








O papel da proteína C-reativa na detecção de vazamento anastomótico colorretal e na alta precoce mais segura

C-reactive protein for detection of colorectal anastomotic leakage and safer early discharge

TOMAS MDM MARQUES¹ ; ELIEL M ROVARIS¹; REBECA H NAHIME¹; PAULO ROBERTO STEVANATO TCBC-MS¹ ; BRUNA EC KUPPER¹ ; ANDRE L BETTIATI¹ ; TIAGO S BEZERRA¹; RENATA M TAKAHASHI¹; WILSON T NAKAGAWA¹ ; ADEMAR LOPES¹ ; SAMUEL AGUIAR TCBC-SP¹ .

R E S U M O

Objetivo: A fístula de anastomose colorretal está associada a maior mortalidade, necessidade de reoperações, formação de estomas de derivação, alta hospitalar tardia e aumento de custos. A detecção precoce é fundamental para reduzir morbidade e melhorar os desfechos clínicos. Este estudo teve como objetivo avaliar o papel da proteína C-reativa (PCR) na detecção precoce de fístulas anastomóticas para otimizar o tratamento e acelerar a recuperação. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional prospectivo que incluiu pacientes submetidos a colectomias no AC Camargo Cancer Center entre outubro de 2021 e dezembro de 2022. A PCR foi sistematicamente medida no 3º dia pós-operatório. O cuidado pós-operatório seguiu um protocolo institucional de recuperação precoce, incluindo alimentação e mobilização precoces, ausência de opioides e profilaxia antibiótica. **Resultados:** Foram analisados 180 pacientes, dos quais 101 eram homens, com idade média de 62 anos. Dezoito pacientes (10%) apresentaram fístula anastomótica. A análise da curva ROC para PCR mostrou uma área sob a curva (AUC) de 0,860. O valor de corte de 11,2mg/dL apresentou sensibilidade de 77,8% e especificidade de 84,0%, com valor preditivo negativo (VPN) de 97,1%. Um valor de corte alternativo de 15,0mg/dL mostrou maior aplicabilidade clínica, com VPN de 96,1%. **Conclusão:** Valores de PCR abaixo de 15,0mg/dL no 3º dia pós-operatório foram eficazes para prever baixo risco de fístula anastomótica em pacientes assintomáticos, possibilitando alta hospitalar precoce e segura.

Palavras-chave: Fístula anastomótica. Cirurgia Colorretal. Proteína C-reativa. Aprimoramento de recuperação cirúrgica

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é o terceiro tipo de neoplasia mais comum entre homens e mulheres no Brasil e a segunda causa mais frequente de morte relacionada ao câncer. O diagnóstico precoce é fundamental para reduzir a morbidade associada ao tratamento e a mortalidade causada pela doença. A cirurgia permanece como o único tratamento curativo, embora não esteja isenta de complicações^{1,2}.

A complicação mais crítica associada ao procedimento cirúrgico colorretal é a deiscência anastomótica, que ocorre em 2% a 20% dos casos. Ela é definida como qualquer falha na integridade da anastomose, resultando em uma comunicação entre o interior do lúmen intestinal e o exterior, com consequente vazamento de conteúdo intestinal.

A deiscência anastomótica, também chamada de fístula, aumenta a morbidade e exige reoperação

em cerca de 85% dos casos. Trata-se de um fator prognóstico independente para o aumento da recidiva local e a redução da sobrevida. Uma ostomia de desvio é necessária em 50% dos casos, prolongando o tempo de internação e elevando os custos com a saúde. Além disso, o diagnóstico precoce permite um tratamento rápido e ajuda a prevenir maiores complicações e morbidade³⁻⁵.

Os cuidados pós-operatórios envolvem uma avaliação abrangente que inclui anamnese, exame físico e análise laboratorial. Os sintomas de fístula são semelhantes aos de sepse, incluindo taquicardia, dor abdominal e diminuição do apetite, enquanto o exame físico pode revelar sinais de peritonite. O diagnóstico tardio está associado a desfechos adversos, com taxas de mortalidade que podem chegar a 18%^{6,7}.

