



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Felipe Gilberto Valerini

**Aplicabilidade e Acurácia do enema opaco na
investigação diagnóstica da
Doença de Hirschsprung**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Co-orientador: Prof. Titular Antonio José Maria Cataneo

Botucatu – SP

2017

Felipe Gilberto Valerini

**Aplicabilidade e Acurácia do enema opaco na
investigação diagnóstica da
Doença de Hirschsprung**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Co-orientador: Prof. Titular Antonio José Maria Cataneo

Botucatu – SP

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS.
TRATAMENTO DA INFORM. DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E
DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB
8/5651

Valerini, Felipe Gilberto.

Aplicabilidade e acurácia do enema opaco na
investigação diagnóstica da Doença de
Hirschsprung / Felipe Gilberto Valerini. -
Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual
Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina
de Botucatu

Orientador: Pedro Luiz Toledo de Arruda

Lourenção Coorientador: Antônio José Maria

Cataneo

Capes: 40201076

1. Hirschsprung, Doença de. 2. Precisão da
medição dimensional. 3. Diagnóstico. 4. Megacólon.

Dedicatórias

A minha mãe Márcia por seu amor incondicional por sempre acreditar em mim. Aos meus avós Wanda e Nelson pelo exemplo e incentivo que possibilitaram meus estudos. Ao meu pai Nélio por me fazer enxergar além.

A minha noiva Maurea pelo novo sentido à vida.

Agradecimentos

Ao Professor Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção pelo apoio e orientação incessante e precisa neste projeto.

Ao Professor Titular Antonio José Maria Cataneo pelo entusiasmo e dedicação à Pós-Graduação em nossa faculdade.

Ao Dr. Guilherme Lopes da Silveira pela análise radiológica dos exames de enema opaco.

À Profa. Titular Maria Aparecida Marchesan Rodrigues pela análise histopatológica das biópsias retais.

À equipe de Cirurgia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu pela realização dos procedimentos envolvidos nesse estudo.

Aos alunos de graduação em medicina Mariana Floriano Luiza Piva e Lucas da Matta Cucco pela colaboração no desenvolvimento deste estudo.

Ao Sr. Douglas de Jesus Jacinto Pinto pelo auxílio na formatação de textos, gráficos e figuras.

Aquele que está assentado no trono e ao Cordeiro
sejam o louvor, a honra, a glória e o poder, para todo o
sempre.

Apocalipse 5:13.

Lista de Figuras

- Figura 1** – Peça cirúrgica de paciente com Doença de Hirschsprung: (A) segmento aganglionar espástico; (B) zona de transição; (C) segmento normo ganglionar dilatado (megacolon). Fonte: arquivo pessoal do orientador.53
- Figura 2** – Enema opaco pela técnica de Swenson et al. (1949), evidenciando zona de transição no retossigmóide (seta). Fonte: arquivo pessoal do orientador53
- Figura 3** – Esquema da técnica utilizada na medida do índice Retossigmóide (IRS): (A) incidência anteroposterior; (B) incidência lateral. Adaptado de Pochaczewsky e Leonidas (1975).54
- Figura 4** – Identificação equivocada da presença de ZT no reto, pelos dois examinadores: (A) criança de 6 meses de idade, com biópsia retal afastando o diagnóstico de DH; (B) criança com 1 mês de vida, com biópsia retal afastando o diagnóstico de DH.54
- Figura 5** – Enema opaco de paciente de 14 anos de idade com aganglionose restrita ao reto distal, levando a determinação de valor de IRS=1,10 pelo Examinador 2 55
- Figura 6** – Fixação da sonda com esparadrapos nas nádegas.55
- Figura 7** – Sonda de Levine intacta (A) e com a porção dos orifícios laterais cortada para que haja saída do contraste apenas pelo orifício distal (B).56

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição percentual dos resultados das análises histopatológicas das peças cirúrgicas, de acordo com a extensão do segmento aganglionar.	58
Tabela 2 – Resultados das análises dos enemas opacos, realizadas pelos dois examinadores, comparados aos resultados obtidos na análise histopatológica das biópsias retais.....	58
Tabela 3 – Valores médios e respectivos desvios-padrão do IRS estimados pelos dois examinadores nos pacientes com e sem Doença de Hirschsprung	59
Tabela 4 – Resultados obtidos pelo Examinador 1 para os dois métodos interpretativos do enema opaco, comparados aos resultados obtidos pela análise histopatológica das biópsias de reto.....	60
Tabela 5 – Resultados obtidos pelo Examinador 2 para os dois métodos interpretativos do enema opaco, comparados aos resultados obtidos pela análise histopatológica das biópsias de reto.....	60
Tabela 6 – Indicadores da capacidade diagnóstica para os dois métodos de interpretação do enema opaco, obtidos para cada um dos dois examinadores.	61
Tabela 7 - Análise de concordância, pelo índice kappa, para os resultados obtidos pelos dois métodos de análise do enema opaco (identificação da ZT e $IRS \leq 1,0$).	61
Tabela 8 - Associação entre a chance de acerto diagnóstico dos métodos interpretativos do enema opaco e a idade.....	62
Tabela 9 - Associação entre a chance de acerto diagnóstico dos métodos interpretativos do enema opaco e a extensão da zona aganglionar	62
Tabela 10 - Análise de concordância entre examinadores em relação aos resultados obtidos pelas duas técnicas de interpretação do enema opaco.....	63

Lista de Abreviaturas

DH	Doença de Hirschsprung
CC	Coeficiente de correlação
I IC	intraclasse Intervalo de
IR	confiança
S	Índice
OR	Retossigmóide
VP	Odds Ratio
N	Valor Preditivo
VP	Negativo Valor
P	Preditivo Positivo
ZT	Zona de Transição

Sumário

Capítulo I – Dissertação.....	14
Resumo.....	15
Abstract	16
1. Introdução.....	17
2. Objetivos	24
3. Pacientes e Métodos.....	25
3.1. Análise dos prontuários médicos.....	25
3.2. Análise histopatológica das biópsias do reto.....	26
3.3. Técnica de realização dos enemas opacos.....	26
3.4. Análise dos enemas opacos.....	27
3.5. Análise dos resultados.....	28
4. Resultados	30
4.1. Características dos pacientes incluídos no estudo.....	30
4.2. Avaliação da capacidade diagnóstica do enema opaco.....	30
4.3. Avaliação da concordância entre examinadores.....	32
5. Discussão	33
6. Conclusão	37
7. Referências Bibliográficas.....	38
 Capítulo II - Produção Técnica: Material Instrucional.....	43
1. Objetivos	44
2. Introdução.....	45
3. Aspectos Técnicos.....	47
3.1. Para realização do enema opaco.....	47
3.2. Para a interpretação do enema opaco.....	49
4. Referências Bibliográficas.....	51
Figuras	52
Tabelas	57
Anexos	64

Capítulo I

Dissertação

*Aplicabilidade e Acurácia do enema
opaco na investigação diagnóstica da
Doença de Hirschsprung.*

Resumo

Introdução: O diagnóstico da Doença de Hirschsprung (DH) realizado através de biópsias de reto possui alta sensibilidade e especificidade, mas é invasivo, com riscos de complicações. Desta forma, exames de triagem, menos invasivos, servem para indicar quais pacientes devem ser submetidos às biópsias. A identificação da zona de transição (ZT) ao enema opaco permite identificar a transição entre o segmento espástico agangliônico e o cólon dilatado, determinando a extensão da zona agangliônica. Essa análise é subjetiva e relacionada a resultados falsos positivos. Pochaczewsky e Leonidas (1975) propuseram o uso do índice retossigmóide (IRS) $\leq 1,0$ (maior diâmetro do reto/ maior diâmetro do sigmóide) para o diagnóstico da DH. O IRS apresenta como vantagem a obtenção de uma medida objetiva e numérica, que pode ser utilizada em conjunto com a identificação da ZT. Após mais de 60 anos de sua descrição inicial e apesar do uso cotidiano na prática clínica, os poucos estudos sobre a capacidade diagnóstica do enema opaco na DH apresentam resultados divergentes.

Objetivo: Avaliar a acurácia e aplicabilidade do enema opaco na investigação diagnóstica da DH, pela determinação da ZT e do IRS, comparando seus resultados com os das biópsias de reto.

Pacientes e Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo e comparativo, incluindo 43 pacientes submetidos à biópsia de reto para investigação diagnóstica de DH, entre 2010 e 2015, que haviam realizado também enema opaco. Os exames radiológicos contrastados foram analisados, sem o conhecimento do resultado do exame histopatológico das biópsias de reto, por 2 examinadores experientes: um cirurgião pediátrico e um radiologista, com a identificação da ZT e o cálculo do IRS. Os resultados desta análise foram comparados aos resultados das biópsias de reto (padrão-ouro), para determinação dos indicadores de capacidade diagnóstica. **Resultados:** A identificação da ZT apresentou, para os dois examinadores, demonstrou maior capacidade diagnóstica do que o IRS $\leq 1,0$, evidenciada pelos valores obtidos para as áreas sob a Curva ROC. A associação entre estes dois métodos, por sua vez, promoveu aumento dos valores de sensibilidade e VPN, ao reduzir ainda mais o número de resultados falso-negativos, valorizando o poder da utilização conjunta destas duas medidas, na triagem diagnóstica de pacientes com DH. **Conclusão:** A sensibilidade diagnóstica do enema opaco, quando se associa a identificação da ZT e a determinação do IRS $\leq 1,0$ foi próxima de 100%, o que justifica a utilização deste exame como método de triagem na investigação diagnóstica da Doença de Hirschsprung.

