



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia I

**Relação da hemoglobina, RDW, neutrófilos, linfócitos e NLR e o tempo de internamento em cirurgia cólica e/ou rectal oncológica – um estudo retrospectivo**

João Diogo Geraldês Pereira Godinho Simões

---

**Julho'2018**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia I

**Relação da hemoglobina, RDW, neutrófilos, linfócitos e NLR e o tempo de internamento em cirurgia cólica e/ou rectal oncológica – um estudo retrospectivo**

João Diogo Geraldês Pereira Godinho Simões

**Orientado por:**

Dr. Miguel Pinto da Fonseca Fróis Borges

---

**Julho'2018**

## Resumo

**Introdução** | As complicações pós-operatórias de cirurgia cólica e/ou rectal são frequentes e podem ser responsáveis pelo aumento do tempo de internamento pós-operatório. Diversos factores de risco, contribuem para um aumento do tempo de internamento pós-operatório através do aumento do número de complicações. Variações dos valores séricos de hemoglobina (Hb), *red cell distribution width* (RDW), neutrófilos, linfócitos e índice de relação neutrófilo-linfócito (NLR) podem ser reflexo de um aumento do número de complicações pós-operatórias e, conseqüentemente, do tempo de internamento. O presente estudo teve como objetivo avaliar os valores pré-operatórios de Hb, RDW, neutrófilos, linfócitos e NLR enquanto preditores de prolongamento do tempo de internamento pós-operatório e ocorrência de óbito em adultos submetidos a cirurgia de ressecção cólica e/ou rectal do foro oncológico.

**Material e Métodos** | Análise retrospectiva dos valores de Hb, RDW, neutrófilos, linfócitos, NLR, tempo de internamento e óbito de doentes adultos submetidos a ressecção colo-rectal, entre julho de 2014 e outubro de 2017 (39 meses).

**Resultados** | A análise de 250 doentes demonstrou uma correlação positiva entre o RDW e um tempo de internamento  $\geq 9$  dias em doentes submetidos a cirurgia de urgência com realização de anastomose (AUC 0.740; *p-value* 0.017). Verificou-se uma correlação positiva entre o valor de RDW e a ocorrência de óbito em doentes submetidos a cirurgia de urgência sem realização de anastomose (AUC 0.790; *p-value* 0.008). Verificou-se uma correlação positiva entre o valor total de linfócitos e um tempo de internamento  $\geq 9$  dias nos doentes submetidos a cirurgia electiva sem realização de anastomose.

**Conclusão** | RDW é um potencial preditor de prolongamento do tempo de internamento em doentes submetidos a cirurgia de urgência com realização de anastomose e de óbito em doentes submetidos a cirurgia de urgência sem realização de anastomose. O valor total de linfócitos é um potencial preditor de prolongamento do tempo de internamento em doentes submetidos a cirurgia electiva sem realização de anastomose.

**Palavras-chave** | Cirurgia cólica e/ou rectal oncológica; tempo de internamento; óbito; hemoglobina; RDW; neutrófilos; linfócitos; NLR.

## Abstract

**Introduction** | Postoperative complications of oncologic colic and/or rectal surgery are frequent and may be responsible for an increase in postoperative hospital length of stay. Variations in the serum levels of hemoglobin (Hb), red cell distribution width (RDW), neutrophils, lymphocytes and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) may be a reflection of an increase in the number of postoperative complications and, consequently, time of hospitalization. The present study aimed to evaluate the preoperative values of Hb, RDW, neutrophils, lymphocytes and NLR as predictors of prolonged postoperative hospital length of stay and death in adults submitted to oncologic colic and/or rectal resection surgery.

**Methods** | Retrospective analysis of Hb, RDW, neutrophils, lymphocytes, NLR, length of hospital stay and death of adult patients submitted to colic and/or rectal resection for neoplasia between July 4, 2014 and October 16, 2017 (total of 39 months).

**Results** | The analysis of 250 patients showed a positive correlation between RDW and a hospital length of stay  $\geq 9$  days in patients undergoing emergency surgery with anastomosis (AUC 0.740; p-value 0.017). There was a positive correlation between the value of RDW and the occurrence of death in patients undergoing emergency surgery without anastomosis (AUC 0.790; p-value 0.008). There was a positive correlation between total lymphocyte count and hospital length of stay  $\geq 9$  days in patients undergoing elective surgery without anastomosis.

**Conclusions** | RDW is a potential predictor of augmented length of stay in patients undergoing emergency surgery with anastomosis and death in patients undergoing emergency surgery without anastomosis. The total value of lymphocytes is a potential predictor of augmented length of stay in patients undergoing elective surgery without anastomosis.

**Keywords** | Oncologic colic and/or rectal surgery; length of hospital stay; death; hemoglobin; RDW; neutrophils; lymphocytes; NLR.

## **Índice**

Índice de abreviaturas	6
Introdução	7
Material e Métodos	11
Resultados	15
Discussão	28
Conclusão	35
Agradecimentos	36
Bibliografia	37

## Índice de abreviaturas

ASA	<i>American Society of Anesthesiology</i>	NSQIP	<i>National Surgical Quality Improvement Program</i>
Hb	Hemoglobina	CR-POSSUM	<i>ColoRectal – Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity</i>
O <sub>2</sub>	Oxigênio		
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono		
RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i>	ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
NLR	<i>Neutrophil to Lymphocyte ratio</i>	AUC	<i>Area Under Curve</i>
σ	Desvio-padrão	SCA	Síndrome coronário agudo

## Introdução

O cancro colo-rectal é a segunda causa de morte mais comum relacionada com cancro nos países desenvolvidos (1). O seu único tratamento de intuito curativo é a ressecção cirúrgica (2). Apesar dos avanços nos cuidados peri-operatórios, cirúrgicos e anestésicos observados nas últimas décadas, as complicações pós-operatórias destes procedimentos são frequentes e responsáveis por um aumento do tempo de internamento, das taxas de readmissão hospitalar, dos custos económicos e da mortalidade (3,4). Entre os vários fatores de risco já descritos para estas complicações, encontram-se a anemia pré-operatória, a existência de co-morbilidades cardíacas, pulmonares ou neurológicas prévias, realização de cirurgia em contexto de urgência, uma classificação da *American Society of Anesthesiology* (ASA) (Tabela 1) superior ou igual a 3 e perda de peso superior ou igual 10% nos 6 meses anteriores à cirurgia (5,6,7).

ASA 1	Pessoa saudável
ASA 2	Doente com doença sistémica leve
ASA 3	Doente com doença sistémica grave
ASA 4	Doente com doença sistémica grave considerada ameaça constante à vida
ASA 5	Doente moribundo que não se espera que sobreviva sem cirurgia
ASA 6	Doente em morte cerebral cujos órgãos serão colhidos para fins de doação

Tabela 1 – Classificação do estado físico segundo a *American Society of Anesthesiology* (ASA) (8).

A hemoglobina (Hb) é a proteína predominante no interior dos eritrócitos. É responsável pela maioria do transporte de oxigénio (O<sub>2</sub>) dos pulmões para os tecidos e retorno de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Uma diminuição dos seus valores, designada anemia (definida como valor de Hemoglobina inferior a 12 g/dL para as mulheres ou inferior a 13 g/dL para homens) (9), é um dos modos de apresentação de cancro colo-rectal. A anemia pode, neste contexto, ser secundária a diversas causas: hemorragia a partir da massa tumoral, inflamação crónica (a produção de citocinas pró-inflamatórias

induz alterações nos progenitores eritrocitários, produção de eritropoetina e eritrócitos circulantes) ou como resposta à terapêutica médica (administração de quimioterapia e radioterapia pode apresentar como efeitos colaterais mielossupressão e toxicidade renal, responsáveis pela diminuição da produção eritrocitária e dos níveis de eritropoetina, respectivamente) (5). A anemia encontra-se associada a uma diminuição da capacidade de realização das atividades da vida diária, a uma diminuição da capacidade cognitiva do indivíduo e a uma diminuição da sobrevida de indivíduos com neoplasia colorectal (5,7).

O *red cell distribution width* (RDW) é um índice utilizado para avaliação da heterogeneidade dimensional existente nos eritrócitos (anisocitose). Valores aumentados deste parâmetro (aumento de anisocitose) estão associados a um aumento do stress oxidativo em doenças cardiovasculares (nomeadamente insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e hipertensão arterial) (10), a doença renal crónica (11), a pneumonia (12) e a estados de inflamação crónica presentes em diversas doenças neoplásicas (nomeadamente do tracto gastrointestinal) (13,14). O RDW foi considerado um forte preditor de mortalidade em doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crónica e diversos tipos de neoplasias (nomeadamente neoplasia maligna do ovário, endométrio, estômago, fígado, vias biliares, mama e pulmão) (13,14,15,16). Ainda assim, o mecanismo desta associação entre RDW e mortalidade é desconhecido.

O índice de relação neutrófilo-linfócito (*Neutrophil to Lymphocyte ratio* - NLR) representa o quociente existente entre o valor sérico total de Neutrófilos e de Linfócitos (calculado como:  $NLR = (\text{Valor total de neutrófilos})/(\text{Valor total de linfócitos})$ ) (26). Neutrófilos e Linfócitos apresentam um papel preponderante ao nível da inflamação tumoral (17,18), desse modo, o NLR pode ser utilizado como um marcador de inflamação crónica e valores aumentados deste quociente foram associados à diminuição da sobrevida em pacientes com neoplasia colo-rectal (11,19,20).

A capacidade de estratificar o risco de cada indivíduo para complicações, tempo de internamento e morte, associado à realização de uma cirurgia é essencial à obtenção de melhores resultados cirúrgicos. Nesse sentido, *scores* de previsão de risco foram concebidos e têm sido amplamente utilizados (1).