Vários métodos são utilizados para o diagnóstico precoce de deiscência, como exames radiológicos, citocinas e marcadores inflamatórios. A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase

1 - A.C. Camargo Cancer Center, Centro de Referência de Tumores Colorretais - São Paulo - SP - Brasil

aguda usada como um marcador confiável da resposta inflamatória sistêmica. Ela apresenta alta sensibilidade na detecção de infecções e complicações cirúrgicas⁸⁻¹².

Para lidar com a fístula, uma complicação cirúrgica crítica que envolve morbidade e mortalidade, resultando em aumento dos custos e da duração da internação hospitalar, é imperativo explorar e implementar métodos para a detecção precoce dessa condição. Este estudo teve como objetivo investigar o papel da proteína C-reativa na identificação precoce da deiscência anastomótica, por meio da dosagem no terceiro dia pós-operatório de cirurgia colorretal, para prever complicações e permitir a alta segura e precoce.

MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo envolvendo pacientes diagnosticados com câncer colorretal, com idade superior a 18 anos, tratados com colectomia e anastomose primária no AC Camargo Cancer Center entre outubro de 2021 e dezembro de 2022. A proteína C-reativa foi avaliada no terceiro dia após o procedimento cirúrgico. Foram excluídos pacientes submetidos a cirurgias de emergência, aqueles sem diagnóstico de câncer colorretal, indivíduos com mais de 80 anos e pacientes sem biomarcadores registrados no terceiro dia pós-operatório.

Os pacientes seguiram um protocolo institucional padrão de recuperação precoce, composto por introdução de dieta ainda no pós-operatório imediato, deambulação no mesmo dia da cirurgia, retirada da sonda vesical até a manhã do 1º dia pós-operatório, evitação do uso de drenos abdominais e sondas gástricas, além de restrição ao uso de opioides, com o objetivo de uma alta segura no 3º dia pós-operatório. Para considerar a alta segura, são utilizados os seguintes critérios: 1. Boa aceitação da dieta; 2. Trânsito intestinal adequado (evacuação ou eliminação de flatos); 3. Ausência de sinais clínicos de complicação, definidos por dor abdominal, distensão abdominal, febre, taquicardia, mudança do aspecto do conteúdo do dreno.

Todos os procedimentos cirúrgicos e o acompanhamento pós-operatório foram realizados por uma única equipe de cirurgia colorretal com mais de dez anos de experiência na área. A proteína C-reativa

foi medida no terceiro dia pós-operatório, e a evolução clínica foi monitorada diariamente pela equipe cirúrgica. A coleta do PCR foi realizada por punção endovenosa na manhã do terceiro dia pós-operatório, os níveis de PCR foram avaliados por turbidimetria no plasma sanguíneo, com valor normal definido como $<0,3\text{mg/dL}$.

Dados de estadiamento oncológico, desempenho funcional segundo o ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), realização de terapia neoadjuvante, comorbidades prévias, como hipertensão, diabetes e obesidade, e hábitos, como tabagismo e etilismo, foram coletados para caracterizar a população do estudo. A deiscência anastomótica foi definida por exames de imagem que evidenciaram pneumoperitônio, excesso de líquido livre na cavidade abdominal, falha na linha de grampos da anastomose, presença de conteúdo fecaloide no dreno ou confirmação intraoperatória.

Este estudo foi previamente avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente, sob o protocolo número 4.908.028.

Análise Estatística

Realizamos uma análise descritiva apresentando frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas, bem como medidas, como média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo para variáveis quantitativas.

Para definir um novo parâmetro com base no valor da proteína C-reativa (PCR), utilizamos a análise da Curva Característica de Operação do Receptor (ROC), em que avaliamos o ponto que maximiza os valores de sensibilidade e especificidade. Para avaliar esse novo parâmetro, calculamos medidas diagnósticas, incluindo sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia.

Foi adotado um nível de significância de 5%, e as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 28.

RESULTADOS

Um total de 180 pacientes foi incluído neste estudo, sendo 79 mulheres e 101 homens, com idade média de 62 anos. O desempenho funcional pela classificação

ECOG de 1-2 foi observada em 175 pacientes, sendo que 90% apresentavam pelo menos uma comorbidade. Os estágios clínicos iniciais (EC I-II) representaram 86,7% dos casos, com 11,1% dos pacientes recebendo tratamento neoadjuvante.