Abstract

Introduction: The diagnosis of Hirschsprung's disease (HD) performed by rectal biopsies has high sensitivity and specificity, but is invasive, with risks of complications. In this way, less invasive screening tests are used to indicate which patients should undergo biopsies. The identification of the transition zone (TZ) by barium enema allows to identify the transition between the aganglionic spastic segment and the dilated colon, determining the extension of the aganglionic zone. This analysis is subjective and related to false positive results. Pochaczewsky and Leonidas (1975) proposed the use of the rectosigmoid index (RSI) ≤ 1.0 (greater diameter of the rectum / larger diameter of the sigmoid) for the diagnosis of HD. The RSI has the advantage of obtaining an objective and numerical measure, which can be used in conjunction with the TZ identification. After more than 60 years of its initial description and despite daily use in clinical practice, the few studies on the diagnostic capacity of barium enema in HD show divergent results. **Objective:** To evaluate the accuracy and applicability of the barium enema in the diagnostic investigation of HD, by determining the TZ and the RSI, comparing its results with those of the rectal biopsies. **Patients and methods:** A retrospective and comparative study was conducted, including 43 patients submitted to rectal biopsy for diagnostic investigation of HD, between 2010 and 2015, who had also performed barium enema. The contrasted radiological examinations were analyzed, without knowledge of the results of the histopathological examination of rectal biopsies, by 2 experienced examiners: a pediatric surgeon and a radiologist, with the identification of the TZ and the calculation of the RSI. The results of this analysis were compared to the results of the rectal biopsies (gold standard method), to determine the indicators of diagnostic capacity. **Results:** The TZ identification showed, for the two examiners, a greater diagnostic capacity than the $RSI \leq 1.0$, evidenced by the values obtained for the areas under the ROC curve. The association between these two methods promoted increased sensitivity and NPV values, further reducing the number of false-negative results, valuing the power of the joint use of these two measures, in the diagnostic screening of patients with HD. **Conclusion:** The diagnostic sensitivity of the barium enema, when associated the identification of the TZ and the determination of the $RSI \leq 1.0$ was close to 100%, which justifies the use of this test as a screening method in the diagnostic investigation of Hirschsprung's disease.

1. Introdução

A Doença de Hirschsprung (DH) ou aganglionose colônica congênita é uma malformação do sistema nervoso entérico, caracterizada pela ausência de células ganglionares nos plexos nervosos localizados na submucosa (plexo de Meissner) e na muscular própria (plexo de Auerbach) (DASGRUPTA e LANGER, 2004; PURI e MONTEDONICO, 2008). Sua primeira descrição data de 1886, quando o médico pediatra dinamarquês, Harald Hirschsprung, do Hospital Pediátrico de Copenhague “Rainha Louise”, apresentou, no Congresso de Berlim de Doenças da Criança, dois casos de lactentes que apresentavam constipação intestinal e distensão abdominal desde o nascimento. Estas crianças haviam falecido por quadros graves de desnutrição, associados a episódios agudos de diarreia. Os exames necroscópicos destes pacientes revelaram a presença de cólon bastante dilatado e hipertrofiado, sem nenhuma obstrução mecânica aparente, o que o fez acreditar que este cólon de grandes proporções seria a causa desta nova entidade patológica (HIRSCHSPRUNG, 1887; MASIAKOS e EIN, 2006). Entretanto, a consolidação dos conceitos sobre a fisiopatologia desta doença aconteceu somente na metade do século passado, a partir da caracterização do segmento intestinal distal, espástico e aganglionar como o responsável pelo quadro de obstrução intestinal funcional, proporcionando novas perspectivas para o diagnóstico e tratamento da DH (TITTEL, 1901; EHRENPREIS, 1945, 1955; ZUELZER e WILSON, 1948; WHITEHOUSE e KERNOHAN, 1948; BODIAN et al., 1949).

A incidência da DH é estimada em 1: 5.000 nascidos vivos (DASGRUPTA e LANGER, 2004; PURI e MONTEDONICO, 2008). A casuística mais recente é a descrita por Suita et al. (2005), realizada no Japão, que demonstra incidência de 1:

5.343 nascidos vivos. Existe maior prevalência do sexo masculino, em proporções de 4:1. Esta razão varia de acordo com a extensão da doença, sendo menor nas formas longas (PURI e MONTEDONICO, 2008). Não há consenso sobre a prevalência de DH em alguma raça (KLEINHAUS et al., 1979; SHERMAN et al., 1989; TORFS, 1998).

Acredita-se que a etiologia da aganglionose colônica esteja embasada em anormalidades celulares e moleculares que ocorrem durante o desenvolvimento do sistema nervoso entérico, no processo de migração das células da crista neural para o tubo gastrointestinal. Esta migração ocorre em sentido craniocaudal e termina no reto. Na DH deve haver uma falha neste processo, com a parada da migração destas células, dando origem ao segmento intestinal aganglionar (OKAMOTO, 1967; WEBSTER, 1973; HARICHARAN et al., 2008). Desta forma, a extensão da zona aganglionar é determinada pelo momento em que esta falha ocorre (PURI e ROLLE, 2008). Foram identificadas mutações em 10 diferentes genes que podem contribuir para o desenvolvimento desta doença, as mais comuns localizadas nos genes RET (7 a 35% dos casos), EDNRB (7% dos casos) e ENDR (<5% dos casos) (AMIEL et al., 2008; KENNY et al., 2010).

A região aganglionar é sabidamente aperistáltica e representa um verdadeiro obstáculo ao trânsito intestinal. Em consequência, as regiões proximais do cólon, que apresentam células ganglionares, passam a se dilatar e hipertrofiar, caracterizando o segmento conhecido como megacolon. Entre a área espástica aganglionar e o segmento dilatado normoganglionar, há uma zona de transição (ZT), cônica e de extensão variável (MAKSoud, 2003; LOURENÇÃO, 2012), conforme demonstrado na Figura 1.

A DH pode ser classificada de acordo com a extensão da zona aganglionar, sendo descritas quatro formas da doença: forma clássica (quando o segmento aganglionar não se estende além do sigmoide, responsável pela maioria dos casos, com incidência variável de 72 a 88,8%), forma curta (quando a aganglionose é restrita ao reto distal, responsável por cerca de 5% dos casos), forma longa (quando o segmento aganglionar estende-se além do ângulo esplênico do cólon, responsável por índices que variam de 3,9 a 23,7% dos casos) e a aganglionose congênita total ou Síndrome de Zuelzer-Wilson (com acometimento de toda a extensão dos cólons e extensões variáveis de íleo terminal, responsável por até 12,6% dos casos) (MAKSoud, 2003; PURI e MONTEDONICO, 2008; LOURENÇÃO, 2012).

As manifestações clínicas da DH podem ocorrer em diferentes formas e gravidades, na dependência da extensão e do grau de espasticidade do segmento aganglionar (MAKSoud, 2003). Os sintomas podem ter início já nos primeiros dias de vida, com atraso para a eliminação de mecônio, distensão abdominal e vômitos de conteúdo biliar (MARTUCCIELLO, 2008; PURI e MONTEDONICO, 2008). O toque retal pode demonstrar reto estreito, com ou sem eliminação explosiva de fezes (BIGÉLLI et al., 2002). Algumas crianças podem apresentar sintomas mais leves e insidiosos, evoluindo com quadros graves de constipação intestinal crônica, com pouca resposta ao tratamento clínico (DASGRUPTA e LANGER, 2004; PURI e MONTEDONICO, 2008). Se não diagnosticada e tratada adequadamente, a DH resulta em piora da qualidade de vida por constipação crônica e obstruções intestinais periódicas, podendo ser fatal em casos que cursam com enterocolite e perfuração intestinal (ALEHOSSEIN et al., 2015). Em estudo retrospectivo nacional, realizado por Bigélli et al. (2002), as principais manifestações clínicas encontradas em pacientes com diagnóstico definitivo de DH foram distensão abdominal (83%),

constipação intestinal (73,6%), atraso na eliminação de mecônio (60,7%), vômitos (43,4%), obstrução intestinal (28,3%), diarreia (13,2%), enterocolite (11,3%) e perfuração intestinal (3,8%).

O diagnóstico da DH depende fundamentalmente da análise histopatológica que permite visualizar as células ganglionares do sistema nervoso entérico em amostras de tecido obtido por biópsias retais, sendo considerado o exame padrão-ouro nesta investigação diagnóstica (DE LORIJN et al., 2006; SZYLBURG e MARSZALEK, 2014). Para isso, estas amostras devem conter ao menos um dos plexos nervosos do sistema nervoso entérico, localizados nas camadas submucosa e muscular própria (DASGUPTA e LANGER, 2004; KAPUR, 2009). As biópsias retais podem ser realizadas cirurgicamente, obtendo-se um fragmento de toda a parede do reto distal (SWENSON et al., 1955), ou através de dispositivos minimamente invasivos, como a pinça de sucção desenvolvida por Noblett (1969), que fornece amostras mais superficiais. A análise histopatológica, por sua vez, é realizada a partir de cortes histológicos corados pela histologia padrão (hematoxilina e eosina), comumente associada à técnicas auxiliares, como o método histoquímico de pesquisa de atividade da enzima acetilcolinesterase e o método imunohistoquímico da calretinina, responsáveis por promover considerável aumento da capacidade diagnóstica. A pesquisa histoquímica da acetilcolinesterase é um excelente método para a confirmação diagnóstica de DH, ao demonstrar atividade desta enzima nas fibras nervosas parassimpáticas hipertrofiadas na lamina própria e muscular da mucosa em segmentos aganglionares e a imunohistoquímica da calretinina, de forma complementar, é uma técnica fundamental para afastar o diagnóstico de DH, ao demonstrar imunorreatividade para esta proteína nas células

ganglionares e fibras nervosas intrínsecas superficiais (KAPUR et al., 2009; DE ARRUDA LOURENÇÃO et al., 2013, 2014).

Contudo, apesar de sua elevada sensibilidade e especificidade, o exame histopatológico das biópsias de mucosa retal não deixa de ser considerado invasivo e apresenta riscos como perfuração da parede retal, sangramentos, estenose cicatricial do reto e eventos adversos relacionados à anestesia (SHANDLING e AUDIST, 1972; PEASE et al., 1976; MELENDEZ et al., 2012; ALEHOSSEIN et al., 2015). Desta forma, exames menos invasivos são de extrema importância, principalmente como métodos de triagem, para indicar quais pacientes devem ser submetidos às biópsias de reto para confirmação diagnóstica. Dentre estes exames de triagem, merecem destaque a manometria anorretal e o enema opaco (DE LORIJN et al., 2006).

