliar. Provavelmente, a maioria das vesículas classificadas como colecistite crônica inespecífica ou atrófica eram portadoras de cálculos em seu interior.

7. CONCLUSÃO

De acordo com o presente estudo, em ambos os sexos houve uma prevalência da colecistite crônica calculosa, agudizada e litiásica agudizada. A faixa etária mais acometida foi igualmente semelhante, prevalecendo àquela correspondente à 40 a 60 anos. A maior incidência de colecistite encontrada no sexo feminino confirma os dados apresentados na literatura mundial.

A incidência encontrada do adenocarcinoma de vesícula foi de 0,69%, correspondente a 4 casos em uma amostra de 582 pacientes. Em relação à classificação conforme o estadiamento TNM (6ª edição), 1 adenocarcinoma encontrava-se em estágio IA, 2 em estágio IIA e 1 em estágio IV, revelando uma grande proporção de adenocarcinomas em estágios avançados no momento da descoberta, dificultando assim a terapêutica e confirmando o prognóstico sombrio da neoplasia.

De acordo com os resultados apresentados, a associação entre inflamação crônica e litíase biliar parece de fato contribuir para o surgimento da displasia epitelial e a formação do adenocarcinoma de vesícula, visto que a colelitíase foi encontrada em 75% dos pacientes portadores de câncer de vesícula biliar.

Entretanto, a maior contribuição deste trabalho provavelmente deve-se ao achado da maior incidência proporcional de adenocarcinoma no sexo masculino, o que nos possibilita afirmar que, quando presentes, as patologias da vesícula no sexo masculino devem ser avaliadas com maior cuidado, pois a probabilidade de transformação maligna é maior nos homens em relação às mulheres.

Sendo assim, diante dos dados apresentados, conclui-se que uma avaliação clínica minuciosa deve ser realizada nos pacientes do sexo masculino. Os resultados da pesquisa sugerem claramente um maior empenho na determinação da necessidade de colecistectomias profiláticas nos pacientes portadores de patologias biliares, mesmo que assintomáticas, com a finalidade de reduzir o diagnóstico tardio do câncer de vesícula biliar em ambos os sexos.

8. REFERÊNCIAS

ADSAY, NV. **Neoplastic Precursors of the Gallbladder and Extrahepatic Biliary System**. *Gastroenterol Clin N Am* 36, 889–900. 2007.

FIALKOWSKI, E; HALPIN, V; WHINNEY, RR. **Acute cholecystitis**. *Clin Evid* . 2008. Disponível em: <http://regional.bvsalud.org/php/index.php>.

GOLDMAN, L; BENNETT, JC et al. **CECIL, Tratado de Medicina Interna**. 21ª Edição, v. 1, p. 911-925, 2001.

GOURGIOTIS, S et al. **Gallbladder câncer**, review. *The American Journal of Surgery*, v. 196, p.252–264. 2008.

MARRELLI, D et al. **CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions**. *The American Journal of Surgery*, v. 198, p. 333–339. 2009.

MARTINS TORRES, OJ et al. **Colelitíase e câncer de vesícula biliar**. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia*, v. 29, n. 2, mar/abr. 2002.

MUNÓZ, ZC et al. **Prevalência de displasia de vesícula biliar**. *Rev Chil Cir, Santiago*, v. 60, n. 3, jun. 2008. Disponível em <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262008000300006&lng=pt&nrm=iso>. Acessado em 10/09/2009.

REDDY, SK et al. **Extended hepatic resection for gallbladder cancer**. *The American Journal of Surgery*, v. 194, p. 355–361. 2007.

RICKES, S; OCRAN, K. **Porcelain Gallbladder**. *The American Journal of Surgery*, v. 346, n. 14. April 2002.

SAKAI, Y. **Emphysematous Cholecystitis**. *The American Journal of Surgery*, v. 348, n. 23. June 2003.

STRASBERG, SM. **Acute Calculous Cholecystitis**. *The New England Journal of Medicine*, v. 358, p.2804-2811. Jun. 2008.

TORRES, OJM et al. **Colelitíase e câncer de vesícula biliar**. Rev. Col. Bras. Cir., Rio de Janeiro, v. 29, n. 2, Apr. 2002 . Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-699120020002000006&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 02/09/2009.