O procedimento cirúrgico mais comum foi a colectomia direita (43 pacientes, 23,9%), seguida pela ressecção anterior alta do reto e sigmoidectomia (38 e 36 pacientes, 21,1% e 20%, respectivamente). A maioria das cirurgias foi realizada por técnicas minimamente invasivas (87,8%). A duração média da internação hospitalar foi de 5 dias. Dezoito dos 180 pacientes apresentaram deiscência anastomótica (10%) como complicação (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes.

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	101	56,10%
Feminino	79	43,90%
Idade		
< 49 anos	23	12,80%
50 a 75 anos	132	73,30%
> 76 anos	25	13,90%
Localização do tumor		
Ceco e ascendente	47	26,10%
Cólon transverso	20	11,10%
Cólon descendente	15	8,30%
Sigmoide e reto alto	75	41,70%
Reto baixo	23	12,80%
Estadiamento		
Inicial	156	86,70%
Localmente avançado (cT4)	9	5,00%
Metastático	15	8,30%
Terapia Neoadjuvante		
Sim	20	11,1%
Não	160	88,9%
Comorbidades		
Hipertensão		
Sim	86	47,8%
Não	94	52,2%
Diabetes mellitus		
Sim	46	25,60%
Não	134	74,40%
Obesidade		
Sim	42	23,30%
Não	138	76,70%
Tabagismo		
Sim	6	3,30%

Variável	n	%
Não	174	96,70%
Etilismo		
Sim	6	3,30%
Não	174	96,70%
ECOG		
0	121	67,20%
1	57	31,70%
2	1	0,60%
3	1	0,60%
Tipo de cirurgia		
Colectomia direita	43	23,90%
Colectomia direita ampliada	19	10,60%
Colectomia esquerda	15	8,30%
Sigmoidectomia	36	20,00%
Ressecção do reto alto	38	21,10%
Ressecção anterior baixa com TME	23	12,80%
Colectomia total	6	3,30%
Abordagem cirúrgica		
Laparoscópica	138	76,70%
Robótica	20	11,10%
Aberta	22	12,20%
Reoperação		
Sim	14	7,70%
Não	166	92,20%
Técnica de anastomose		
Manual	26	14,40%
Com grampeador	154	85,60%
Deiscência de anastomose		
Sim	18	10%
Não	162	90%

Das 180 cirurgias colorretais realizadas, 18 apresentaram fístulas, sendo que apenas quatro desses pacientes tinham níveis de PCR abaixo de 11,2mg/dL, e seis, abaixo de 15mg/dL. Todos os 18 pacientes diagnosticados com fístula receberam tratamento com antibióticos. Quatro já possuíam uma ileostomia de proteção prévia, enquanto quatorze foram submetidos a um novo procedimento cirúrgico. Desses, doze necessitaram de uma ostomia e dois foram submetidos a reanastomose (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos pacientes com fístula.