A manometria anorretal avalia a presença do reflexo inibitório retoanal, por meio da aferição de mudanças de pressão na cavidade retal, após a distensão das paredes retais por um balão de látex inflado com ar (HIATT, 1951; CALLAGHAN e NIXON, 1964; LAWSON e NIXON, 1967). Este arco reflexo autonômico depende da presença de células ganglionares nos plexos nervosos do intestino distal. Desta forma, a evidência manométrica da existência deste reflexo afasta a possibilidade de DH. Entretanto, sua ausência não confirma o diagnóstico de aganglionose colônica, uma vez que a taxa de falsos positivos é muito alta, sendo, portanto, considerado como um método válido para a avaliação inicial na investigação da DH (DASGRUPTA e LANGER, 2004; DE LORIJN et al., 2006; MARTUCIELLO, 2008).

Swenson et al. (1949) descreveram a técnica para realização de enema opaco com bário, utilizada até hoje, e que permite a identificação da zona de

transição (ZT) entre o segmento espástico agangliônico e o cólon dilatado (Figura 2). Apesar de 75% dos neonatos com Doença de Hirschsprung apresentarem a zona de transição, a ausência deste sinal não exclui a possibilidade de aganglionose. Em crianças mais velhas, a ausência da ZT ao enema opaco é menos comum, mas pode ocorrer devido a um segmento doente muito curto (DASGRUPTA e LANGER, 2004). Lavagens e toques retais prévios são fatores que também aumentam a taxa de falsos negativos no enema opaco (DE LORIJN et al., 2006). Radiografias de retardo, após 24 a 48 horas do exame radiológico inicial, podem colaborar para o diagnóstico. Permitem acesso ao bário residual e podem facilitar a identificação da zona de transição (KELLEHER e BLAKE, 2008). Além de identificar a zona de transição, o enema opaco fornece informações fundamentais sobre a extensão da zona agangliônica e, desta forma, permite classificar a forma da doença. Esta é uma informação de grande valor para o planejamento terapêutico (KELLEHER & BLAKE, 2008).

Pochaczewsky e Leonidas (1975) propuseram o uso de uma razão numérica entre o maior diâmetro do reto e o maior diâmetro do sigmóide para o diagnóstico precoce da DH em recém-nascidos e em casos nos quais não há zona de transição evidente ao exame radiológico. Os autores deram o nome de Índice Retossigmóide (IRS) para esta razão numérica (Figura 3). Eles avaliaram 21 pacientes com DH comprovada por biópsia de reto, 10 pacientes com íleo meconial (condição que pode mimetizar DH) e 5 pacientes com outras patologias do trato gastrointestinal. Dos 21 pacientes com DH comprovada, 10 não apresentavam ZT evidente ao exame radiológico. Em todos estes 10 pacientes, o IRS encontrado foi $\leq 1,0$, com média de 0,8. Por outro lado, o IRS foi $> 1,0$ em todos os pacientes com íleo meconial e outras patologias do trato gastrointestinal (POCHACZEVSKY e LEONIDAS, 1975).

O IRS apresenta como vantagem a obtenção de uma medida objetiva e numérica, que pode ser utilizada em conjunto com a identificação da ZT, bastante subjetiva, pois depende de uma interpretação pessoal (POCHACZEVSKY e LEONIDAS, 1975; SIEGEL et al., 1981; GARCIA et al., 2007). Garcia et al. (2007) estudaram a confiabilidade do enema opaco no diagnóstico de DH e encontraram uma relação idade-dependente, com alto valor preditivo negativo (VPN) em crianças com mais de 1 mês de idade e baixo valor preditivo positivo (VPP) para todas as idades, sem diferença significativa entre presença de zona de transição e o Índice Retossigmoide $\leq 1,0$ no diagnóstico. Por outro lado, o recente estudo de Frongia et al. (2014) demonstrou valores de sensibilidade de 77,8% e de especificidade de 75% para o IRS, não sendo encontrada associação estatística entre IRS $\leq 1,0$ e maior probabilidade de diagnóstico histológico de DH.

Por tudo isso, observa-se que, após mais de 60 anos de sua descrição inicial e apesar do uso cotidiano na prática clínica, a utilização do enema opaco na investigação diagnóstica da Doença de Hirschsprung, ainda apresenta resultados conflitantes (GARCIA et al., 2007). Os poucos estudos publicados divergem quanto a sua capacidade diagnóstica (POCHACZEVSKY e LEONIDAS, 1975; GARCIA et al., 2007; FRONGIA et al., 2014; ALEHOSSEIN et al., 2015). Portanto, é de fundamental importância a determinação da acurácia diagnóstica e da aplicabilidade do enema opaco, tanto através da identificação da zona de transição quanto pela determinação do Índice Retossigmoide, como ferramenta diagnóstica na investigação da aganglionose colônica congênita.

2. Objetivos

Avaliar a capacidade diagnóstica e a aplicabilidade do enema opaco, comparando as informações obtidas pela determinação da zona de transição e do Índice Retossigmóide com os resultados da análise histopatológica das biópsias de reto, em pacientes em investigação diagnóstica de Doença de Hirschsprung.

3. Pacientes e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo e comparativo, a partir dos dados de pacientes submetidos a biópsias de reto para investigação diagnóstica de DH, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, entre 2010 e 2015.

Foram incluídos pacientes com até 15 anos de idade, cujas análises histopatológicas das biópsias retais haviam permitido uma conclusão diagnóstica, confirmando ou afastando o diagnóstico de DH, que haviam realizado enema opaco como exame de triagem durante a investigação diagnóstica, e que ainda mantinham imagens destes exames disponíveis no arquivo médico hospitalar local.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, sob nº CAAE 51107715.1.0000.5411 (Anexo 1).

3.1. Análise dos prontuários médicos

Os seguintes dados foram obtidos dos prontuários médicos dos pacientes incluídos no estudo: gênero, idade no momento da realização do enema opaco, resultado da análise histopatológica das biópsias de reto e resultado da análise histopatológica das peças cirúrgicas, com enfoque para avaliação da extensão da zona aganglionar, nos pacientes que haviam recebido diagnóstico definitivo de DH e que foram submetidos ao tratamento cirúrgico por meio de colectomias.

3.2. Análise histopatológica das biópsias do reto

Todos os pacientes incluídos no estudo haviam sido submetidos a biópsias de reto realizadas cirurgicamente, pela técnica proposta por Swenson et al. (1955), ou pela técnica de sucção de mucosa, utilizando pinça semelhante à descrita por Noblett (1969). Todos estes procedimentos foram realizados por um mesmo cirurgião.

Os fragmentos de biópsias retais foram processados por um painel de análise composto pela histologia padrão (hematoxilina e eosina), pesquisa histoquímica de atividade da enzima acetilcolinesterase e método imunohistoquímico da calretinina (DE ARRUDA LOURENÇÃO et al. 2013, 2014) e foram analisados por uma médica patologista com ampla experiência no diagnóstico de disganglionoses intestinais. A ausência de células ganglionares nos plexos nervosos, associada à atividade da enzima acetilcolinesterase nas fibras nervosas parassimpáticas da mucosa e a ausência de expressão imunohistoquímica confirmou o diagnóstico de DH, ao passo que a identificação de células ganglionares, associada à ausência de atividade da enzima acetilcolinesterase e a presença de expressão imunohistoquímica para calretinina foram suficientes para afastar o diagnóstico de DH. Este painel de análise permitiu a conclusão diagnóstica, confirmando ou afastando o diagnóstico de DH, em todos os casos incluídos no estudo.

3.3. Técnica de realização dos enemas opacos

Todos os pacientes incluídos no estudo haviam sido submetidos a exames contrastados do cólon, realizados por uma mesma equipe médica, de acordo com a

técnica proposta por Swenson et al. (1949). Não foram realizados preparos intestinais, nem toques retais prévios, que pudessem promover a descompressão do cólon proximal dilatado (normogangliônico), distorcendo o aspecto cônico da zona de transição, podendo levar a resultados falsos-negativos (DE LORIJN et al., 2006). O meio de contraste utilizado foi sulfato de bário, diluído a 50%, injetado por meio de uma sonda retal fina, sem insuflação de balão, sob controle fluoroscópico, com o paciente mantido em decúbito lateral (KELLEHER e BLAKE, 2008).

3.4. Análise dos enemas opacos

As imagens recuperadas dos exames contrastados foram analisadas, de forma independente, por dois médicos que tinham o mesmo tempo de experiência na análise de enemas opacos na investigação diagnóstica de DH: um radiologista (Examinador 1) e um cirurgião pediátrico (Examinador 2). Os dois examinadores foram blindados das informações clínicas e dos resultados dos exames histopatológicos das biópsias de reto.

A visualização de um segmento de aspecto cônico, entre o intestino distal estreito e o cólon proximal dilatado foi suficiente para a identificação da zona de transição (GARCIA et al., 2007; KELLEHER e BLAKE, 2008). Nas situações em que houve a identificação deste achado radiológico, também foram registrados o segmento colônico onde a ZT estava localizada, permitindo estimar a extensão do segmento aganglionar.

O índice retossigmóide foi calculado a partir da razão entre o maior diâmetro do reto e o maior diâmetro do sigmóide. As medidas foram realizadas com o cólon

completamente distendido. As imagens utilizadas foram obtidas em incidência anteroposterior, oblíqua direita ou esquerda ou em perfil, uma vez que a medida do índice independe da incidência da imagem (POCHACZEVSKY e LEONIDAS, 1975; SIEGEL et al., 1981). A medida do maior diâmetro do reto foi obtida em qualquer nível abaixo da terceira vértebra sacral. A alça de sigmóide foi medida em três pontos ao longo de seu trajeto (proximal, no topo da alça e no sigmóide distal), e o maior valor de diâmetro deste segmento intestinal foi selecionado (Figura 3). Todas as medidas foram obtidas em um eixo transversal, perpendicular ao eixo longitudinal da luz intestinal. Os valores de IRS menores ou iguais a 1,0 foram considerados como sugestivos para o diagnóstico de DH (POCHACZEVSKY e LEONIDAS, 1975; SIEGEL et al., 1981; GARCIA et al., 2007; FRONGIA et al., 2014; ALEHOSSEIN et al., 2015).