Os *scores* de previsão de risco de complicações pós-cirúrgicas mais utilizados são: o *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP – Figura 1) (21) e o *ColoRectal – Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity* (CR-POSSUM – Figura 2) (22). Estes divergem, entre outros, em relação na utilização de parâmetros laboratoriais (facilmente acessíveis através do hemograma de rotina) para estimar a probabilidade de determinadas complicações, tempo de internamento ou morte. Nomeadamente, o NSQIP não recorre ao uso de qualquer parâmetro laboratorial enquanto que o CR-POSSUM usa o valor de hemoglobina (presente no hemograma) e de ureia (presente no painel bioquímico).

Variable	Categories
Age group, y	<65, 65-74, 75-84, >=85
Sex	Male, female
Functional status	Independent, partially dependent, totally dependent
Emergency case	Yes, no
ASA Class	1 or 2, 3, 4 or 5
Steroid use for chronic condition	Yes, no
Ascites within 30 d preoperatively	Yes, no
System sepsis within 48 h preoperatively	None, SIRS, sepsis, septic shock
Ventilator dependent	Yes, no
Disseminated cancer	Yes, no
Diabetes	No, Oral, Insulin
Hypertension requiring medication	Yes, no
Previous cardiac event	Yes, no
Congestive heart failure in 30 d preoperatively	Yes, no
Dyspnea	Yes, no
Current smoker within 1 y	Yes, no
History of COPD	Yes, no
Dialysis	Yes, no
Acute renal failure	Yes, no
BMI Class	Underweight, normal, overweight, obese 1, obese 2, obese 3

Figura 1 – Score de previsão de risco - *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) (adaptado de Bilimoria, K. et al (23)).

	Score				
	1	2	3	4	8
<b>Physiological score</b>					
Age group (years)	≤60		61–70	71–80	≥81
Cardiac Failure	None or mild	Moderate	Severe		
Systolic blood pressure (mmHg)	100–170	>170 or 90–99	<90		
Pulse (beats.min <sup>-1</sup> )	40–100	101–120	>120 or <40		
Urea (mmol.L <sup>-1</sup> )	≤ 10	10.1–15.0	>15		
Hemoglobin (g.dL <sup>-1</sup> )	13–16	10–12.9 or 16.1–18	<10 or >18		
<b>Operative Severity Score</b>					
Operative severity	Minor		Intermediate	Major	Complex major
Peritoneal soiling	None or serous fluid	Local pus	Free pus or feces		
Operative urgency	Elective		Urgent		Emergent
Cancer Staging	No cancer or Dukes' A-B	Dukes' C	Dukes' D		
CR-POSSUM equation: $\ln[R/(1-R)] = -9.167 * (0.338 \times PS) + (0.308 \times OSS)$ , where PS is the total Physiological Score and OSS is the total Operative Severity Score.					

Figura 2 – Score de previsão de risco - *ColoRectal – Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity* (CR-POSSUM) (adaptado de Pinho, S. et al (22)).

Variações dos valores séricos de hemoglobina, RDW, neutrófilos, linfócitos e NLR podem ser reflexo de um aumento do número de complicações pós-operatórias e, consequentemente, de prolongamento do tempo de internamento pós-operatório.

No entanto, não existe consenso quanto ao seu valor prognóstico e a sua medição sistemática não está recomendada para prever o tempo de internamento ou probabilidade de óbito.

O presente estudo teve como objetivo avaliar os valores pré-operatórios de hemoglobina, RDW, neutrófilos, linfócitos e NLR como preditores de prolongamento do tempo de internamento pós-operatório e ocorrência de óbito em adultos submetidos a cirurgia de ressecção cólica e/ou rectal do foro oncológico, num hospital terciário.

## Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, observacional, com base na análise dos registos clínicos (em processo eletrónico – SClínico/Sistema de Apoio ao Médico dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde/SPMS) de todos os doentes adultos submetidos a ressecção cólica e/ou rectal (códigos ICD-9: 45.71; 45.72; 45.73; 45.74; 45.75; 45.76; 45.79; 45.82; 45.90; 45.92; 45.93; 45.94; 45.95) pelo serviço de Cirurgia Geral do Hospital Garcia de Orta, em Almada, Portugal. É avaliado o período compreendido entre julho de 2014 e outubro de 2017 (39 meses).

Foram excluídos os doentes submetidos a ressecção cólica e/ou rectal em contexto não oncológico (n = 166), doentes cujos parâmetros laboratoriais pré-operatórios distavam mais de 30 dias face à data da cirurgia (n = 30), doentes com neoplasia primária não cólica e/ou rectal (n = 24), doentes com o diagnóstico de patologia cólica e/ou rectal benigna (n = 6) e doentes com idade inferior a 18 anos (n = 1). Os critérios de exclusão estão presentes na Figura 3.

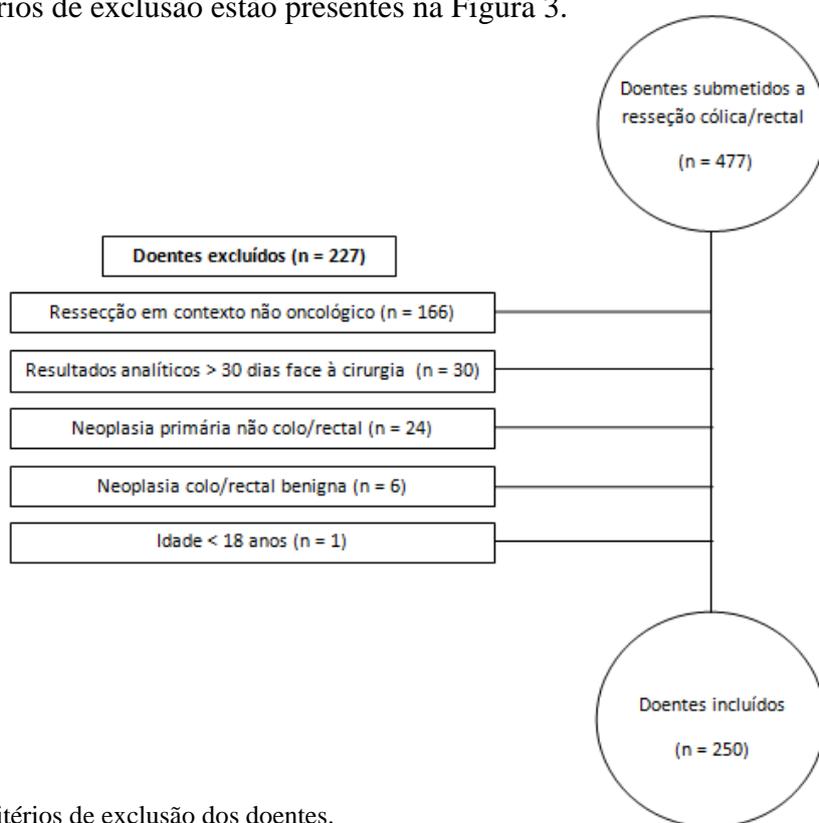


Figura 3 – Critérios de exclusão dos doentes.

Os parâmetros pré-operatórios avaliados foram: hemoglobina (Hb) em g/dL, valor de RDW em percentagem (%), valor total em  $10^9/L$  e relativo em percentagem (%) de neutrófilos, valor total em  $10^9/L$  e relativo em percentagem (%) de linfócitos e calculou-se o NLR de acordo com *Forget, P. et al* (24), tal como referido previamente.

Anemia foi definida, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), como um valor de hemoglobina inferior a 12 g/dL para as mulheres ou inferior a 13 g/dL para homens (9).

Valores de NLR entre 0.78 e 3.53 foram definidos como normais, de acordo com *Forget, P. et al* (24).

Valores de RDW entre 11.5 e 14.5% foram definidos como normais, de acordo com *Braun, E. et al* (12).

Valores de linfócitos entre  $0.8 - 4.0 \times 10^9/L$  ou 20-40% foram definidos como normais, de acordo com *Newall, F. et al* (25).

Valores de neutrófilos entre  $2.0 - 7.0 \times 10^9/L$  ou 40-80% foram definidos como normais, de acordo com *Newall, F. et al* (25).

## **Análise Estatística**

O tratamento estatístico de dados foi realizado utilizando o software *IBM SPSS Statistics* versão 21.0 (2012) para Windows.

Tempo de internamento foi calculado como o número de dias entre a data da primeira cirurgia de ressecção cólica e/ou rectal e a data de alta hospitalar.

Como não foi encontrado na literatura nenhum consenso (nacional ou internacional), sobre a definição de prolongamento do tempo de internamento após ressecção cólica e/ou rectal, este foi definido como como um valor superior ou igual a à mediana do tempo de internamento da amostra ( $\geq 9$  dias).

Doentes falecidos no pós-operatório da cirurgia foram considerados como um grupo independente. Não foram considerados re-internamentos (Figura 4).

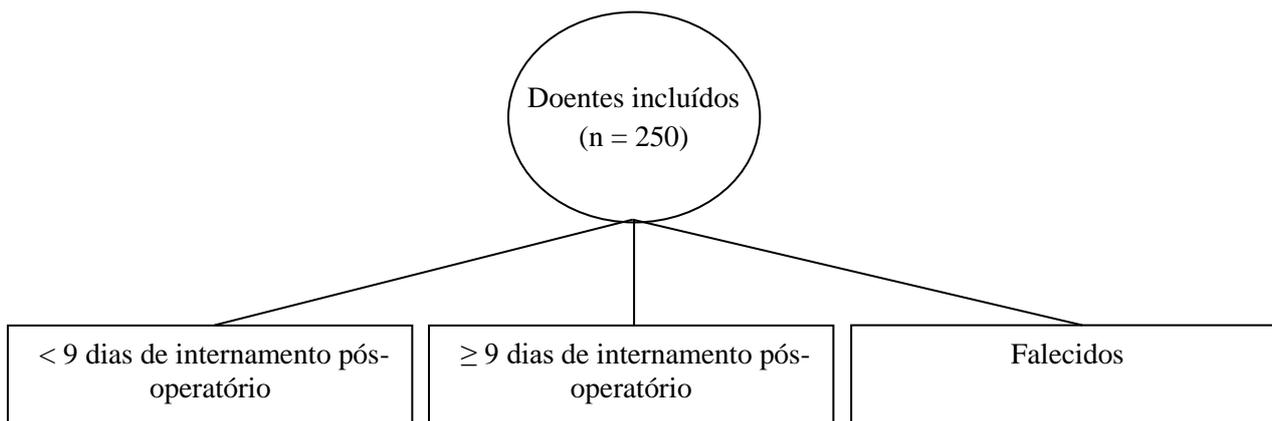


Figura 4 - Divisão mediante presença de prolongamento do tempo de internamento pós-operatório e falecidos/óbitos.