VEILLETTE, G; CASTILLO, CF. **Distal Biliary Malignancy**. Surgical Clinics of North America, v. 88, p. 1429–1447. 2008. Disponível em: surgical.theclinics.com.

ZHANG, WJ et al. **Incidental Gallbladder Carcinoma Diagnosed During or After Laparoscopic Cholecystectomy**. World Journal of Surgery. 16, sep. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acessado em 10/09/2009.

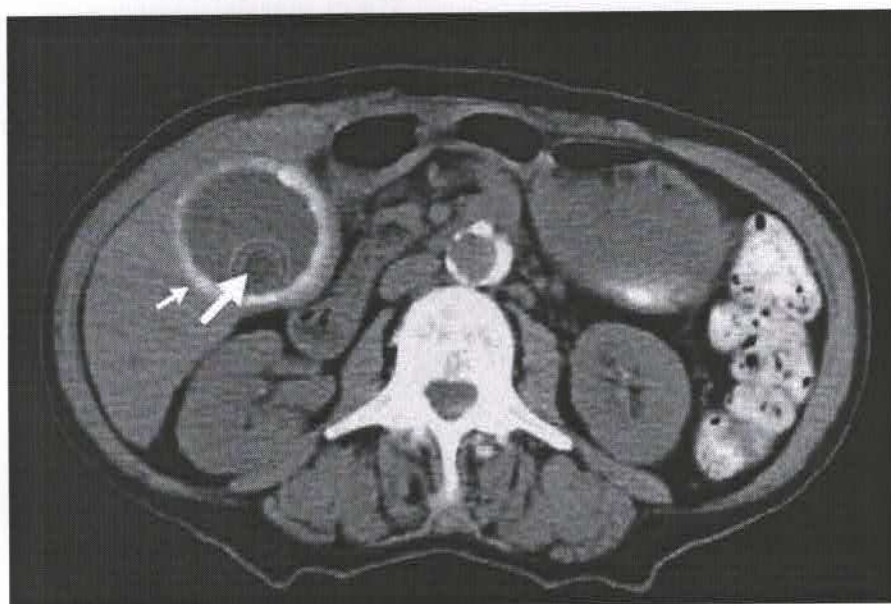
ANEXOS

ANEXO 1: Vesícula em Porcelana. A figura A mostra uma USG apresentando cálculos biliares (setas maiores), um aumento da vesícula biliar (aproximadamente 5 cm de diâmetro) e calcificações da parede (setas menores). A figura B mostra uma TC confirmando as calcificações da parede ou vesícula em porcelana (seta menor) e cálculos biliares (seta maior).