Paciente	PCR no 3º dia(mg/dL)	Sintomas Clínicos	Procedimentos Cirúrgicos	Reinternação	Duração da internação
1	11,38	Taquicardia + distensão abdominal	Sim (LE – ileostomia de proteção)	Não	17 dias
2	4,26	Dor abdominal + náuseas	Sim (LE – ileostomia de proteção)	Sim (11º PO)	17 dias
3	5,62	Taquicardia + náuseas	Sim (LE – ileostomia de proteção)	Não	12 dias
4	9,67	Taquicardia + náuseas + dor abdominal	Sim (reconfeção ileodescendente anastomose)	Não	16 dias
5	11,44	Assintomático (fístula de 8mm após vista em retossigmoidoscopia 27 dias após RTS (ileostomia de proteção no 01 procedimento)	Não	Não	3 dias
6	4,09	Dor abdominal + taquicardia + febre	Drenagem de coleção guiada por tomografia (havia retirado dreno abdominal 3 dias antes)	Sim (15º PO)	13 dias
7	28,56	Dor abdominal + distensão abdominal	Não (Tazocin) Já tinha dreno e ileostomia	Não	13 dias
8	20,61	Dor abdominal + distensão abdominal + dreno turvo	Sim (LE - colostomia terminal - grande quantidade de contaminação fecal em cavidade)	Não	18 dias
9	26,9	Dor abdominal + distensão abdominal + náuseas + dreno turvo	Não (cef metro) já estava drenado e com ileostomia	Sim (08º PO - devido a parada de funcionamento de ileostomia)	11 dias
10	34,3	Distensão abdominal + taquicardia	Sim (LE - ileostomia terminal)	Não	21 dias
11	31	Dor abdominal + dreno turvo	Sim (LE - Hartmann)	Não	7 dias
12	22,6	Assintomático (fez TC devido a aumento do PCR)	Sim (4º PO - drenagem de coleção guiada por tomografia 5º PO - laparoscopia + ileostomia de proteção)	Não	9 dias
13	19,1	Assintomático (fez TC devido a aumento do PCR)	Sim (04º PO - Tazocin 10º PO - Laparoscopia - Hartmann)	Não	23 dias
14	30,2	Dor abdominal + distensão abdominal + náuseas	Sim (ileostomia de proteção)	Não	13 dias
15	18,2	Dreno turvo + taquicardia	Sim (ileostomia de proteção)	Não	10 dias
16	34,1	Dor abdominal + distensão abdominal	Sim (03º PO - LE - Hartmann 08º PO - LE - enterotomia - fístula delgado)	Não	33 dias
17	45,1	Dor abdominal + distensão abdominal + taquicardia	Sim (reconfeção ileotransversa anastomose)	Não	23 dias
18	16,8	Distensão abdominal + dreno turvo	Sim (LE - Hartmann)	Não	5º PO - óbito.

Analisando a curva ROC para a PCR, a área sob a curva (AUC) foi de 0,860 (Gráfico 1). O valor de corte para maior área sob a curva foi de 11,2mg/dL, resultando em uma sensibilidade de 77,8% e uma especificidade de 84,0%. O valor preditivo negativo (VPN) foi de 97,1%. Entre todos os 18 casos de deiscência anastomótica, apenas 4 pacientes apresentaram níveis de PCR abaixo

de 11,2mg/dL. Um valor alternativo com maior acurácia foi 15,0mg/dL, com sensibilidade e especificidade de 66,7% e 90,7%, respectivamente. O VPN de 96,1% foi muito semelhante ao do valor de corte de 11,2mg/dL, mas a acurácia foi maior para o valor de 15mg/dL, com 88,3% em comparação a 83,3% para 11,2mg/dL (Tabela 3).

Tabela 3 - Medidas diagnósticas do valor de PCR.

PCR (valor)	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
11.2mg/dL	0.778	0.840	0.350	0.971	0.833
15.0mg/dL	0.667	0.907	0.444	0.961	0.883

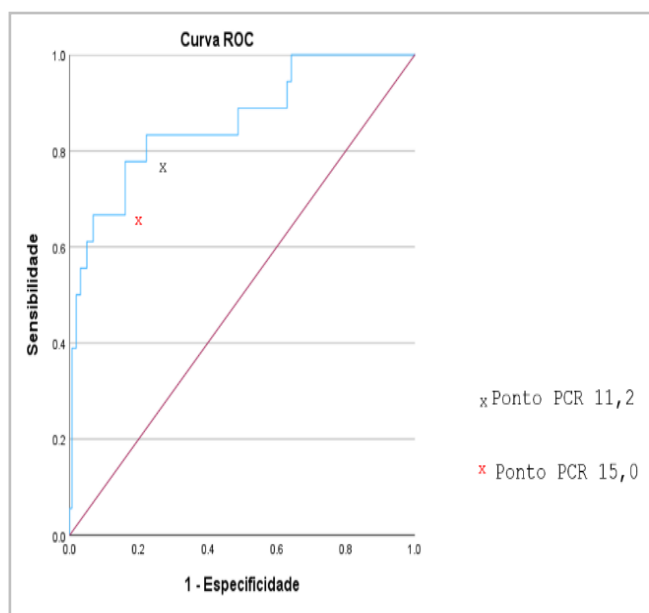


Gráfico 1. Gráfico Curva ROC Proteína-C Reativa.