Para cada um dos grupos foi determinada a média e desvio padrão ( $\sigma$ ) dos parâmetros laboratoriais avaliados. Para comparar as médias entre grupos foi usado o teste *ANOVA one-way* (análise de variância).

O tempo de internamento foi determinado para a amostra global e depois separadamente para os doentes operados electivamente e no serviço de urgência e dentro de cada um destes grupos, foi feita uma análise dos doentes em dois grupos: doentes em que uma anastomose foi realizada e doentes em que uma anastomose não foi realizada (Figura 5), com um total de 4 grupos.

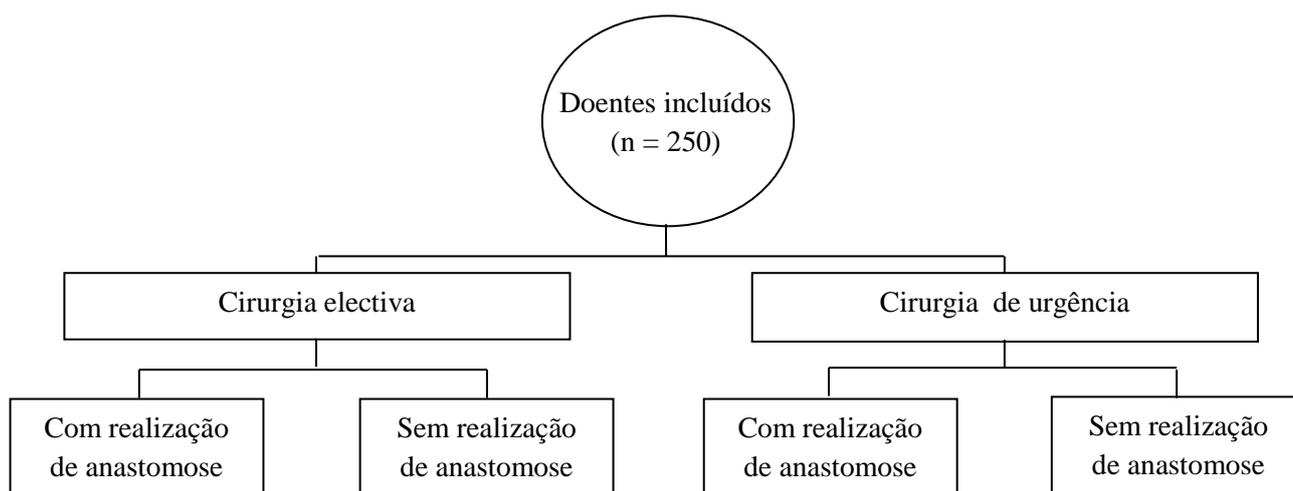


Figura 5 – Divisão dos doentes em grupos, mediante contexto cirúrgico (electivo ou urgente) e realização de anastomose (realizada ou não realizada).

Para avaliar a força da correlação entre variáveis contínuas pré-operatórias (hemoglobina, RDW, valor total e relativo de neutrófilos, valor total e relativo de linfócitos e NLR) e discretas (grupos: tempo de internamento < 9 dias, ≥ 9 dias e falecidos) foi usado o teste de desempenho binário ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*).

Foram considerados como estatisticamente significativos valores de *p-value* inferiores a 0,05.

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios presentes na Declaração de Helsínquia.

## Resultados

### A) Amostra Total

Na Tabela 2 está representada a distribuição da amostra por género.

Género	n (%)
Masculino	91 (36.4%)
Feminino	159 (63.6%)

Tabela 2 – Distribuição da amostra total por género.

Na Tabela 3 está representada a média e mediana das idades da amostra.

	Média ( $\sigma$ )	Mediana
Idade	74.2 ( $\pm 11.34$ )	75

Tabela 3 – Média e mediana das idades da amostra total (n = 250).  $\sigma$  – Desvio padrão.

Na Tabela 4 estão as médias, desvios padrão e medianas dos parâmetros laboratoriais (hemoglobina, RDW, valor total e relativo de neutrófilos, valor total e relativo de linfócitos e NLR) pré-operatórios da amostra total.

Parâmetro	Média ( $\sigma$ )	Mediana
Hemoglobina (g/dL)	11.7 ( $\pm 2.29$ )	11.8
RDW (%)	17.2 ( $\pm 5.24$ )	15.1
Neutrófilos Totais ( $10^9/L$ )	6.1 ( $\pm 3.43$ )	5.2
Neutrófilos (%)	67.3 ( $\pm 12.00$ )	67.5
Linfócitos Totais ( $10^9/L$ )	1.7 ( $\pm 0.85$ )	1.6
Linfócitos (%)	21.7 ( $\pm 10.14$ )	21.4
NLR ( $10^9/L$ )	4.6 ( $\pm 4.24$ )	3.3

Tabela 4 – Parâmetros laboratoriais da amostra total (n=250). RDW – *Red cell distribution width*. NLR – Relação neutrófilo-linfócito.  $\sigma$  – Desvio padrão.

A amostra total (n = 250) foi dividida em grupos em função da mediana do tempo de internamento pós-operatório. Os doentes falecidos foram considerados como um grupo independente. Esta divisão está descrita na Tabela 5.

<b>Subgrupo</b>	<b>n (%)</b>
Tempo de internamento < 9 dias	108 (43.2)
Tempo de internamento ≥ 9 dias	120 (48)
Falecidos	22 (8.8)
<b>Total</b>	<b>250 (100%)</b>

Tabela 5 – Divisão mediante presença de prolongamento do tempo de internamento pós-operatório. Doentes falecidos considerados como grupo independente.

Na Tabela 6, podemos ver a média, desvio padrão e mediana do tempo de internamento dos doentes não falecidos da amostra total (n = 228).

	<b>Média (σ)</b>	<b>Mediana (Min-Máx)</b>
Tempo de internamento (dias)	11.45 (±9.62)	9 (3-110)

Tabela 6 – Informação relativa à população de doentes não falecidos (n=228). σ – Desvio padrão.

Na Tabela 7 estão descritas as médias e desvios padrão referentes aos parâmetros laboratoriais de cada um dos diferentes grupos.

<b>Parâmetro</b>	<b>&lt; 9 dias (Média (σ)) (n = 108)</b>	<b>≥ 9 dias (Média (σ)) (n = 120)</b>	<b>Falecidos (Média (σ)) (n = 22)</b>	<b>p-value<sup>1</sup></b>
Hemoglobina (g/dL)	11.9 (±2.20)	11.6 (±2.38)	11.3 (±2.27)	0.400
RDW (%)	17.2 (±5.93)	17.3 (±4.75)	17.9 (±4.28)	0.850
Neutrófilos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	5.5 (±2.78)	6.3 (±3.32)	7.8 (±5.70)	0.011
Neutrófilos (%)	64.8 (±11.60)	68.8 (±12.12)	71.0 (±11.41)	0.012
Linfócitos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	1.9 (±0.99)	1.6 (±0.69)	1.5 (±0.73)	0.015
Linfócitos (%)	24.1 (±10.12)	20.3 (±9.68)	17.9 (±10.49)	0.003
NLR (10 <sup>9</sup> /L)	3.7 (±3.36)	4.9 (±4.23)	6.9 (±6.65)	0.003

Tabela 7 – Parâmetros laboratoriais relativos aos 3 grupos de doentes (Resultados apresentados sob a forma de Média (σ)). RDW – *Red cell distribution width*. NLR – Relação neutrófilo-linfócito. σ – Desvio padrão. <sup>1</sup> – ANOVA one-way test.

Na Tabela 8, estão descritos a AUC e o *p-value* (recurso ao teste de desempenho binário ROC) dos diversos parâmetros analíticos pré-operatórios (hemoglobina, RDW, valor total e relativo de neutrófilos, valor total e relativo de linfócitos e NLR) em cada um dos três grupos de doentes (< 9 dias; ≥ 9 dias e falecidos).

Variável	< 9 dias		≥ 9 dias		Falecidos	
	AUC	<i>p-value</i>	AUC	<i>p-value</i>	AUC	<i>p-value</i>
Hemoglobina (g/dL)	0.552	0.156	0.464	0.321	0.453	0.465
RDW (%)	0.418	0.026	0.545	0.219	0.611	0.085
Neutrófilos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	0.426	0.044	0.554	0.141	0.559	0.358
Neutrófilos (%)	0.399	0.006	0.572	0.050	0.586	0.185
Linfócitos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	0.596	0.010	0.439	0.095	0.398	0.115
Linfócitos (%)	<b>0.617</b>	<b>0.002</b>	0.422	0.033	0.384	0.072
NLR (10 <sup>9</sup> /L)	0.386	0.002	0.576	0.038	0.612	0.083

Tabela 8 – Valores de área sob a curva (AUC) e *p-value* relativos à análise estatística dos diversos parâmetros laboratoriais, em cada um dos 3 grupos de doentes. AUC – *Area Under Curve*. RDW – *Red cell distribution width*. NLR – Relação neutrófilo-linfócito.

Na sequência dos resultados apresentados na Tabela 8 são apresentados, nas Figuras 6, 7 e 8, as Curvas ROC relativas à análise estatística do **valor relativo (%) de linfócitos** para cada um dos três grupos anteriormente referidos.