3.5. Análise dos resultados

Os resultados da análise dos enemas opacos foram comparados aos resultados dos exames histopatológicos das biópsias de reto correspondentes, considerado como exame padrão-ouro. As proporções dos resultados obtidos por cada examinador, para cada uma das formas de interpretação do enema opaco, foram comparadas por meio do Teste binomial. Também foram determinados os respectivos valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, acurácia e área sob a Curva ROC. Os valores obtidos pelas medidas do IRS foram comparados, entre os pacientes que tiveram ou não o diagnóstico de DH, pelo Teste T de Student para amostras independentes, após determinação da distribuição paramétrica dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk. Além disso, foram investigados os indicadores de concordância (estatística kappa, estatística kappa com pesos quadráticos e

coeficiente de correlação intraclasse) entre os resultados obtidos pela análise da ZT e do IRS para interpretação realizada pelos dois examinadores. A possível influência da idade e da extensão da doença na chance de acerto dos métodos interpretativos do enema opaco foi investigada por modelos de regressão logística simples. O nível de significância considerado foi de 5% e a análise foi realizada no software SPSS 22.0 for Windows.

4. Resultados

4.1. Características dos pacientes incluídos no estudo

No período de 2010 a 2015, 102 pacientes foram submetidos a biópsias retais para investigação diagnóstica de Doença de Hirschsprung no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Foram recuperadas imagens dos exames de enemas opacos de 43 pacientes. A mediana de idade destes pacientes foi de 36 meses, com mínimo de 1 mês e máximo de 168 meses. Vinte e dois pacientes (51,1%) eram do sexo feminino e 21 eram do sexo masculino (48,9%).

Doze pacientes (27,9%) tiveram o diagnóstico definitivo de DH pela análise histopatológica das biópsias de reto. Destes, 7 pacientes eram do sexo masculino (58,3%) e 5 eram do sexo feminino (41,7%). Até o momento do estudo, 11 pacientes haviam sido submetidos a colectomias para o tratamento cirúrgico. A análise histopatológica das peças cirúrgicas estabeleceu o diagnóstico de DH em todos estes pacientes e, na maioria destes casos, o segmento aganglionar estava restrito ao retossigmóide (Tabela 1).

4.2. Avaliação da capacidade diagnóstica do enema opaco

Os achados sugestivos de DH, obtidos pelos dois métodos interpretativos do enema opaco (identificação da ZT e $IRS \leq 1,0$), foram identificados, pelos dois examinadores, em maiores proporções nos pacientes que receberam a confirmação diagnóstica de DH na análise histopatológica das biópsias de reto, do que naqueles que tiveram este diagnóstico afastado (Tabela 2). Os valores determinados para o

IRS foram menores nos pacientes que tiveram posterior diagnóstico de DH na análise das biópsias retais, com significância estatística encontrada para os resultados obtidos na análise realizada pelo Examinador 2 (Tabela 3).

Os resultados obtidos pelos dois métodos interpretativos do enema opaco, comparados aos resultados da análise histopatológica das biópsias de reto, considerado como o exame padrão ouro, são apresentados nas Tabelas 4 (Examinador 1) e 5 (Examinador 2).

Os indicadores de capacidade diagnóstica obtidos por estes examinadores, na análise dos dois métodos interpretativos, quando analisados de forma isolada ou quando associados, estão apresentados na Tabela 6. Nota-se que os valores de sensibilidade e VPN foram, em todos os cenários do estudo, superiores aos obtidos para especificidade e VPP. Além disso, observa-se que a associação entre identificação de ZT e/ou IRS proporcionou aumento dos valores obtidos para sensibilidade e VPN na análise realizada pelo Examinador 2.

Os resultados obtidos para um mesmo examinador, para as duas formas de interpretação do enema opaco, apresentaram indicadores de concordância considerados adequados (Tabela 7).

A aplicação de um modelo de regressão logística simples não identificou associação significativa entre idade e chance de acerto diagnóstico, para os métodos interpretativos do enema opaco, na análise realizada pelos 2 examinadores (Tabela 8).

Identificou-se potencial influência da extensão da zona aganglionar na chance de acerto dos dois métodos interpretativos do enema opaco, com significância estatística encontrada para a identificação da ZT pelo Examinador 1 e para determinação do $IRS \leq 1,0$ pelo Examinador 2 (Tabela 9).

4.3.Avaliação da concordância entre examinadores

A interpretação da magnitude dos estimadores de concordância demonstrou que, de maneira geral, as medidas originadas a partir da identificação da ZT apresentaram menor concordância entre diferentes examinadores do que as medidas obtidas a partir da análise do IRS (Tabela 10).

5. Discussão

O enema opaco é, muitas vezes, o primeiro exame a ser solicitado frente à hipótese diagnóstica de Doença de Hirschsprung (TAKAWIRA et al., 2015). Apesar de duas revisões sistemáticas terem demonstrado valores inferiores de sensibilidade e de especificidade para este exame, quando comparado à manometria anorretal e à biópsia de sucção do reto (DE LORIJN et al, 2006; TAKAWIRA et al., 2015), o enema opaco é considerado exame pouco invasivo, bem tolerado, de baixo custo e útil como ferramenta de triagem diagnóstica (REID et al., 2000; TAKAWIRA et al., 2015). Em nossa série, este papel de exame de triagem do enema opaco foi comprovado, na análise realizada pelos dois examinadores, por meio dos valores obtidos mais elevados para sensibilidade e VPN do que para especificidade e VPP. Isto pode ser justificado pelo fato de que, apesar do número de resultados falsos positivos ter sido elevado, o número de resultados falso negativos foi bastante limitado, resultando em perda mínima de diagnósticos.

A identificação dos sinais sugestivos de DH no enema opaco pode, por sua vez, ser influenciada por algumas peculiaridades técnicas. Toques retais e lavagens intestinais prévias, assim como a simples insuflação do balão do cateter retal durante a injeção do meio de contraste, podem levar a resultados falsos negativos, ao promover a distensão da parede retal (TAKAWIRA et al., 2015). Desta forma, este exame deve ser realizado sem preparo intestinal prévio, com cateter retal fino e sem insuflação de balão, com injeção lenta do meio de contraste, diferentemente da técnica rotineiramente utilizada para exames contrastados do cólon para outros fins diagnósticos (SWENSON et al., 1949; DE LORIJN et al., 2005; KELLEHER e

BLAKE, 2008). Em nosso estudo, todos os exames incluídos foram realizados por uma mesma equipe, obedecendo rigorosamente estas especificidades técnicas.

O achado radiológico mais utilizado na interpretação do enema opaco na investigação diagnóstica da DH é a identificação da ZT. Este sinal radiológico está presente na grande maioria dos pacientes com aganglionose, mas a sua identificação é bastante subjetiva, influenciável pela interpretação individual de cada pelo examinador (KELLEHER e BLAKE, 2008; TAKAWIRA et al., 2015). Neste sentido, a medida do IRS potencialmente poderia, através de uma razão matemática entre o maior diâmetro do reto e do cólon sigmóide, fornecer um instrumento de avaliação mais objetivo (POCHACZEVSKY e LEONIDAS, 1975; SIEGEL et al., 1981; GARCIA et al., 2007).

Poucos estudos avaliaram a aplicabilidade e a capacidade diagnóstica do IRS $\leq 1,0$ no diagnóstico da DH. Garcia et al. (2007) avaliaram imagens de 107 pacientes e encontraram valores de sensibilidade de 68% e especificidade de 81% para o IRS e de sensibilidade de 63% e especificidade de 91% para a identificação da ZT. Alehossein et al. (2015), em uma série com 55 pacientes, obteve valores, respectivamente, de sensibilidade e especificidade de 86% e 68,4% para o IRS, e de 94,4% e 68,4% para a identificação da ZT. Em nosso estudo, a identificação da ZT apresentou, para os dois examinadores, maior capacidade diagnóstica do que o IRS $\leq 1,0$, evidenciada pelos valores obtidos para as áreas sob a Curva ROC. Além disso, houve concordância bastante adequada entre os resultados obtidos por estes dois métodos interpretativos do enema opaco, levando, muitas vezes, a uma mesma conclusão diagnóstica. Entretanto, a associação entre estes dois métodos promoveu aumento dos valores de sensibilidade e VPN, ao reduzir ainda mais o número de

resultados falso-negativos, valorizando o poder da utilização conjunta destas duas medidas, na triagem diagnóstica de pacientes com DH.

Apesar de alguns relatos terem demonstrado potencial influência da idade na capacidade diagnóstica do enema opaco, que seriam explicáveis pela desproporção ainda não tão pronunciada entre segmento aganglionar e megacolon normoganglionar (GARCIA et al., 2007; ALEHOSSEIN et al., 2015; TAKAWIRA et al., 2015), não evidenciamos associação entre idade e a chance de acerto diagnóstico pelos dois métodos interpretativos do enema opaco.

Por outro lado, foi identificada possível associação entre forma da doença, medida pela extensão da região aganglionar na análise histopatológica das peças cirúrgicas dos pacientes operados, na chance de acerto diagnóstico pelos dois métodos interpretativos do enema opaco. Esta influência pode ser explicada pela dificuldade de identificação da ZT no reto e pela ausência de desproporção entre reto e sigmóide nas formas curtas e longas da doença (POCHACZEVSKY e LEONIDAS, 1975; SIEGEL et al., 1981; KELLEHER e BLAKE, 2008). Nos 17 casos em que houve erro na identificação da ZT pelo Examinador 1, esta identificação equivocada ocorreu no reto. Além disso, os dois examinadores erraram conjuntamente na identificação da zona de transição no reto em 8 casos em que o diagnóstico de DH foi afastado na análise histopatológica das biópsias de reto. Constipação intestinal funcional pode levar a aumento das dimensões do reto (megarreto) por retenção fecal crônica, o que parece ser o principal motivo para resultados falsos-positivos para identificação de ZT no reto (Figura 4). Em relação aos erros relacionados à determinação do IRS, nota-se que, em dois casos, o Examinador 2 obteve valor de IRS >1,0 em pacientes que tiveram o diagnóstico confirmado de DH na análise das biópsias retais. Em um destes casos, a região

aganglionar estendia-se até o cólon transversal, demonstrando a limitação do IRS em formas longas da DH. O outro paciente, em contrapartida, apresentava aganglionose restrita ao terço distal do reto, com aumento das dimensões mais acentuado no terço superior do reto do que na alça de sigmóide (Figura 5), demonstrando possível limitação da utilização deste índice também em formas curtas da DH.