A área sob a curva (AUC) é de 0,86, evidenciando uma boa capacidade preditiva da PCR como marcador inflamatório no diagnóstico clínico. O ponto correspondente ao valor de PCR de 11,2 mg/L (x preto) mostra uma sensibilidade de 77,8% e uma especificidade de 84,0%. O ponto de PCR de 15,0 mg/L indica uma sensibilidade de 66,7% e uma especificidade de 90,7.

DISCUSSÃO

A elevação nos níveis séricos de PCR após a cirurgia colorretal está fortemente associada ao vazamento anastomótico⁶. Nossos dados demonstraram que níveis de PCR acima de 15mg/dL estão relacionados a uma maior incidência dessa complicação. Por outro lado, níveis abaixo desse limite permitiram uma alta hospitalar segura em nossa análise, desde que não houvesse sinais clínicos sugestivos de complicações cirúrgicas, como dor abdominal, distensão abdominal, febre, taquicardia ou mudança do aspecto do conteúdo do dreno abdominal.

Em nosso estudo, avaliamos a relação entre os níveis de PCR no terceiro dia pós-operatório e a ausência de fístula colorretal. Das 180 cirurgias colorretais realizadas, 18 apresentaram fístulas, sendo que apenas quatro desses pacientes tinham níveis de PCR abaixo de 11,2mg/dL, e seis, abaixo de 15mg/dL.

A cinética da PCR apresenta um pico no segundo dia após a cirurgia, seguido de uma rápida diminuição em pacientes sem complicações. Contudo, na presença de uma fístula, os níveis de PCR permanecem elevados ou aumentam¹³. Lagoutte et al., em um estudo prospectivo e Warschkow et al., em uma grande série retrospectiva, sugeriram que um nível de PCR de 12,5mg/dL no quarto dia pós-operatório indica um alto risco de complicações sépticas^{14,15}. Nós encontramos que uma

única medição de PCR no terceiro dia pós-operatório poderia prever a presença de complicações cirúrgicas, como vazamento anastomótico. Após analisar a curva ROC, identificamos 11,2mg/dL como o ponto de corte ideal. No entanto, ao comparar este valor com um limite de 15,0mg/dL, a diferença no valor preditivo negativo e na precisão foram insignificantes ou até menores, como visto no caso da acurácia. Portanto, para otimizar a alta precoce, adotamos um valor limite de 15,0mg/dL.

Protocolo institucional de recuperação precoce tem como objetivo dar alta aos pacientes entre 3º e 5º dias após os procedimentos cirúrgicos, desde que o pós-operatório ocorra sem intercorrências. Nesse protocolo, avalia-se os níveis de PCR no 3º dia pós-operatório. Pacientes com PCR abaixo de 15mg/dL e sem sinais clínicos ou suspeitas de complicações, como dor abdominal, taquicardia, febre, distensão abdominal ou alteração do aspecto do conteúdo do dreno, são considerados aptos para receber alta hospitalar de forma segura. Por outro lado, se a PCR estiver acima de 15mg/dL, investiga-se imediatamente a presença de complicações cirúrgicas por meio de tomografia computadorizada, mesmo na ausência de sinais clínicos de fístula. Pacientes com alterações clínicas sugestivas de complicação cirúrgica são investigados prontamente, independentemente do valor de PCR¹⁶.

Matthiessen et al., em um estudo com 33 pacientes submetidos à ressecção anterior do reto, sendo 32 por carcinoma, consideraram o período entre o 3º e o 8º dia pós-operatório como crucial para o diagnóstico de fístula. Nesse estudo, foi observado que a elevação do PCR ocorreu a partir do segundo dia pós-cirúrgico, e a mediana de dias para o diagnóstico clínico foi de oito dias⁸. Almeida et al., em um estudo com 173 pacientes submetidos a procedimentos de colectomia, identificaram que um valor de corte de 140mg/L (14mg/dL) de PCR no 3º dia pós-operatório otimiza a sensibilidade e a especificidade para a identificação da presença de uma fístula¹⁷.