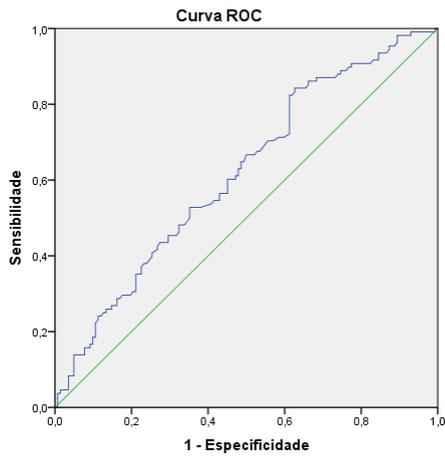


Figura 6 – Curva ROC referente ao valor relativo de linfócitos e **tempo de internamento < 9 dias** (AUC – 0.617; *p value* – 0.002)

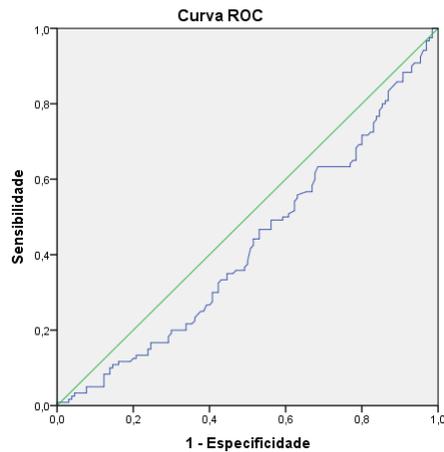


Figura 7 – Curva ROC referente ao valor relativo de linfócitos e **tempo de internamento ≥ 9 dias** (AUC – 0.422; *p value* – 0.033)

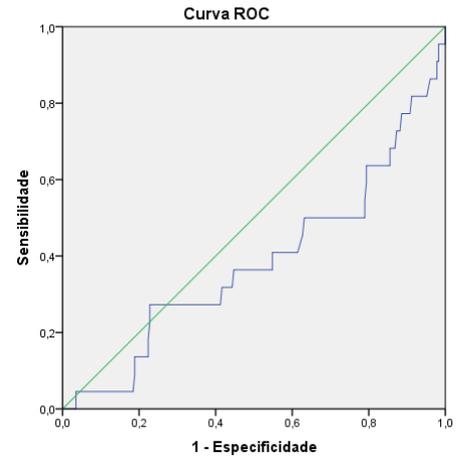


Figura 8 – Curva ROC referente ao valor relativo de linfócitos e **falecidos** (AUC – 0.384; *p value* – 0.072)

## B) Divisão mediante contexto cirúrgico e realização de anastomose

A partir da amostra incluída no estudo (n = 250), procedeu-se à divisão dos doentes mediante o seu contexto cirúrgico (electivo ou urgência) e a realização (ou não) de anastomose. A sua distribuição está presente na Figura 9.

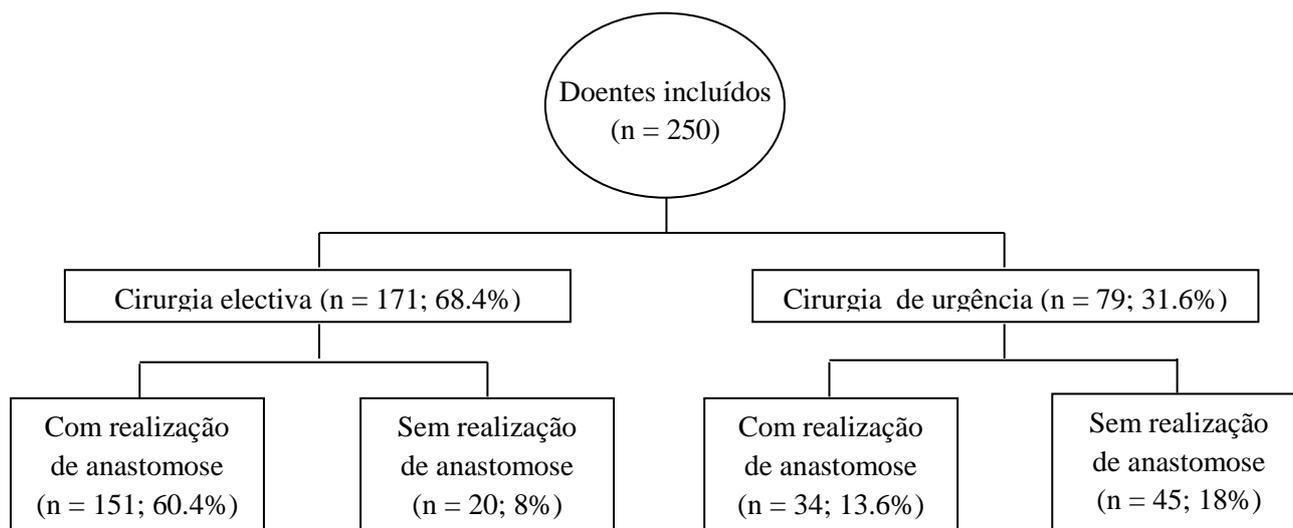


Figura 9 – Divisão dos doentes mediante contexto cirúrgico e realização de anastomose.

Foram analisados, para cada um destes grupos (cirurgia de urgência com realização de anastomose; cirurgia de urgência sem realização de anastomose; cirurgia electiva com realização de anastomose e cirurgia electiva sem realização de anastomose), os parâmetros laboratoriais pré-operatórios e a sua relação com o tempo de internamento pós-operatório e óbito.

## B.1) - Doentes submetidos a cirurgia de urgência com realização de anastomose

Na Tabela 9, podemos ver a média e mediana do tempo de internamento dos doentes não falecidos submetidos a cirurgia de urgência com realização de anastomose (n = 30).

	Média ( $\sigma$ )	Mediana (Min-Máx)
Tempo de internamento (dias)	10.83 ( $\pm 5.59$ )	9 (4-23)

Tabela 9 – Média e mediana do tempo de internamento pós-operatório.  $\sigma$  – Desvio padrão.

A média dos parâmetros laboratoriais recolhidos para cada um dos diferentes grupos (< 9 dias;  $\geq$  9 dias e falecidos), dentro da amostra de doentes submetida a cirurgia de urgência com realização de anastomose (n = 34), está descrita na Tabela 10.

Parâmetro	< 9 dias (Média ( $\sigma$ )) n = 14	$\geq$ 9 dias (Média ( $\sigma$ )) n = 16	Falecidos (Média ( $\sigma$ )) n = 4	Total (Média ( $\sigma$ )) n = 34	<i>p-value</i> <sup>1</sup>
Hemoglobina (g/dL)	11.9 ( $\pm 2.45$ )	11.3 ( $\pm 2.05$ )	10.1 ( $\pm 1.99$ )	11.4 ( $\pm 2.24$ )	0.310
RDW (%)	14.5 ( $\pm 2.49$ )	17.4 ( $\pm 3.79$ )	16.9 ( $\pm 2.65$ )	16.2 ( $\pm 3.41$ )	0.050
Neutrófilos Totais ( $10^9/L$ )	8.3 ( $\pm 3.86$ )	7.9 ( $\pm 4.14$ )	5.8 ( $\pm 1.72$ )	7.8 ( $\pm 3.81$ )	0.530
Neutrófilos (%)	72.7 ( $\pm 9.14$ )	74.1 ( $\pm 11.40$ )	71.7 ( $\pm 11.39$ )	73.3 ( $\pm 10.23$ )	0.890
Linfócitos Totais ( $10^9/L$ )	1.9 ( $\pm 0.94$ )	1.4 ( $\pm 0.47$ )	1.3 ( $\pm 0.57$ )	1.6 ( $\pm 0.73$ )	0.190
Linfócitos (%)	17.4 ( $\pm 7.24$ )	16.4 ( $\pm 8.49$ )	16.8 ( $\pm 9.41$ )	16.9 ( $\pm 7.86$ )	0.930
NLR ( $10^9/L$ )	5.5 ( $\pm 3.80$ )	6.7 ( $\pm 5.41$ )	5.6 ( $\pm 3.47$ )	6.1 ( $\pm 4.52$ )	0.760

Tabela 10 – Parâmetros laboratoriais relativos aos 3 grupos de doentes (Resultados apresentados sob a forma de Média ( $\sigma$ )). RDW – *Red cell distribution width*. NLR – Relação neutrófilo-linfócito.  $\sigma$  – Desvio padrão. <sup>1</sup> – ANOVA *one-way test*.

Na Tabela 11, estão os valores de AUC e *p-value* da análise com recurso ao teste de desempenho binário Curva-ROC, dos diversos parâmetros analíticos pré-operatórios (hemoglobina, RDW, valor total e relativo de neutrófilos, valor total e relativo de linfócitos e NLR) em cada um dos três grupos de pacientes, na amostra de doentes submetida a cirurgia de urgência com realização de anastomose (n = 34).

Parâmetro	< 9 dias (n = 14)		≥ 9 dias (n = 16)		Falecidos (n = 4)	
	AUC	p-value	AUC	p-value	AUC	p-value
Hemoglobina (g/dL)	0.648	0.146	0.458	0.679	0.254	0.115
RDW (%)	0.193	0.003	<b>0.740</b>	<b>0.017</b>	0.642	0.364
Neutrófilos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	0.579	0.441	0.493	0.945	0.333	0.285
Neutrófilos (%)	0.464	0.726	0.556	0.581	0.450	0.748
Linfócitos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	0.645	0.156	0.408	0.361	0.383	0.454
Linfócitos (%)	0.546	0.649	0.453	0.641	0.504	0.979
NLR (10 <sup>9</sup> /L)	0.463	0.713	0.550	0.617	0.467	0.831

Tabela 11 – Valores de área sob a curva (AUC) e *p-value* relativos à análise estatística dos diversos parâmetros laboratoriais, em cada um dos 3 grupos de doentes. AUC – *Area Under Curve*. RDW – *Red cell distribution width*. NLR – Relação neutrófilo-linfócito.

Na sequência dos resultados apresentados na Tabela 11, são apresentados, nas Figuras 10, 11 e 12, as Curvas ROC relativas à análise estatística do **valor de RDW**, ao nível de cada um dos três grupos anteriormente referidos.