A

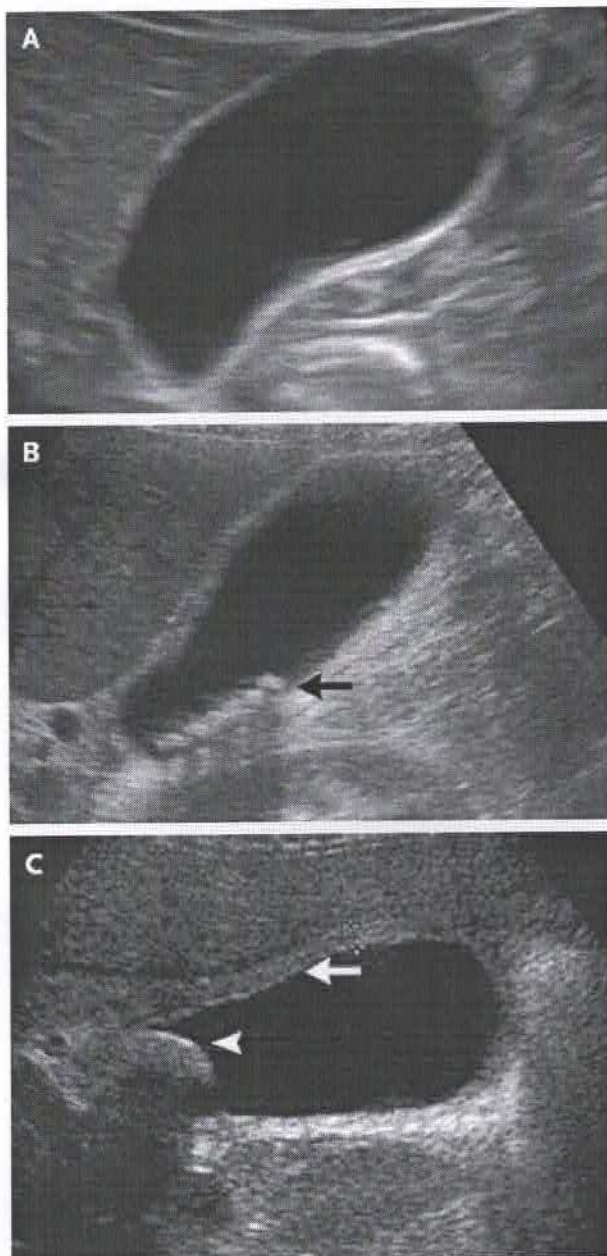


B



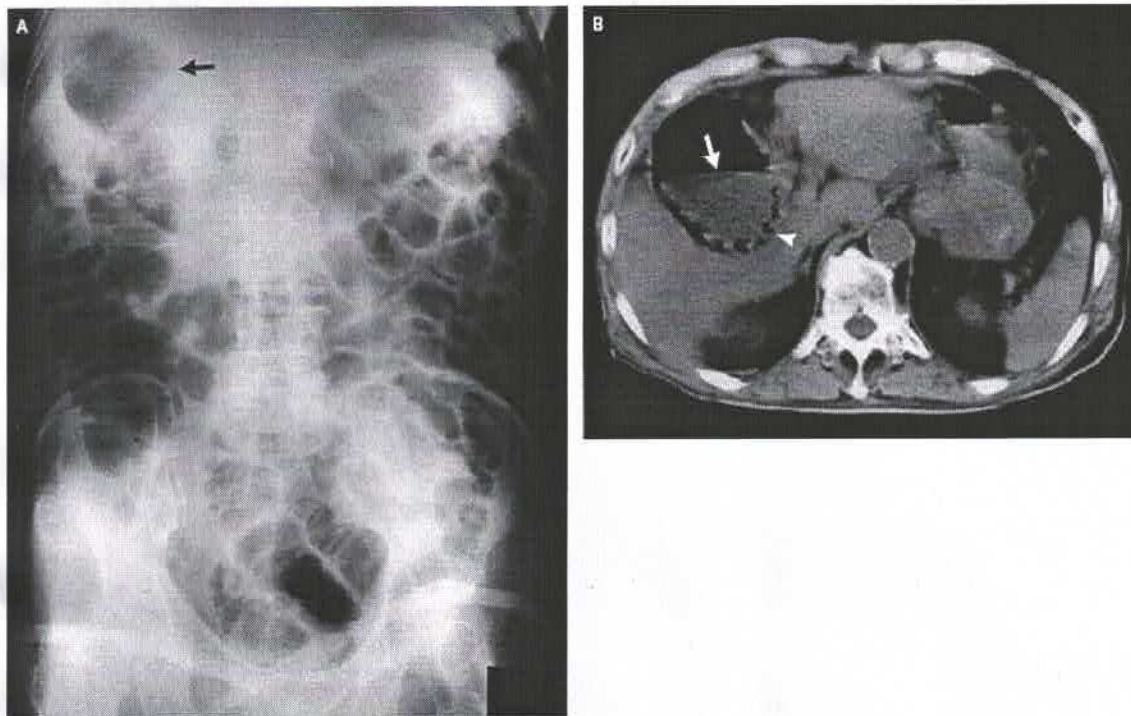
Fonte: RICKES, S; OCRAN, K (2002)

ANEXO 2: USG de três vesículas biliares. Figura A: vesícula normal, caracterizada por parede fina e ausência de sombra acústica. Figura B: vesícula biliar com sombra acústica posterior, típico de cálculo biliar. Figura C: colecistite aguda calculosa, mostrando o espessamento da parede e os cálculos biliares.



Fonte: Strasberg (2008)

ANEXO 3: Colecistite Enfisematosa. Figura A: RX de abdome mostrando ar no quadrante superior direito. Figura B: TC mostrando nível hidro-aéreo e gás dentro da parede da vesícula.



Fonte: Sakai (2003)