Os resultados obtidos pela análise realizada pelos dois examinadores apresentaram indicadores de concordância com maior magnitude para as medidas originadas a partir do IRS do que para a identificação da ZT. Isto fala a favor de que a determinação do IRS seja um instrumento mais objetivo, normatizado por uma medida quantitativa numérica. É interessante observarmos que o valor do coeficiente de correlação intraclassa, determinado a partir das medidas numéricas estimadas para o IRS, realizadas pelos dois examinadores, apresentou considerável aumento (de 0,478 para 0,647) quando analisado por modelo aleatório de medidas médias, sugerindo potencial aumento da concordância entre examinadores, se as medidas do IRS tivessem sido realizadas mais de uma vez por cada examinador.

Por tudo isso, levando-se em consideração o fato de o enema opaco ser o método diagnóstico mais disponível e de custo mais baixo dentre os exames disponíveis para o diagnóstico de DH, nosso estudo reforça a sua recomendação como exame de triagem na investigação diagnóstica de crianças com Doença de Hirschsprung. Além disso, considerando-se que a utilização conjunta da identificação da zona de transição e da medida do IRS não leva a aumentos consideráveis de custos, nem do grau de invasividade do exame, e que a utilização desta associação pode levar a aumento da sensibilidade, nós recomendamos a utilização em conjunto destes dois métodos na interpretação deste exame.

6. Conclusão

A sensibilidade diagnóstica do enema opaco, quando se associa a identificação da ZT e a determinação do $IRS \leq 1,0$ foi próxima de 100%, o que justifica a utilização deste exame como método de triagem na investigação diagnóstica da Doença de Hirschsprung.

7. Referências Bibliográficas

Alehossein M, Roohi A, Pourgholami M, Mollaeian M, Salamati P. Diagnostic accuracy of radiologic scoring system for evaluation of suspicious hirschsprung disease in children. *Iran J Radiol.* 2015; 12(2):e12451.

Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, Pelet A, Arnold S, Miao X, Griseri P, Brooks AS, Antinolo G, de Pontual L, Clement-Ziza M, Munnich A, Kashuk C, West K, Wong KK, Lyonnet S, Chakravarti A, Tam PK, Ceccherini I, Hofstra RM, Fernandez R; Hirschsprung Disease Consortium. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet.* 2008; 45(1):1-14.

Bigélli RHM, Fernandes MIM; Galvao LG, Sawamura R. Estudo retrospectivo de 53 crianças com doença de Hirschsprung: achados clínicos e laboratoriais. *Medicina Ribeirão Preto.* 2002; 35: 78-84.

Bodian M, Stephens FD, Ward BLH. Hirschsprung's disease and idiopathic megacolon *Lancet.* 1949; 1(6540): 6-11.

Callaghan RP, Nixon NH. Megarectum: Physiological observations. *Arch Dis Child.* 1964; 39:153-7.

Dasgupta R, Langer JC. Hirschsprung disease. *Curr Probl Surg.* 2004; 41(12):942-88.

de Arruda Lourenção PL, Takegawa BK, Ortolan EV, Terra SA, Rodrigues MA. A useful panel for the diagnosis of Hirschsprung disease in rectal biopsies: calretinin immunostaining and acetylcholinesterase histochemistry. *Ann Diagn Pathol.* 2013;17(4):352-6.

de Arruda Lourenção PL, Takegawa BK, Ortolan EV, Terra SA, Rodrigues MA. Does calretinin immunohistochemistry reduce inconclusive diagnosis in rectal biopsies for Hirschsprung disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(5):603-7.

* Referências Bibliográficas elaboradas de acordo com o International Comittee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med.* 1997; 26: 36-47.

De Lorijn F, Kremer LCM, Reitsma JB, Benninga MA. Diagnostic tests in Hirshsprung disease: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42(5):496-505.

De Lorijn F, Reitsma JB, Voskuil WP, Aronson DC, Ten Kate FJ, Smets AM, Taminiau JA, Benninga MA. Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. *J Pediatr.* 2005;146(6):787-92.

Ehrenpreis T. Megacolon in the newborn; a clinical and röntgenological study with special regard to the pathogenesis; a preliminary report. *Acta Paediatr.* 1945; 32(3-4):358-70.

Frongia, G.; Günther, P.; Schenk, J.P.; Strube, K.; Kessler, M.; Mehrabi, A.; Romero, P. Contrast Enema for Hirschsprung Disease Investigation: Diagnostic Accuracy and Validity for Subsequent Diagnostic and Surgical Planning. *European Journal of Pediatric Surgery*, 2014.

Garcia, R.; Arcement, C.; Hormaza, L.; Haymon, M.L.; Ward, K.; Velasco, C; Correa, H; Congeni, J.D., Brown, R; Tyson, P; Udall, J.; Schmidt-Sommerfeld, E. Use of the Recto-Sigmoid Index to Diagnose Hirschsprung's Disease. *Clinical Pediatrics* Volume 46 Number 1 January 2007 59-63.

Haricharan RN, Georgeson KE. Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg.* 2008; 17(4):266-75.

Hiatt RB. The pathologic physiology of congenital megacolon. *Ann Surg.* 1951; 133(3):313-20.

Hirschsprung H. Stuhltragheit neugeborner in folge von dilatation and hypertrophie des colons. *Jaharb Kinderch* 1887; 27: 1.

Kapur RP. Practical pathology and genetic of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2009; 18(4):212-23.

Kapur, RP, Reed RC, Finn LS, Patterson K, Johanson J, Rutledge JC. Calretinin Immunohistochemistry versus Acetylcholinesterase Histochemistry in the evaluation of suction rectal biopsies for Hirshsprung disease. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12(1):6-15.

Kelleher J, Blake N. Diagnosis of Hirschsprung's disease and allied disorders. In: Holschneider AM, Puri P, editors. Hirschsprung's disease and allied disorders. 3rd ed. Berlin Heidelberg New York : Springer; 2008; p. 145-152.

Kenny SE, Tam PKH, Garcia-Barcelo M. Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2010; 19(3):194-200.

Kleinhaus S, Boley SJ, Sheran M, Sieber WK. Hirschsprung's disease – a survey of the members of the Surgical Section of the American Academy of Pediatrics. *J Pediatr Surg.* 1979; 14(5):588-97.

Lawson JON, Nixon HH. Anal canal pressures in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1967; 2(6):544-52.

Lourenção, PLTA. Desafios diagnósticos na Doença de Hirschsprung: aplicabilidade de novos métodos imunohistoquímicos e endoscópicos [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho"; 2012.

Maksoud JG. Moléstia de Hirschsprung. In Maksoud JG. *Cirurgia Pediátrica 2ª edição.* Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p. 806-825.

Martucciello G. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnoses in pediatric surgery: a review of the problems from clinical practice to the bench. *Eur J Pediatr Surg.* 2008; 18(3):140-9.

Masiakos PT, Ein SH. The History of Hirschsprung's disease: Then and now. *Semin Colon Rectal Surg.* 2006; 17: 10-9.

Melendez E, Goldstein AM, Sagar P, Badizadegan K. Case 3-2012: A newborn boy with vomiting, diarrhea, and abdominal distension. *N Engl J Med* 2012; 366:361-72.

Miot HA. Agreement analysis in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras.* 2016 Abr.-Jun.; 15(2):89-92

Noblett HR. A rectal suction biopsy tube for use in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1969; 4(4):406-9.

Okamoto E, Ueda T. Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1967; 2: 437-43.

Pease PW, Corkery JJ, Cameron AH. Diagnosis of Hirschsprung's disease by punch biopsy of rectum. *Arch Dis Child*. 1976; 51(7):541-3.

Pochaczewsky, R.; Leonidas, J.C. The "Recto-Sigmoid Index": A measurement for the early diagnosis of Hirschsprung's disease. *Am J Roentgenol Radium TherNucl Med*. 1975;123:770-777.

Puri P, Montedonico S. Hirschsprung's disease: clinical features. In: Holschneider AM, Puri P, editors. *Hirschsprung's disease and allied disorders*. 3rd ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2008; p107-13.

Reid JR, Buonomo C, Moreira C, Kozakevich H, Nurko SJ. The barium enema in constipation: comparison with rectal manometry and biopsy to exclude Hirschsprung's disease after the neonatal period. *Pediatr Radiol*. 2000; 30(10):681-4.

Shandling B, Auldish AW. Punch biopsy of the rectum for the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1972 Oct-Nov;7(5):546-52.

Sherman JO, Snyder ME, Weitzman JJ, Jona JZ, Gillis DA, O'Donnell B, Carcassonne M, Swenson O. A 40-year multinational retrospective study of 880 Swenson procedures. *J Pediatr Surg*. 1989; 24(8):833-8.

Siegel MJ, Shackelford GD, McAlister WH. The rectosigmoid Index. *Radiology*. 1981; 139(2):497-9.

Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther*. 2005 Mar;85(3):257-68.

Suita S, Taguchi T, Satoshi I, Nakatsuji T. Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. *J Pediatr Surg*. 2005; 40(1):197-202.

Swenson O, Fisher JH, MacMahon H. Rectal biopsy as an aid in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *N Engl J Med*. 1955; 253(15):632-5.