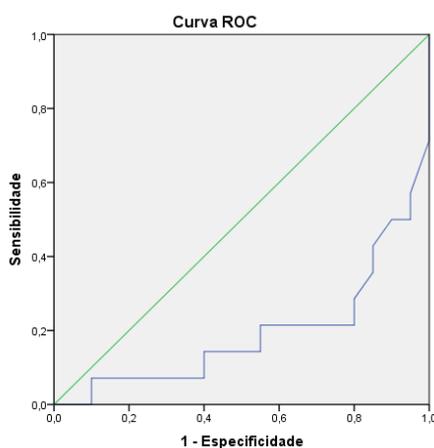


Figura 10 – Curva ROC referente ao valor de RDW e tempo de internamento < 9 dias (AUC – 0.193; *p value* – 0.003)

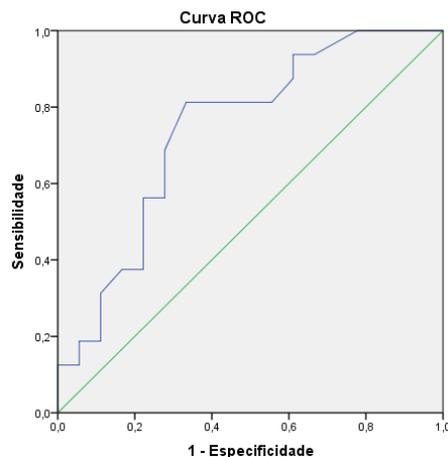


Figura 11 – Curva ROC referente ao valor de RDW e tempo de internamento ≥ 9 dias (AUC – 0.740; *p value* – 0.017)

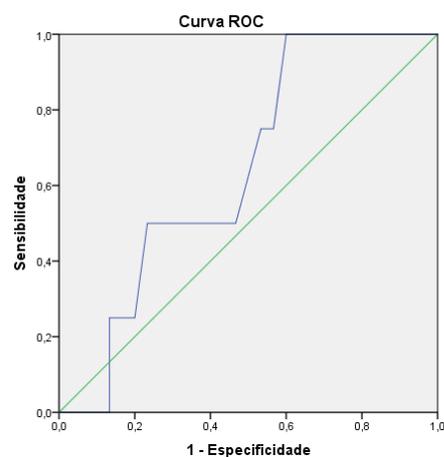


Figura 12 – Curva ROC referente ao valor de RDW e falecidos (AUC – 0.642; *p value* – 0.364)

## B.2) - Doentes submetidos a cirurgia de urgência sem realização de anastomose

Na Tabela 12, podemos ver a média e mediana do tempo de internamento dos doentes não falecidos submetidos a cirurgia de urgência sem realização de anastomose (n = 36).

	Média ( $\sigma$ )	Mediana (Min-Máx)
Tempo de internamento (dias)	12.67 ( $\pm 7.39$ )	10 (5-43)

Tabela 12– Média e mediana do tempo de internamento pós-operatório.  $\sigma$  – Desvio padrão.

A média dos parâmetros laboratoriais recolhidos para cada um dos diferentes grupos (< 9 dias;  $\geq$  9 dias e falecidos), na amostra de doentes submetidos a cirurgia de urgência sem realização de anastomose (n = 45), está descrita na Tabela 13.

Parâmetro	< 9 dias (Média ( $\sigma$ )) n = 8	$\geq$ 9 dias (Média ( $\sigma$ )) n = 28	Falecidos (Média ( $\sigma$ )) n = 9	Total (Média ( $\sigma$ )) n = 45	<i>p-value</i> <sup>1</sup>
Hemoglobina (g/dL)	13.1 ( $\pm 1.87$ )	12.8 ( $\pm 2.34$ )	11.9 ( $\pm 2.48$ )	12.6 ( $\pm 2.28$ )	0.510
RDW (%)	15.1 ( $\pm 1.61$ )	15.6 ( $\pm 2.57$ )	18.8 ( $\pm 4.97$ )	16.1 ( $\pm 3.29$ )	0.020
Neutrófilos Totais ( $10^9/L$ )	8.4 ( $\pm 3.36$ )	7.9 ( $\pm 4.10$ )	9.9 ( $\pm 7.12$ )	8.5 ( $\pm 4.68$ )	0.590
Neutrófilos (%)	71.6 ( $\pm 11.77$ )	74.9 ( $\pm 12.22$ )	74.6 ( $\pm 11.75$ )	74.2 ( $\pm 11.85$ )	0.790
Linfócitos Totais ( $10^9/L$ )	2.3 ( $\pm 1.91$ )	1.5 ( $\pm 0.75$ )	1.2 ( $\pm 0.56$ )	1.6 ( $\pm 1.06$ )	0.070
Linfócitos (%)	19.7 ( $\pm 11.21$ )	16.4 ( $\pm 9.08$ )	14.8 ( $\pm 11.83$ )	16.7 ( $\pm 9.92$ )	0.600
NLR ( $10^9/L$ )	6.9 ( $\pm 8.41$ )	6.8 ( $\pm 4.62$ )	9.9 ( $\pm 9.03$ )	7.4 ( $\pm 6.38$ )	0.450

Tabela 13 – Parâmetros laboratoriais relativos aos 3 grupos de doentes (Resultados apresentados sob a forma de Média ( $\sigma$ )). RDW – *Red cell distribution width*. NLR – Relação neutrófilo-linfócito.  $\sigma$  – Desvio padrão. <sup>1</sup> – ANOVA *one-way test*.

Na Tabela 14, estão os valores de AUC e *p-value*, da análise com recurso ao teste de desempenho binário Curva-ROC dos diversos parâmetros analíticos pré-operatórios (hemoglobina, RDW, valor total e relativo de neutrófilos, valor total e relativo de linfócitos e NLR) em cada um dos três grupos de pacientes, na amostra de doentes submetida a cirurgia de urgência sem realização de anastomose (n = 45).

Parâmetro	< 9 dias (n = 8)		≥ 9 dias (n = 28)		Falecidos (n = 9)	
	AUC	p-value	AUC	p-value	AUC	p-value
Hemoglobina (g/dL)	0.590	0.431	0.526	0.770	0.380	0.268
RDW (%)	0.394	0.350	0.369	0.143	<b>0.790</b>	<b>0.008</b>
Neutrófilos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	0.547	0.678	0.441	0.512	0.543	0.691
Neutrófilos (%)	0.407	0.414	0.559	0.512	0.498	0.989
Linfócitos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	0.659	0.163	0.494	0.944	0.364	0.212
Linfócitos (%)	0.608	0.342	0.501	0.991	0.400	0.356
NLR (10 <sup>9</sup> /L)	0.395	0.357	0.501	0.991	0.594	0.387

Tabela 14 – Valores de área sob a curva (AUC) e *p-value* relativos à análise estatística dos diversos parâmetros laboratoriais, em cada um dos 3 grupos de doentes. AUC – Area Under Curve. RDW – Red cell distribution width. NLR – Relação neutrófilo-linfócito.

Na sequência dos resultados apresentados na Tabela 10, são apresentados, nas Figuras 13, 14 e 15, as Curvas ROC relativas à análise estatística do **valor de RDW**, para cada um dos três grupos anteriormente referidos.

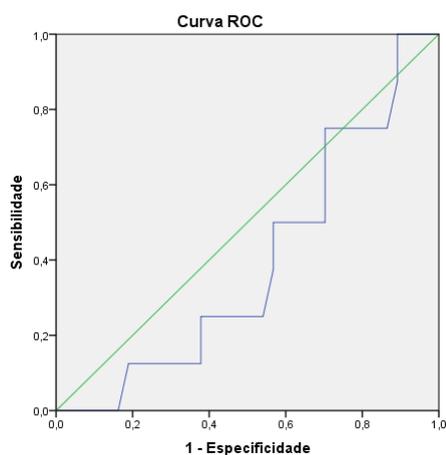


Figura 13 – Curva ROC referente ao valor de RDW e tempo de internamento < 9 dias (AUC – 0.394; *p value* – 0.350)

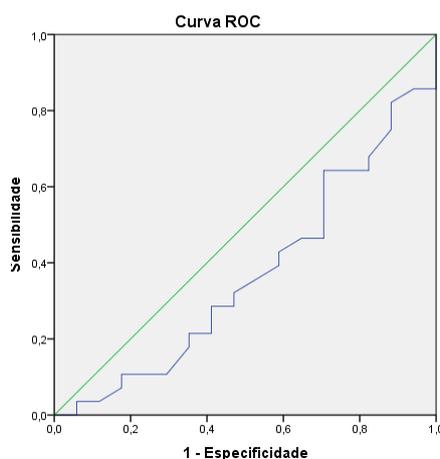


Figura 14 – Curva ROC referente ao valor de RDW e tempo de internamento ≥ 9 dias (AUC – 0.369; *p value* – 0.143)

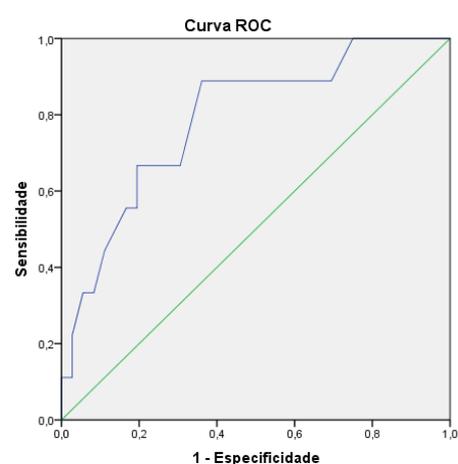


Figura 15 – Curva ROC referente ao valor de RDW e falecidos (AUC – 0.790; *p value* – 0.008)

### B.3) - Doentes submetidos a cirurgia electiva com realização de anastomose

Na Tabela 15, podemos ver a média e mediana do tempo de internamento dos doentes não falecidos submetidos a cirurgia electiva com realização de anastomose (n = 144).