Dos dezoito casos de fístula que encontramos, apenas seis tinham um valor de PCR abaixo de 15mg/dL. No entanto, apresentaram pelo menos um sintoma associado a complicações cirúrgicas como dor abdominal, distensão abdominal ou taquicardia, justificando uma investigação adicional. Em dois casos,

não foram apresentados sintomas, mas os níveis de PCR estavam acima do valor de corte, levando a uma investigação que diagnosticou fístula. Em um caso, o valor de PCR foi de 11,44mg/dL, mas o paciente estava com ileostomia de proteção e nenhuma intervenção foi necessária. Este paciente foi diagnosticado com uma fístula de 8mm 27 dias depois durante um exame de endoscopia em preparação para o fechamento da ileostomia. Isso demonstra que, em pacientes assintomáticos, a avaliação do PCR no 3º dia inferior a 15mg/dL foi segura para alta hospitalar e que em pacientes sintomáticos, independente do valor do PCR, deve-se seguir investigação apropriada.

A identificação precoce de vazamentos anastomóticos é crucial para reduzir a morbidade e a mortalidade pós-operatória em pacientes oncológicos, pois essa complicação está associada a maiores taxas de recorrência oncológica e pior sobrevida livre de doença¹⁰. A incorporação da medição de PCR ao protocolo de recuperação precoce para cirurgias colorretais permite o diagnóstico rápido de fístulas, reduzindo a morbidade, diminuindo os custos com cuidados de saúde, encurtando o tempo de internação hospitalar e garantindo altas mais seguras^{18,19}.

A principal limitação deste estudo é seu desenho observacional, que traz potenciais vieses de seleção inerentes a esse tipo de metodologia. No entanto, ele demonstra a segurança da estratégia adotada, considerando o grande volume cirúrgico e a baixa taxa de complicações. Além disso, nenhum paciente foi negligenciado em relação às complicações, seja pela alta precoce ou pela avaliação da PCR no terceiro dia, reforçando a segurança da estratégia apresentada.

CONCLUSÃO

A medição rotineira da PCR inferior a 15,0mg/dL no 3º dia pós-operatório associada a avaliação clínica em pacientes assintomáticos mostrou-se eficaz para prever um baixo risco de deiscência anastomótica. Esse achado garante uma alta precoce mais segura e menores custos de saúde. Por outro lado, uma PCR acima de 15mg/dL no 3º dia pós-operatório, independentemente dos sintomas do paciente, deve indicar prontamente uma busca ativa por uma complicação cirúrgica.

ABSTRACT

Introduction: Colorectal anastomotic leakage is associated with increased mortality, need for reoperation, diverting stomas, delayed discharge and higher costs. Early detection of anastomotic leaks can significantly impact morbidity and clinical outcomes. The aim of this study is to identify the role of C-reactive protein (CRP) in the early detection of anastomotic leakage to improve treatment and fasten rehabilitation. **Methods:** This is a prospective study that included 180 patients submitted to colectomies at AC Camargo Cancer Center from October 2021 to December 2022. C-reactive protein was systematically assessed on the third day after surgery. Postoperative care was provided by a single colorectal team based on our protocol for early recovery, which includes early feeding and mobilization, opioid avoidance and antibiotic prophylaxis. **Results:** 180 patients were included in the study, comprising 79 women and 101 men, with a mean age of 62 years. Eighteen out of 180 patients presented with anastomotic leakage (10%). Analyzing the ROC curve for CRP, the area under the curve (AUC) was 0.860. The cutoff value was 11.2mg/dL, with an ROC of 0.81, resulting in a sensitivity of 77.8% and specificity of 84.0%. The negative predictive value (NPV) was 97.1%. An alternative cutoff with higher accuracy was 15.0mg/dL which has NPV of 96.1%, and more clinical applicability. **Conclusion:** A postoperative CRP of less than 15.0mg/dL, measured on the 3rd postoperative day, was effective in predicting a low risk of anastomotic leakage on asymptomatic patients allowing safe early discharge.

Keywords: Anastomotic Leak. Colorectal Surgery. C-Reactive Protein. Enhanced Recovery After Surgery.