Swenson O, Neuhauser EBD, Pickett LK. New concepts of etiology, diagnosis and treatment of congenital megacolon (Hirschsprung's disease). *Pediatrics*. 1949; 4(2): 2019.

Szylberg L, Marszałek A. Diagnosis of Hirschsprung's disease with particular emphasis on histopathology. A systematic review of current literature. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(5):264-9.

Takawira C, D'Agostini S, Shenouda S, Persad R, Sergi C. Laboratory procedures update on Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(5):598-605.

Tittel K. Über eine angeborene missbildung des dickdarmes. *Wein Klin Wochenscher*. 1901; 14: 903-6.

Torfs, C. An epidemiological study of Hirschsprung's disease in a multiracial California population. *Proceedings of the Third International Meeting: Hirschsprung's Disease and Related Neurocristopathies*, Evian, France; 1998.

Webster, W. Embryogenesis of enteric ganglia in normal mice and in mice that develop congenital aganglionic megacolon. *J Embryol Exp Morphol*. 1973; 30(3):573-85.

Whitehouse FR, Kernohan JW. Myenteric plexus in congenital mega-colon. *Arch Intern Med (Chic)*. 1948; 82(1):75-111.

Zuelzer WW, Wilson JL. Functional intestinal obstruction on congenital neurogenic basis in infancy. *Am J Dis Child*. 1948; 75(1):40-64.

Capítulo II

Produção Técnica: Material

Instrucional

*Peculiaridades técnicas para a realização e
interpretação do enema opaco na
investigação diagnóstica da Doença de
Hirschsprung*

1. Objetivos

- Explicar como aspectos técnicos podem influenciar a interpretação dos resultados do enema opaco na investigação da Doença de Hirschsprung;
- Apresentar os principais aspectos técnicos que devem ser obedecidos durante a realização e interpretação deste exame.

2. Introdução

O enema opaco é um dos exames subsidiários utilizados na investigação diagnóstica da Doença de Hirschsprung (DH). É considerado um exame muito útil para a triagem de crianças que deverão ser submetidas às biópsias de reto para a confirmação deste diagnóstico (DASGUPTA e LANGER, 2004; DE LORIJN et al., 2006).

O principal achado sugestivo da Doença de Hirschsprung é a identificação da zona de transição (ZT), que é um segmento de aspecto cônico, também conhecido como cone de transição, e que representa a transição entre o segmento distal estreito, sem células ganglionares (segmento aganglionar doente) e a região dilatada, com células ganglionares (megacólon), conforme demonstrado na Figura 2 (SWENSON et al., 1949; DASGRUPTA e LANGER, 2004).

Além de identificar a zona de transição, o enema opaco fornece informações fundamentais sobre a extensão da zona agangliônica e, desta forma, permite classificar a forma da doença: curta (restrita ao reto distal), clássica (próxima a transição do retossigmóide) e longa (acima do ângulo esplênico do cólon). Esta é uma informação de grande valor para o planejamento terapêutico (KELLEHER e BLAKE, 2008).

Outro dado, descrito como sugestivo da doença, é o índice retossigmóide (IRS) menor que 1,0 (SIEGEL et al., 1981; GARCIA et al., 2007). Este índice mede a razão entre o maior diâmetro do reto dividido pelo maior diâmetro do sigmóide e fornece uma medida objetiva que deve ser utilizada em conjunto com a identificação da zona de transição na investigação radiológica da doença (Garcia et al., 2007).

Por outro lado, os achados sugestivos de Doença de Hirschprung no enema opaco dependem muito da técnica utilizada durante a sua realização. Este exame contrastado, quando utilizado nesta investigação diagnóstica, possui algumas características técnicas particulares que devem ser obedecidas e que diferem das habitualmente utilizadas para o enema opaco realizado rotineiramente em adultos, para outros fins diagnósticos (DE LORIJN et al., 2006; KELLEHER e BLAKE, 2008) .

Apresentamos, a seguir, os princípios técnicos mais importantes para a realização e interpretação do enema opaco na investigação diagnóstica da Doença de Hirschsprung.

3. Aspectos Técnicos

1. Para realização do enema opaco

- Lavagens retais, e até mesmo o exame digital do reto, devem ser evitados previamente a realização do exame. Estas manipulações locais podem promover a descompressão do cólon proximal dilatado (normogangliônico), distorcendo o aspecto cônico da zona de transição, podendo levar a resultados falsos-negativos (DE LORIJN et al., 2006).

- A sala de fluoroscopia deve estar com temperatura adequada e é recomendável que a criança esteja com um acesso venoso previamente puncionado (KELLEHER e BLAKE, 2008).

- Uma sonda de Levine (nasogástrica) ou de Foley (vesical), de tamanho adequado (habitualmente nº 8 a 12), deve ser inserida no reto. Esta sonda deve ficar com sua ponta pouco introduzida, no máximo até alguns centímetros acima da borda anal. A fixação da sonda deverá ser realizada através de esparadrapos presos firmemente às nádegas (Figura 6). Se a sonda utilizada for a de Levine, os orifícios laterais da ponta do cateter devem ser ocluídos com micropore ou cortada para que haja saída do contraste apenas pelo orifício distal (Figura 7). Se a sonda utilizada for a de Foley, não se deve insuflar o balão, já que isto levaria a riscos de perfuração de reto e também de distorção da zona de transição pelo balão distendido (KELLEHER e BLAKE, 2008).

- A escolha do meio de contraste é assunto bastante controverso e depende da presença de sinais clínicos de obstrução intestinal. Quando há suspeita clínica de obstrução intestinal, recomenda-se a utilização de contraste hidrossolúvel isosmolar não iônico (contraste iodado). Habitualmente utilizamos uma diluição de 1/3 de contraste para 2/3 de solução fisiológica aquecida. Quando não há suspeita de obstrução intestinal, recomendamos o uso de suspensão de sulfato de bário diluída à 50% com solução salina morna (KELLEHER e BLAKE, 2008).

- A injeção do contraste pela sonda deve ser realizada lentamente, sob controle fluoroscópico, utilizando-se uma seringa de 60 ml, com o paciente em decúbito lateral. Esta injeção lenta do contraste evita o excesso de distensão e a possível não visualização de uma potencial zona de transição (KELLEHER e BLAKE, 2008).

- Habitualmente, o paciente é mantido em decúbito lateral durante a injeção de contraste. Entretanto, algumas vezes pode ser necessária a rotação do paciente para posições oblíquas para identificação da zona de transição em formas mais longas da DH, localizadas em cólon sigmóide ou descendente (KELLEHER e BLAKE, 2008).

- Quando a zona de transição é identificada claramente, termina-se a injeção de contraste, não havendo a necessidade de injeção do contraste até o ceco ou íleo terminal, o que é rotineiramente realizado em investigações radiológicas de outras doenças intestinais (KELLEHER e BLAKE, 2008).

- Radiografias de retardo, após 24 a 48 horas do exame radiológico inicial podem colaborar para o diagnóstico. Permitem acesso ao bario residual e podem facilitar a identificação da zona de transição (KELLEHER e BLAKE, 2008).

2. Para a interpretação do enema opaco

- Nós recomendamos a utilização das duas formas de interpretação do enema opaco na investigação diagnóstica da Doença de Hirschsprung: a identificação da zona de transição e a determinação do índice retossigmóide.

- A visualização de um segmento de aspecto cônico, entre o intestino distal estreito e o cólon proximal dilatado é suficiente para a identificação da zona de transição (GARCIA et al., 2007; KELLEHER e BLAKE, 2008) . Quando há a identificação deste achado radiológico, também deve ser registrado o segmento colônico onde a ZT estiver localizada, permitindo estimar a extensão do segmento aganglionar.

- O índice retossigmóide é calculado a partir da razão entre o maior diâmetro do reto e o maior diâmetro do sigmóide. Estas medidas devem ser realizadas com o cólon distendido e podem ser obtidas em incidências anteroposterior, oblíqua direita ou esquerda ou em perfil, uma vez que a medida do índice independe da incidência da imagem (POCHACZEVSKY e LEONIDAS, 1975; SIEGEL et al., 1981).

- A medida do maior diâmetro do reto deve ser obtida em qualquer nível abaixo da terceira vértebra sacral. A alça de sigmóide deve ser medida em três pontos ao longo de seu trajeto (proximal, no topo da alça e no sigmóide distal), e o maior valor de diâmetro deste segmento intestinal deverá ser o selecionado (Figura

3). Todas as medidas devem ser obtidas em um eixo transversal, perpendicular ao eixo longitudinal da luz intestinal.

- Os valores de IRS menores ou iguais a 1,0 são considerados como sugestivos para o diagnóstico de DH (POCHACZEVSKY e LEONIDAS, 1975; SIEGEL et al., 1981; GARCIA et al., 2007; FRONGIA et al., 2014; ALEHOSSEIN et al., 2015).

4. Referências Bibliográficas

Alehossein, M.; Roohi, A.; Pourgholami, M.; Mollaeian, M; Salamati, P. Diagnostic Accuracy of Radiologic Scoring System for Evaluation of Suspicious Hirschsprung Disease in Children. *Iran J Radiol.* 2015 April; 12(2): e12451

Dasgupta R, Langer JC. Hirschsprung disease. *Curr Probl Surg.* 2004; 41(12):942-88.

De Lorink F, Kremer LCM, Reitsma JB, Benninga MA. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42(5):496-505.

Frongia, G.; Günther, P.; Schenk, J.P.; Strube, K.; Kessler, M.; Mehrabi, A.; Romero, P. Contrast Enema for Hirschsprung Disease Investigation: Diagnostic Accuracy and Validity for Subsequent Diagnostic and Surgical Planning. *European Journal of Pediatric Surgery*, 2014.

Garcia, R.; Arcement, C.; Hormaza, L.; Haymon, M.L.; Ward, K.; Velasco, C; Correa, H; Congeni, J.D., Brown, R; Tyson, P; Udall, J.; Schmidt-Sommerfeld, E. Use of the Recto-Sigmoid Index to Diagnose Hirschsprung's Disease. *Clinical Pediatrics* Volume 46 Number 1 January 2007 59-63.