	<b>Média (<math>\sigma</math>)</b>	<b>Mediana (Min-Máx)</b>
Tempo de internamento (dias)	10.94 ( $\pm$ 10.61)	8 (4-110)

Tabela 15 – Média e mediana do tempo de internamento pós-operatório.  $\sigma$  – Desvio padrão.

A média dos parâmetros laboratoriais recolhidos para cada um dos diferentes grupos (< 9 dias;  $\geq$  9 dias e falecidos), dentro da amostra de doentes submetida a cirurgia em contexto electivo com realização de anastomose (n = 151), está descrita na Tabela 16.

<b>Parâmetro</b>	<b>&lt; 9 dias (Média (<math>\sigma</math>)) n = 82</b>	<b><math>\geq</math> 9 dias (Média (<math>\sigma</math>)) n = 62</b>	<b>Falecidos (Média (<math>\sigma</math>)) n = 7</b>	<b>Total (Média (<math>\sigma</math>)) n = 151</b>	<b>p- value<sup>1</sup></b>
Hemoglobina (g/dL)	11.8 ( $\pm$ 2.17)	11.2 ( $\pm$ 2.35)	11.6 ( $\pm$ 2.34)	11.5 ( $\pm$ 2.57)	0.260
RDW (%)	17.9 ( $\pm$ 6.52)	17.8 ( $\pm$ 5.57)	17.2 ( $\pm$ 4.56)	17.8 ( $\pm$ 6.03)	0.950
Neutrófilos Totais ( $10^9/L$ )	4.8 ( $\pm$ 2.01)	5.3 ( $\pm$ 2.44)	6.4 ( $\pm$ 5.57)	5.1 ( $\pm$ 2.44)	0.160
Neutrófilos (%)	62.1 ( $\pm$ 10.98)	64.6 ( $\pm$ 11.61)	63.7 ( $\pm$ 9.73)	63.2 ( $\pm$ 11.18)	0.430
Linfócitos Totais ( $10^9/L$ )	1.9 ( $\pm$ 0.89)	1.7 ( $\pm$ 0.73)	2.1 ( $\pm$ 0.69)	1.8 ( $\pm$ 0.82)	0.320
Linfócitos (%)	26.1 ( $\pm$ 9.84)	23.5 ( $\pm$ 9.74)	25.1 ( $\pm$ 7.02)	24.9 ( $\pm$ 9.72)	0.280
NLR ( $10^9/L$ )	3.0 ( $\pm$ 1.93)	3.7 ( $\pm$ 3.11)	2.9 ( $\pm$ 1.53)	3.3 ( $\pm$ 2.48)	0.240

Tabela 16 – Parâmetros laboratoriais relativos aos 3 grupos de doentes (Resultados apresentados sob a forma de Média ( $\sigma$ )). RDW – *Red cell distribution width*. NLR – Relação neutrófilo-linfócito.  $\sigma$  – Desvio padrão. <sup>1</sup> – ANOVA *one-way test*.

Na Tabela 17, estão os valores de AUC e *p-value*, da análise com recurso ao teste de desempenho binário Curva-ROC dos diversos parâmetros analíticos pré-operatórios (hemoglobina, RDW, valor total e relativo de neutrófilos, valor total e relativo de linfócitos e NLR) em cada um dos três grupos de pacientes, na amostra de doentes submetida a cirurgia em contexto electivo com realização de anastomose (n = 151).

Parâmetro	< 9 dias (n = 82)		≥ 9 dias (n = 62)		Falecidos (n = 7)	
	AUC	<i>p-value</i>	AUC	<i>p-value</i>	AUC	<i>p-value</i>
Hemoglobina (g/dL)	0.576	0.109	0.413	0.069	0.550	0.655
RDW (%)	0.471	0.539	0.530	0.525	0.497	0.975
Neutrófilos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	0.441	0.214	0.560	0.214	0.504	0.972
Neutrófilos (%)	0.436	0.175	0.571	0.139	0.473	0.808
Linfócitos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	0.541	0.391	0.430	0.146	0.653	0.172
Linfócitos (%)	0.568	0.150	0.425	0.116	0.529	0.794
NLR (10 <sup>9</sup> /L)	0.431	0.146	0.575	0.116	0.474	0.818

Tabela 17 – Valores de área sob a curva (AUC) e *p-value* relativos à análise estatística dos diversos parâmetros laboratoriais, em cada um dos 3 grupos de doentes. AUC – *Area Under Curve*. RDW – *Red cell distribution width*. NLR – Relação neutrófilo-linfócito.

#### B.4) - Doentes submetidos a cirurgia electiva sem realização de anastomose

Na Tabela 18, podemos ver a média e mediana do tempo de internamento dos doentes não falecidos submetidos a cirurgia electiva sem realização de anastomose (n = 18).

	Média ( $\sigma$ )	Mediana (Min-Máx)
Tempo de internamento (dias)	14.11 ( $\pm 10.47$ )	10.5 (3-47)

Tabela 18 – Média e mediana do tempo de internamento pós-operatório.  $\sigma$  – Desvio padrão.

A média dos parâmetros laboratoriais recolhidos para cada um dos diferentes grupos (< 9 dias;  $\geq$  9 dias e falecidos), dentro da amostra de doentes submetida a cirurgia em contexto electivo sem realização de anastomose (n = 20), está descrita na Tabela 19.

Parâmetro	< 9 dias (Média ( $\sigma$ )) n = 4	$\geq$ 9 dias (Média ( $\sigma$ )) n = 14	Falecidos (Média ( $\sigma$ )) n = 2	Total (Média ( $\sigma$ )) n = 20	<i>p-value</i> <sup>1</sup>
Hemoglobina (g/dL)	11.5 ( $\pm 2.68$ )	11.4 ( $\pm 2.41$ )	10.3 ( $\pm 1.56$ )	11.3 ( $\pm 2.32$ )	0.200
RDW (%)	14.7 ( $\pm 2.15$ )	18.3 ( $\pm 4.71$ )	17.7 ( $\pm 5.16$ )	17.5 ( $\pm 4.40$ )	0.380
Neutrófilos Totais ( $10^9/L$ )	4.7 ( $\pm 1.29$ )	5.7 ( $\pm 1.84$ )	7.1 ( $\pm 3.64$ )	5.6 ( $\pm 1.92$ )	0.360
Neutrófilos (%)	77.5 ( $\pm 5.55$ )	69.3 ( $\pm 7.35$ )	79.4 ( $\pm 6.22$ )	71.9 ( $\pm 7.83$ )	0.060
Linfócitos Totais ( $10^9/L$ )	0.8 ( $\pm 0.19$ )	1.4 ( $\pm 0.52$ )	0.7 ( $\pm 0.11$ )	1.2 ( $\pm 0.53$ )	0.038
Linfócitos (%)	14.5 ( $\pm 4.74$ )	18.3 ( $\pm 7.32$ )	8.7 ( $\pm 2.55$ )	16.6 ( $\pm 7.08$ )	0.170
NLR ( $10^9/L$ )	6.2 ( $\pm 3.40$ )	5.2 ( $\pm 4.69$ )	9.7 ( $\pm 3.58$ )	5.9 ( $\pm 4.40$ )	0.430

Tabela 19 – Parâmetros laboratoriais relativos aos 3 grupos de doentes (Resultados apresentados sob a forma de Média ( $\sigma$ )). RDW – *Red cell distribution width*. NLR – Relação neutrófilo-linfócito.  $\sigma$  – Desvio padrão. <sup>1</sup> – ANOVA *one-way test*.

Na Tabela 20, estão os valores de AUC e *p-value*, da análise com recurso ao teste de desempenho binário Curva-ROC dos diversos parâmetros analíticos pré-operatórios (hemoglobina, RDW, valor total e relativo de neutrófilos, valor total e relativo de linfócitos e NLR) em cada um dos três grupos de pacientes, na amostra de doentes submetida a cirurgia em contexto electivo sem realização de anastomose (n = 20).

Variável	< 9 dias (n = 4)		≥ 9 dias (n = 14)		Falecidos (n = 2)	
	AUC	p-value	AUC	p-value	AUC	p-value
Hemoglobina (g/dL)	0.500	1.000	0.571	0.621	0.333	0.450
RDW (%)	0.266	0.156	0.661	0.266	0.542	0.850
Neutrófilos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	0.297	0.219	0.595	0.509	0.639	0.529
Neutrófilos (%)	0.781	0.089	0.155	0.017	0.806	0.166
Linfócitos Totais (10 <sup>9</sup> /L)	0.172	0.047	<b>0.917</b>	<b>0.004</b>	0.653	0.172
Linfócitos (%)	0.438	0.705	0.714	0.138	0.111	0.078
NLR (10 <sup>9</sup> /L)	0.609	0.508	0.250	0.083	0.889	0.078

Tabela 20 – Valores de área sob a curva (AUC) e *p-value* relativos à análise estatística dos diversos parâmetros laboratoriais, em cada um dos 3 grupos de doentes. AUC – *Area Under Curve*. RDW – *Red cell distribution width*. NLR – Relação neutrófilo-linfócito.

Na seqüência dos resultados apresentados na Tabela 20, são apresentados, nas Figuras 16, 17 e 18, as Curvas ROC referentes ao **valor total de linfócitos**, ao nível de cada um dos três grupos anteriormente referidos.