REFERÊNCIAS

1. Tsalikidis C, Mitsala A, Mentonis VI, Romanidis K, Pappas-Gogos G, et al. Predictive Factors for Anastomotic Leakage Following Colorectal Cancer Surgery: Where Are We and Where Are We Going? *Curr Oncol*. 2023;30(3):3111-3137. doi: 10.3390/currenol30030236.
2. Jin D, Chen L. Early prediction of anastomotic leakage after laparoscopic rectal surgery using C-reactive protein. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(22):e26196. doi: 10.1097/MD.00000000000026196.
3. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, Champagne BJ, et al. Standardized Algorithms for Management of Anastomotic Leaks and Related Abdominal and Pelvic Abscesses After Colorectal Surgery. *World J Surg*. 2008;32(6):1147-56. doi: 10.1007/s00268-008-9468-1.
4. Branagan G, Finnis D. Prognosis After Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(5):1021-6. doi: 10.1007/s10350-004-0869-4.
5. Benoit O, Faron M, Margot N, Creavin B, Debove C, Tiret E, et al. C-Reactive Protein Values After Colorectal Resection: Can We Discharge a Patient With a C-Reactive Protein Value >100? A Retrospective Cohort Study. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(1):88-96. doi: 10.1097/DCR.0000000000001216.
6. Law WL, Choi HK, Lee YM, et al. Anastomotic Leakage is Associated with Poor Long-Term Outcome in Patients After Curative Colorectal Resection for Malignancy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(1):8-15. doi: 10.1007/s11605-006-0049-z.
7. Smith SR, Pockney P, Holmes R, Doig F, Attia J, Holliday E, et al. Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive protein trajectory is the gold standard. *ANZ J Surg*. 2018;88(5):440-444. doi: 10.1111/ans.13937.
8. Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Norén B, Arbmán G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis*. 2008;10(1):75-80. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01300.x.
9. Giaccaglia V, Salvi PF, Antonelli MS, Nigri G, et al. Procalcitonin Reveals Early Dehiscence in Colorectal Surgery. *Ann Surg*. 2016;263(5):967-72. doi: 10.1097/SLA.0000000000001365.
10. Gray M, Marland JRK, Murray AF, Argyle DJ, Potter MA. Predictive and Diagnostic Biomarkers of Anastomotic Leakage: A Precision Medicine Approach for Colorectal Cancer Patients. *J Pers Med*. 2021;11(6):471. doi: 10.3390/jpm11060471.
11. Degiuli M, Elmore U, de Luca R, de Nardi P, Tomatis M, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group. *Colorectal Dis*. 2022;24(3):264-76. doi: 10.1111/codi.15997.

12. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg*. 2014;101(4):339-46. doi: 10.1002/bjs.9354.
13. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, et al. C-Reactive Protein Is an Early Predictor of Septic Complications After Elective Colorectal Surgery. *World J Surg*. 2010;34(4):808-14. doi: 10.1007/s00268-009-0367-x.
14. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visc Surg*. 2012;149(5):e345-9. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2012.09.003.
15. Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Naf F, Lange J, Steffen T. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(10):1377. doi: 10.1007/s00384-011-1392-4.
16. Doeksen A, Tanis PJ, Vrouenraets BC, Lanschot van JJ, Tets van WF. Factors determining delay in relaparotomy for anastomotic leakage after colorectal resection. *World J Gastroenterol*. 2007;13(27):3721-5. doi: 10.3748/wjg.v13.i27.3721.
17. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg*. 2012;10(2):87-91. doi: 10.1016/j.ijsu.2011.12.006.
18. Muñoz JL, Alvarez MO, Cuquerella V, Miranda E, Picó C, Flores R, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Surg Endosc*. 2018;32(9):4003-4010. doi: 10.1007/s00464-018-6144-x.
19. Gozalichvili D, Binquet C, Boisson C, Guiraud A, Facy O, Ortega-Deballon P. Early detection of anastomotic leak with C-reactive protein increases the chances of anastomotic salvage. *Colorectal Dis*. 2023;25(4):728-37. doi: 10.1111/codi.16399.
20. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-655.
21. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds; American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017; 589–636. <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%208th%20Edition%20Breast%20Cancer%20Staging%20System.pdf>. Last updated March 13, 2018. Accessed May 14, 2018.

Recebido em: 22/07/2024

Aceito para publicação em: 17/08/2025

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Tomas MDM Marques

E-mail: tomas.mansur@accamargo.org.br