Kelleher J, Blake N. Diagnosis of Hirschsprung's disease and allied disorders. In: Holschneider AM, Puri P, editors. *Hirschsprung's disease and allied disorders*. 3rd ed. Berlin Heidelberg New York : Springer; 2008; p. 145-152.

Pochaczewsky, R.; Leonidas, J.C. The "Recto-Sigmoid Index": A measurement for the early diagnosis of Hirschsprung's disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1975;123:770-777.

Siegel MJ, Shackelford GD, McAlister WH. The rectosigmoid Index. *Radiology.* 1981; 139(2):497-9.

Swenson O, Neuhauser EBD, Pickett LK. New concepts of etiology, diagnosis and treatment of congenital megacolon (Hirschsprung's disease). *Pediatrics.* 1949; 4(2): 201-9.

Figuras

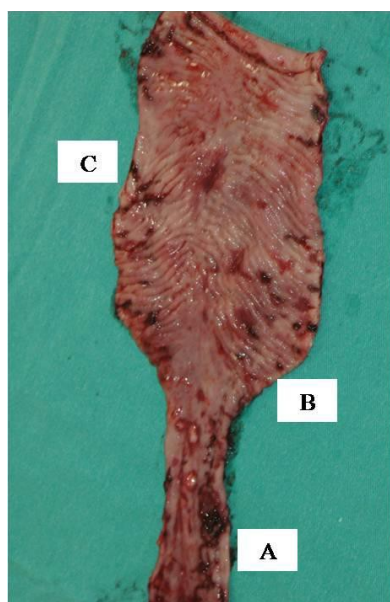


Figura 1 – Peça cirúrgica de paciente com Doença de Hirschsprung: (A) segmento aganglionar espástico; (B) zona de transição; (C) segmento normoganglionar dilatado (megacolon). Fonte: arquivo pessoal do orientador.



Figura 2 – Enema opaco pela técnica de Swenson et al. (1949), evidenciando zona de transição no retosigmoido (seta). Fonte: arquivo pessoal do orientador

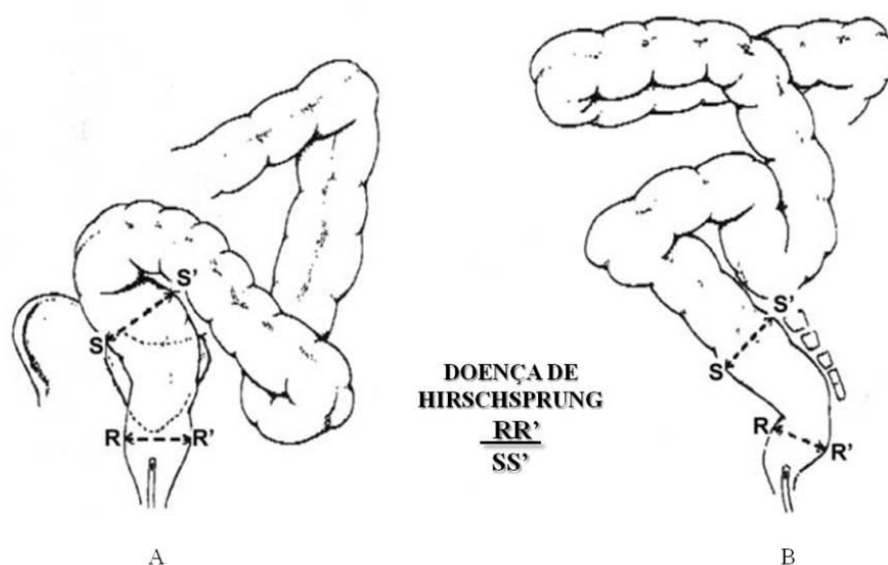


Figura 3 – Esquema da técnica utilizada na medida do índice Retossigmoide (IRS): (A) incidência anteroposterior; (B) incidência lateral. Adaptado de Pochaczewsky e Leonidas (1975).

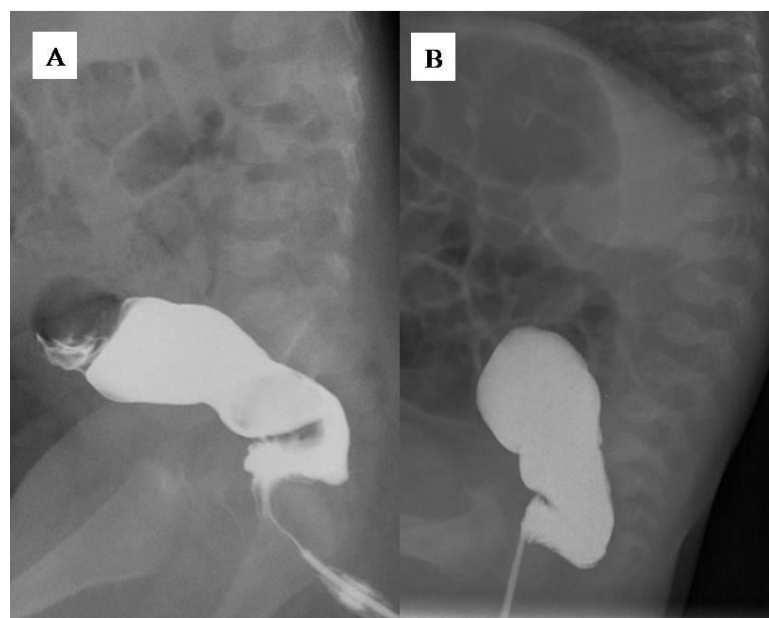


Figura 4 – Identificação equivocada da presença de ZT no reto, pelos dois examinadores: (A) criança de 6 meses de idade, com biópsia retal afastando o diagnóstico de DH; (B) criança com 1 mês de vida, com biópsia retal afastando o diagnóstico de DH.



Figura 5 – Enema opaco de paciente de 14 anos de idade com aganglionose restrita ao reto distal, levando a determinação de valor de IRS=1,10 pelo Examinador 2.

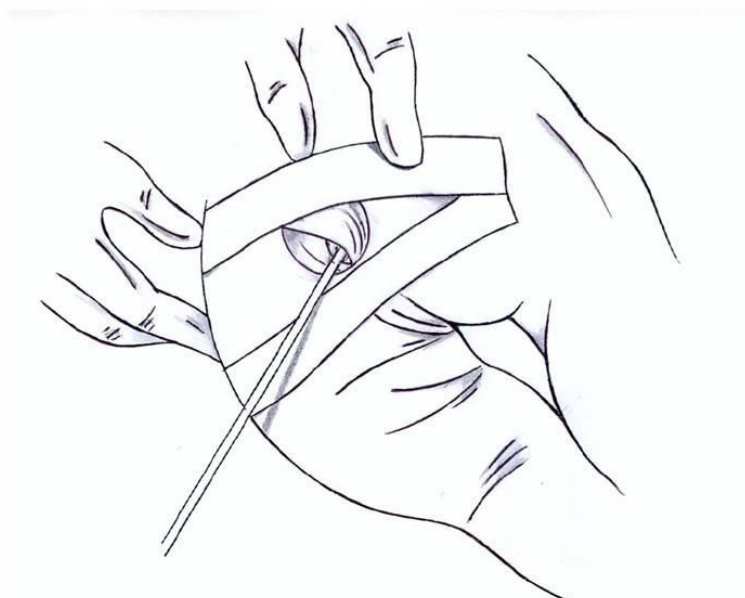


Figura 6 – Fixação da sonda com esparadrapos nas nádegas.

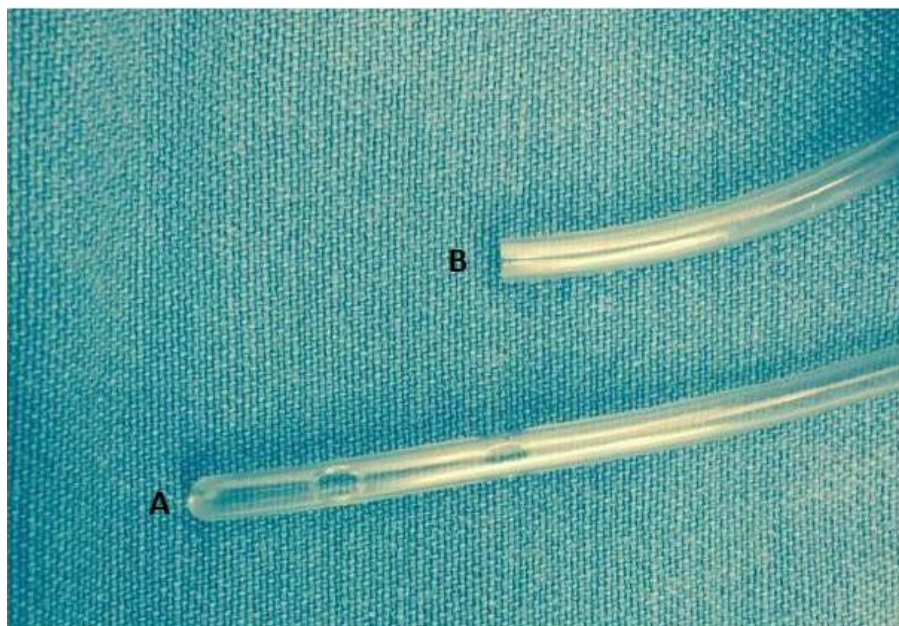


Figura 7 – Sonda de Levine intacta (A) e com a porção dos orifícios laterais cortada para que haja saída do contraste apenas pelo orifício distal (B).

Tabelas

Tabela 1 – Distribuição percentual dos resultados das análises histopatológicas das peças cirúrgicas, de acordo com a extensão do segmento aganglionar.

Extensão do segmento aganglionar na análise histopatológica das peças cirúrgicas	n (%)
Reto distal	2/11 (18,2%)
Retossigmóide	8/11 (72,7%)
Colon descendente	1/11 (9,1%)

Tabela 2 – Resultados das análises dos enemas opacos, realizadas pelos dois examinadores, comparados aos resultados obtidos na análise histopatológica das biópsias retais.