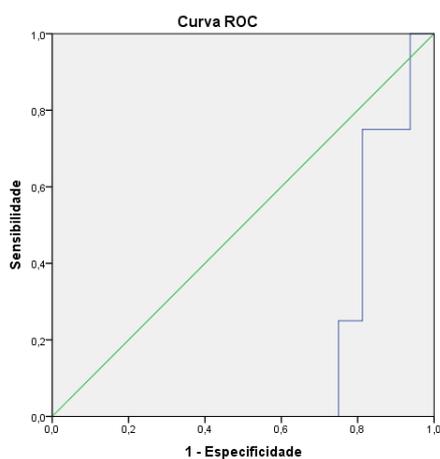


Figura 16 – Curva ROC referente ao valor total de linfócitos e **tempo de internamento < 9 dias** (AUC – 0.172; *p value* – 0.047)

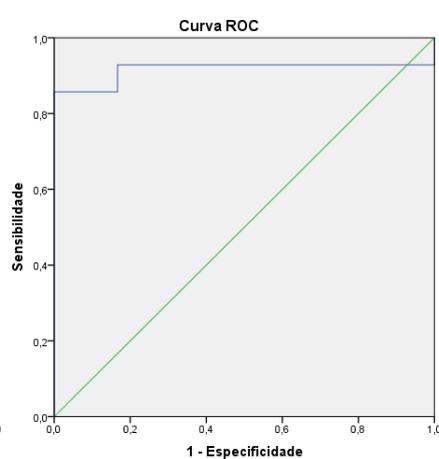


Figura 17 – Curva ROC referente ao valor total de linfócitos e **tempo de internamento ≥ 9 dias** (AUC – 0.917; *p value* – 0.004)

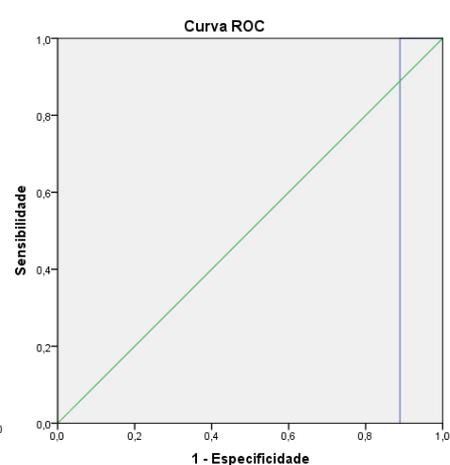


Figura 18 – Curva ROC referente ao valor total de linfócitos e **falecidos** (AUC – 0.653; *p value* – 0.172)

## **Discussão**

### **A) Amostra total**

No presente trabalho tentámos avaliar os valores pré-operatórios de hemoglobina, RDW, neutrófilos, linfócitos e NLR como preditores de prolongamento do tempo de internamento em adultos submetidos a cirurgia de ressecção cólica e/ou rectal.

Não existe consenso na literatura sobre a definição de prolongamento do tempo de internamento pós-operatório. No presente estudo, este prolongamento foi definido, de acordo com a mediana dos tempos de internamento de todos os doentes incluídos, como um período superior ou igual a 9 dias.

Os doentes falecidos no decorrer do período de internamento pós-operatório foram considerados um terceiro grupo independente com o objetivo de diminuir a heterogeneidade e variabilidade existente entre os doentes pertencentes a cada um dos dois restantes grupos (internamento pós-operatório < 9 dias e ≥ 9 dias).

Na avaliação da amostra total (n = 250) nenhum dos marcadores avaliados (hemoglobina, RDW, valor total e relativo de neutrófilos, valor total de linfócitos e NLR) foi preditor de aumento do tempo de internamento pós-operatório.

A média dos valores de Hb foi 11.7 (anemia). Isto vai de encontro à apresentação possível da neoplasia cólica e/ou rectal assim como à diversidade e heterogeneidade existente na amostra total. A variabilidade de valores de hemoglobina poderá dever-se à realização de terapêuticas medicamentosas neoadjuvantes e ausência de proliferação eritrocitária consequente à inflamação crónica (conhecidos fatores causadores de anemia), que não foram avaliados.

A média dos valores de RDW foi 17.2 (anisocitose). A incapacidade de predição de prolongamento do tempo de internamento pós-operatório verificado com o RDW (*p-value* = 0.850) poderá reflectir a disparidade e heterogeneidade dos valores laboratoriais presentes na amostra total. A amostra total representa, simultaneamente, doentes submetidos a cirurgia em contexto electivo e de urgência, em diferentes estadios TMN (não avaliado) que nem sempre reflectem a existência de um estado inflamatório crónico.

O valor total e relativo de neutrófilos encontra-se alterado, tendencialmente, em estados inflamatórios agudos (26) (infecções, síndromes coronárias agudas (SCA) ou hemorragia). A variabilidade de formas de apresentação do doente com neoplasia cólica e/ou rectal poderá justificar a ausência de um estado inflamatório agudo (predominantemente nos doentes submetidos a cirurgia em contexto electivo) que permita prever um prolongamento do tempo de internamento através da medição do valor total e relativo (%) de neutrófilos.

Sendo o valor de NLR calculado com base no valor de neutrófilos e linfócitos, é diretamente influenciado pelas suas limitações. Consequentemente, este índice é duplamente afectado pela disparidade de valores laboratoriais (valor total de neutrófilos e valor total de linfócitos) verificados na amostra total de doentes.

Na amostra total de doentes, as médias dos valores relativos de linfócitos foram: < 9 dias - 24.1%; ≥ 9 dias - 20.3% e falecidos - 17.9% (*p-value* 0.003). Foi verificada uma correlação positiva com o valor relativo de linfócitos com um **tempo de internamento < 9 dias** (n = 108). Ainda assim, esta correlação é considerada fraca (curva ROC: AUC 0.617; *p-value* 0.002), reflexo da heterogeneidade verificada entre os doentes incluídos no estudo. Deste modo, é insuficiente para afirmar a capacidade preditora do tempo de internamento pós-operatório deste parâmetro laboratorial.

## **B) Divisão mediante contexto cirúrgico e realização de anastomose**

A divisão da amostra global mediante o contexto cirúrgico (realização de ressecção cólica e/ou rectal em contexto electivo ou em regime de urgência) e realização (ou não) de anastomose foi efectuada para verificar se os parâmetros laboratoriais avaliados poderiam ter um papel diferente em diferentes contextos.

Os marcadores **hemoglobina, valor total e relativo de neutrófilos, valor relativo de linfócitos e NLR** não foram preditores de aumento do tempo de internamento pós-operatório em qualquer um dos 4 grupos de doentes.

A incapacidade do valor de hemoglobina prever um prolongamento do tempo de internamento pós-operatório, poderá dever-se à heterogeneidade de formas de apresentação da neoplasia cólica e/ou rectal, à variabilidade de valores de hemoglobina na sequência da realização de terapêuticas medicamentosas neoadjuvantes e ausência de proliferação eritrocitária consequente à inflamação crónica (conhecidos fatores causadores de anemia) que não foram avaliados.

O valor total e relativo de neutrófilos encontra-se alterado, tendencialmente, em estados inflamatórios agudos (26) (infecções, SCA ou hemorragia). A variabilidade de formas de apresentação do doente com neoplasia cólica e/ou rectal poderá justificar a ausência de um estado inflamatório agudo que permita antecipar um prolongamento do tempo de internamento através da medição do valor total e relativo (%) de neutrófilos.

A ausência de resultados positivos verificados com o valor relativo de linfócitos poderá ser explicado pelos achados heterogéneos de linfocitose e linfopenia dentro da mesma amostra de doentes com o diagnóstico de neoplasia colo-rectal.

Sendo o valor de NLR calculado com base no valor de neutrófilos e linfócitos, é diretamente influenciado pelas suas limitações. Consequentemente, este índice é duplamente afectado pela variabilidade de valores laboratoriais (valor total de neutrófilos e valor total de linfócitos) verificados na amostra total de doentes.

## B.1) RDW

Na amostra de doentes submetidos a **cirurgia de urgência com realização de anastomose**, as médias dos valores de RDW foram: < 9 dias - 14.5%; ≥ 9 dias – 17.4% e falecidos - 16.9% (*p-value* 0.050). O valor de RDW apresentou uma correlação razoável com o **tempo de internamento ≥ 9 dias** (n = 16) (AUC 0.740; *p-value* 0.017). Tendo por base a curva ROC correspondente à correlação anteriormente referida, procedeu-se à identificação do valor associado à maior taxa de sensibilidade e especificidade, simultaneamente. O valor de RDW proposto é 14.750 (valor de *cut-off*) (sensibilidade – 0.813; especificidade – 0.667).

Em estudos prévios, foi relatado que um aumento do valor de RDW (anisocitose) se encontra associado a estados inflamatórios crónicos (nomeadamente o predisposto por neoplasia cólica e/ou rectal).

A análise deste parâmetro sugere que um aumento do valor de RDW possa ser preditivo de um período de internamento pós-operatório ≥ 9 dias (nos doentes submetidos a cirurgia em contexto de urgência com realização de anastomose), possivelmente através do aumento das complicações pós-operatórias. O carácter urgente do contexto cirúrgico poderá indicar um estado inflamatório crónico mais exacerbado ou uma neoplasia em estadio mais avançado, reflectido na anisocitose destes doentes.

Na amostra de doentes submetidos a **cirurgia de urgência sem realização de anastomose**, as médias dos valores de RDW foram: < 9 dias – 15.1%; ≥ 9 dias – 15.6% e falecidos – 18.8% (*p-value* 0.020). O valor de RDW apresentou uma correlação razoável com a ocorrência de **morte** (n = 9) (AUC 0.790; *p-value* 0.008). Tendo por base a curva ROC correspondente à correlação anteriormente referida, procedeu-se à identificação do valor associado à maior taxa de sensibilidade e especificidade, simultaneamente. O valor de RDW proposto é 15.300 (valor de *cut-off*) (sensibilidade – 0.889; especificidade – 0.639).

O RDW foi considerado, noutros estudos, um forte preditor de mortalidade em diversos tipos de neoplasia (nomeadamente a cólica e/ou rectal) (13,14,15,16).

Esta análise sugere que um aumento do valor de RDW possa ser preditiva de um aumento da mortalidade pós-operatória nos doentes submetidos a cirurgia em contexto de urgência, sem realização de anastomose.

Ainda assim, tendo em conta a amostra de doentes falecidos, submetidos a cirurgia de urgência sem realização de anastomose ( $n = 9$ ), há que considerar a amostra como limitativa, apesar de um *p-value* baixo.

## B.2) Linfócitos totais

Na amostra de doentes submetidos a **cirurgia electiva sem realização de anastomose**, as médias dos valores totais de límfócitos foram: < 9 dias – 0.8; ≥ 9 dias – 1.4 e falecidos – 0.7 (*p-value* 0.038). O valor total de linfócitos apresentou uma correlação excelente com o **tempo de internamento ≥ 9 dias** (n = 14) (AUC 0.917; *p-value* 0.004). Tendo por base a curva ROC correspondente à correlação anteriormente referida, procedeu-se à identificação do valor associado à maior taxa de sensibilidade e especificidade, simultaneamente. O valor de linfócitos totais proposto é 0.93 (valor de *cut-off*) (sensibilidade – 0.929; especificidade – 0.833).

Diversos estudos demonstraram, previamente, que alterações ao nível do valor total de linfócitos poderão ser reflexo de estados inflamatórios crónicos (17,18) como o predisposto pelas neoplasias (nomeadamente a cólica e/ou rectal).

Esta análise sugere que um aumento do valor total de linfócitos possa ser preditor de um tempo de internamento pós-operatório ≥ 9 dias (no grupo de doentes submetidos a cirurgia em contexto electivo sem realização de anastomose).

Ainda assim, dado o número de doentes submetidos a cirurgia electiva sem a realização de anastomose (< 9 dias: n = 4; ≥ 9 dias: n = 14; falecidos n = 2; total = 20) a análise comparativa entre grupos é limitativa.

## **Limitações**

O presente estudo apresenta várias limitações, nomeadamente: a não avaliação de co-morbilidades (predominantemente cardíacas, pulmonares ou renais) ou realização de terapêuticas farmacológicas que possam influenciar os parâmetros laboratoriais pré-operatórios.

A diversidade de equipas cirúrgicas responsáveis pela população incluída neste estudo, poderá ser parcialmente responsável por alguma heterogeneidade ao nível dos tempos de internamento.

A existência de casos sociais, também poderá ter influência no tempo de internamento pós-operatório.

A considerar ainda que o número limitado de doentes incluídos em determinados grupos, poderá impossibilitar uma análise estatística mais segura.

Por último, a não inclusão dos doentes re-internados poderá ter limitado a análise, pela não inclusão de mais complicações pós-operatórias.

## Conclusão

Os resultados deste estudo sugerem que a hemoglobina, o valor total e relativo de neutrófilos, o valor relativo de linfócitos e o NLR não são preditores do aumento de tempo de internamento pós-operatório, nem de óbito, em cirurgia cólica e/ou rectal.

Apesar de não o serem para a amostra total, o valor de RDW e o valor total de linfócitos surgem como possíveis marcadores de um aumento do tempo de internamento/óbito em dois grupos de doentes.

O RDW foi preditor de prolongamento do tempo de internamento em doentes submetidos a cirurgia cólica e/ou rectal em contexto de urgência com realização de anastomose.

Em segundo lugar, o RDW foi preditor de óbito em doentes submetidos a cirurgia cólica e/ou rectal em contexto de urgência sem realização de anastomose.

O valor total de linfócitos foi preditor de prolongamento do tempo de internamento nos doentes submetidos a cirurgia em contexto electivo sem realização de anastomose.

O mesmo não se verificou para os restantes grupos.

No entanto, é necessário salientar a existência de diversas variáveis (não avaliadas) que podem influenciar o tempo de internamento pós-operatório. Em segundo lugar, as correlações verificadas com o valor de RDW são consideradas razoáveis (AUC: 0.740 e AUC: 0.790) apesar de *p-value* baixo (0.017 e 0.008). Por último, a existência de grupos com número de doentes reduzido, poderá limitar a análise estatística.

Pelo seu valor preditivo de prolongamento do tempo de internamento pós-operatório em contexto de urgência, o RDW poderá ser um parâmetro a incluir, futuramente, nos diferentes scores de previsão do risco de complicações pós-cirurgia cólica e/ou rectal, em virtude da sua fácil obtenção.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Paulo Costa pelo estímulo, alento e influência que deram origem a este projeto.

Um especial obrigado ao Dr. Miguel Fróis Borges pela total disponibilidade, ensinamentos e ajuda, sem a qual não seria possível a realização deste trabalho.

## Bibliografia

1 - Leung, E., McArdle, K., & Wong, L. S. (2011). Risk-adjusted scoring systems in colorectal surgery. *International Journal of Surgery*, 9(2), 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2010.10.016>

2 - Hyšpler, R., Tichá, A., Kaška, M., Žaloudková, L., Plíšková, L., Havel, E., & Zadák, Z. (2015). Markers of Perioperative Bowel Complications in Colorectal Surgery Patients. *Disease Markers*, 2015, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/428535>

3 - Andersson, B., Ansari, D., Nordén, M., Nilsson, J., & Andersson, R. (2013). Surgical Stress Response After Colorectal Resection. *International Surgery*, 98(4), 292–299. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-12-00009.1>

4 - Vugt, J. L. van. (2014). Improving the outcomes in oncological colorectal surgery. *World Journal of Gastroenterology*, 20(35), 12445. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i35.12445>

5 - Liu, L., Liu, L., Liang, L.-C., Zhu, Z., Wan, X., Dai, H., & Huang, Q. (2018). Impact of Preoperative Anemia on Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Elective Colorectal Surgery. *Gastroenterology Research and Practice*, 2018, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/2417028>

6 - Park, J.-H., Kim, D.-H., Kim, B.-R., & Kim, Y.-W. (2018). The American Society of Anesthesiologists score influences on postoperative complications and total hospital charges after laparoscopic colorectal cancer surgery: *Medicine*, 97(18), e0653. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010653>

7 - Kirchoff, P., Clavien, P.-A., & Hahnloser, D. (2010). Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient safety in surgery*, 4(1), 5.

8 - Schwartzman, U. P. y, Batista, K. T., Duarte, L. T. D., Saraiva, R. Â., & Fernandes, M. do carmo B. de C. (2011). Complicações anestésicas em Cirurgia Plástica e a importância da consulta pré-anestésica como instrumento de segurança. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (Impresso)*, 26(2), 221–227. <https://doi.org/10.1590/S1983-51752011000200007>

9 - De Regil, M., Pena-Rosas, J., Cusick, S., Lynch, S. (2011). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *WHO*. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO\\_NMH\\_NHD\\_MNM\\_11.1\\_eng.pdf?sequence=3&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=3&isAllowed=y)

10 - Danese, E., Lippi, G., Montagnana, M. (2015) Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *Journal of Thoracic Disease*.

11 - Hsieh, Y.-P., Chang, C.-C., Kor, C.-T., Yang, Y., Wen, Y.-K., & Chiu, P.-F. (2016). The predictive role of red cell distribution width in mortality among chronic kidney disease patients. *PloS one*, 11(12), e0162025.

12 – Braun, E., Domany, E., Kenig, Y., Mazor, Y., Makhoul, B. F., & Azzam, Z. S. (2011). Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. *Critical care*, 15(4), R194.

13 – Zhang, X., Wu, Q., Hu, T., Gu, C., Bi, L., & Wang, Z. (2018). Elevated red blood cell distribution width contributes to poor prognosis in patients undergoing resection for nonmetastatic rectal cancer: *Medicine*, 97(3), e9641. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009641>

14 - Cheng, S., Han, F., Wang, Y., Xu, Y., Qu, T., Ju, Y., & Lu, Z. (2017). The red distribution width and the platelet distribution width as prognostic predictors in gastric cancer. *BMC Gastroenterology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0685-7>

15 - Ai, L., Mu, S., & Hu, Y. (2018). Prognostic role of RDW in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell International*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0558-3>

16 - Qin, Y., Wang, P., Huang, Z., Huang, G., Tang, J., Guo, Y., ... Lin, F. (2017). The value of red cell distribution width in patients with ovarian cancer: *Medicine*, 96(17), e6752. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006752>

17 - Song, Y., Yang, Y., Gao, P., Chen, X., Yu, D., Xu, Y., ... Wang, Z. (2017). The preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is a superior indicator of prognosis compared with other inflammatory biomarkers in resectable colorectal cancer. *BMC Cancer*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3752-0>

18 - Rashtak, S., Ruan, X., Druliner, B. R., Liu, H., Therneau, T., Mouchli, M., & Boardman, L. A. (2017). Peripheral Neutrophil to Lymphocyte Ratio Improves Prognostication in Colon Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 16(2), 115–123.e3. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.008>

19 - Seong, M.-K. (2015). Prognostic Inflammation Score in Surgical Patients with Colorectal Cancer. *Journal of Korean Medical Science*, 30(12), 1793. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.12.1793>

20 - Chen, Z.-Y., Raghav, K., Lieu, C. H., Jiang, Z.-Q., Eng, C., Vauthey, J.-N., ... Kopetz, S. (2015). Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 112(6), 1088–1097. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.61>

21 - Prasad, K. G., Nelson, B. G., Deig, C. R., Schneider, A. L., & Moore, M. G. (2016). ACS NSQIP Risk Calculator: An Accurate Predictor of Complications in Major Head and Neck Surgery? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 155(5), 740–742. <https://doi.org/10.1177/0194599816655976>

22 - Pinho, S., Lagarto, F., Gomes, B., Costa, L., Nunes, C. S., & Oliveira, C. (2018). CR-POSSUM and Surgical Apgar Score as predictive factors for patients' allocation after colorectal surgery. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 68(4), 351–357. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2018.01.006>

23 - Bilimoria, K. Y., Liu, Y., Paruch, J. L., Zhou, L., Kmieciak, T. E., Ko, C. Y., & Cohen, M. E. (2013). Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aid and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. *Journal of the American College of Surgeons*, 217(5), 833-842.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385>

24 - Forget, P., Khalifa, C., Defour, J.-P., Latinne, D., Van Pel, M.-C., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>

25 - Newall, F., Barnes, C., Savoia, H., Campbell, J., & Monagle, P. (2003). Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics*, 112(5), e386–e386.

26 - Selders, G. S., Fetz, A. E., Radic, M. Z., & Bowlin, G. L. (2017). An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regenerative Biomaterials*, 4(1), 55–68. <https://doi.org/10.1093/rb/rbw041>