	DH (n=12)	DH afastada (n=31)	p *
Examinador 1			
Identificação da ZT	100% (12/12)	54,8(17/31)	0,004
IRS ≤ 1,0	66,6% (8/12)	54,8% (17/31)	0,480
Examinador 2			
Identificação da ZT (n=22)	83,3% (10/12)	38,7% (12/31)	0,008
IRS ≤ 1,0 (n=22)	83,3% (10/12)	54,8% (17/31)	0,08

* teste binomial para comparação de proporções

Tabela 3 – Valores médios e respectivos desvios-padrão do IRS, estimados pelos dois examinadores, nos pacientes com e sem Doença de Hirschsprung.

	DH	DH afastada	[*] p
Examinador 1	1,03 (± 0,29)	1,04 (± 0,42)	0,466
Examinador 2	0,76 (± 0,21)	0,97 (± 0,19)	0,003

^{*}
p valor associado ao Teste T de Student para amostras independentes

Tabela 4 – Resultados obtidos pelo Examinador 1 para os dois métodos interpretativos do enema opaco, comparados aos resultados obtidos pela análise histopatológica das biópsias de reto.

Análise histopatológica (biópsias retais)			
Identificação da ZT	DH	DH afastada	Total
Presente	12	17	29
Ausente	0	14	14
Total	12	31	43
IRS ≤ 1,0	DH	DH afastada	Total
Sim	8	18	26
Não	4	13	17
Total	12	31	43

Tabela 5 – Resultados obtidos pelo Examinador 2 para os dois métodos interpretativos do enema opaco, comparados aos resultados obtidos pela análise histopatológica das biópsias de reto.

Análise histopatológica (biópsias retais)			
Identificação da ZT	DH	DH afastada	Total
Presente	10	12	22
Ausente	2	19	21
Total	12	31	43
IRS ≤ 1,0	DH	DH afastada	Total
Sim	10	17	27
Não	2	14	16
Total	12	31	43

Tabela 6 – Indicadores da capacidade diagnóstica para os dois métodos de interpretação do enema opaco, obtidos para cada um dos dois examinadores.

		Identificação da ZT	IRS ≤ 1,0	Identificação da ZT e/ou IRS ≤ 1,0
Examinador 1	Sensibilidade	100%	66,6%	100%
	Especificidade	45,1%	41,9%	41,9%
	Área sob a curva ROC	0,725	0,542	0,709
	VPP	41,3%	30,7%	40%
	VPN	100%	76,4%	100%
	Acurácia	60,4%	48,9%	58,1%
Examinador 2	Sensibilidade	83,3%	83,3%	92,3%
	Especificidade	61,2%	45,1%	40%
	Área sob a curva ROC	0,722	0,642	0,661
	VPP	45,4%	37,0%	40%
	VPN	90,4%	87,5%	92,3%
	Acurácia	67,4%	55,8%	55,8%

Curva ROC: "Receiver Operating Characteristic Curve"; VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo.

Tabela 7 - Análise de concordância, pelo índice kappa, para os resultados obtidos pelos dois métodos de análise do enema opaco (identificação da ZT e IRS ≤ 1,0).

			Índice Retossigmóide		k	p	Magnitude de concordância
			≤ 1,0	>1,0			
Examinador 1	Zona de transição	Presente	24/29	5/29	0,704	<0,0001	substancial
		Ausente	1/14	13/14			
Examinador 2	Zona de Transição	Presente	19/22	3/22	0,485	0,0005	moderada
		Ausente	8/21	13/21			

*interpretação da magnitude dos estimadores de concordância (Sim & Wright, 2005; Miot, 2016); k – índice kappa de concordância; p – p valor associado ao índice kappa

Tabela 8 - Associação entre a chance de acerto diagnóstico dos métodos interpretativos do enema opaco e a idade.

*

	Identificação da ZT			IRS ≤ 1,0		
	OR	IC 95%	* p	OR	IC 95%	* p
Examinador 1	1,003	0,99-1,02	0,624	0,998	0,99-1,01	0,871
Examinador 2	1,000	0,99-1,01	0,923	1,001	0,99-1,01	0,864

Regressão Logística simples ; OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 9 - Associação entre a chance de acerto diagnóstico dos métodos interpretativos do enema opaco e a extensão da zona aganglionar.

	Identificação da ZT		IRS ≤ 1,0	
	Qui-quadrado [#]	* p	Qui-quadrado [#]	* p
Examinador 1	14,007	0,003	4,339	0,221
Examinador 2	4,448	0,217	9,385	0,025

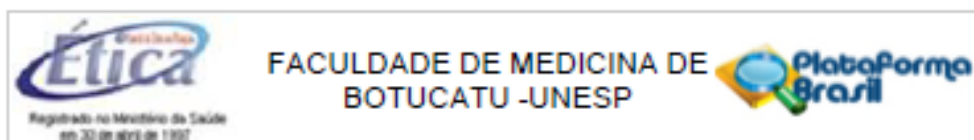
* Regressão logística simples, variável dependente categórica; [#] valores de qui-quadrado obtidos pelos testes de coeficientes do Modelo Omnibus

Tabela 10 - Análise de concordância entre examinadores em relação aos resultados obtidos pelas duas técnicas de interpretação do enema opaco.

Variável analisada	Índice de concordância	valor	magnitude estimada
Diagnóstico de DH pela identificação da zona de transição	kappa	0,296	Fraca
Estimativa da extensão da zona aganglionar pela topografia da zona de transição	kappa com pesos quadráticos (Fleiss-Cohen)	0,253	Fraca
Diagnóstico de DH pelo valor de $IRS \leq 1,0$	kappa	0,320	Moderada
Valores determinados pelo IRS	Coeficiente de correlação Intraclassa (CCI) - modelo aleatório de 2 vias para medidas únicas - modelo aleatório de 2 vias para medidas médias	0,478 0,647	Moderada Substancial

* interpretação da magnitude dos estimadores de concordância (Sim & Wright, 2005; Miot, 2016).

Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo
Comitê de Ética em Pesquisa da FMB-UNESP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Acurácia e aplicabilidade do enema opaco na investigação diagnóstica da Doença de Hirschsprung

Pesquisador: Felipe Gilberto valerini

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51107715.1.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

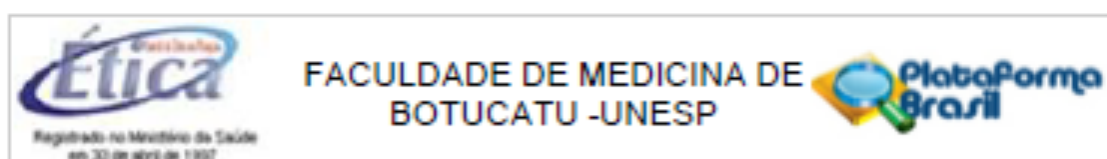
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.358.444

Apresentação do Projeto:

A Doença de Hirschsprung ou Aganglionose Intestinal Congênita é uma doença típica da faixa etária pediátrica, expressa clinicamente por obstrução intestinal no período neonatal ou constipação intestinal grave na infância. Trata-se de uma malformação congênita do sistema nervoso entérico, caracterizada pela ausência de células ganglionares nos plexos submucosos e miotêrnicos do intestino distal, o que resulta em um segmento aperistáltico, responsável pelo quadro clínico de obstrução intestinal. Acredita-se que a origem da aganglionose dependa de anormalidades celulares e moleculares que ocorram durante o desenvolvimento do sistema nervoso entérico a partir da crista neural, interrompendo a migração e o povoamento crânio-caudal de neurônios nos plexos nervosos da submucosa e da muscular própria, levando a extensões variáveis de aganglionose intestinal. A maioria dos casos acomete o reto e o cólon sigmoide, porém pode atingir todo o intestino grosso, além de áreas subjacentes do íleo (Dasgupta & Langer, 2004). As manifestações clínicas podem surgir desde o período neonatal, incluindo atraso na eliminação de mecônio por mais de 48 horas, e sinais e sintomas de obstrução intestinal, como distensão abdominal e vômitos com conteúdo biliar. Se não diagnosticada e tratada adequadamente, a DH resulta em piora da qualidade de vida por constipação intestinal crônica grave, podendo ser fatal.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1808 E-mail: cepellup@fmb.unesp.br

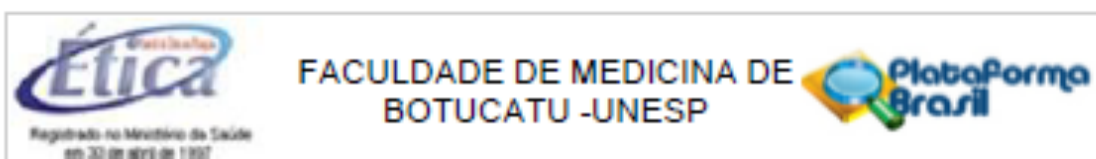


Continuação do Parecer: 1.355.444

em casos que cursam com enterocolite e perfuração intestinal (Alehossein et al., 2015). O diagnóstico da DH depende fundamentalmente da análise histopatológica de biópsias de reto (de Lorijn et al., 2006; Szyberg & Marszałek, 2014). Entretanto, apesar de sua elevada sensibilidade e especificidade, o exame histopatológico é bastante invasivo, pois depende da obtenção de fragmentos de mucosa retal, estando relacionado a riscos como perfuração da parede retal, estenose de reto e sangramentos (Alehossein, M. et al., 2015). Desta forma, exames menos invasivos são de extrema importância, principalmente como métodos de triagem para indicar quais pacientes devem ser submetidos a biópsias de reto para confirmação diagnóstica.

Dentre estes exames de triagem, dois merecem destaque: a manometria anorretal e o enema opaco (de Lorijn et al., 2006; Holschneider & Steinwegs, 2008). Na manometria a demonstração do relaxamento do esfíncter interno após a insuflação de balão com ar no reto simula o reflexo evacuatório. Este processo fisiológico depende da presença de células ganglionares nos plexos nervosos do intestino distal (Holschneider & Steinwegs, 2008). Desta forma, a evidência manométrica da existência deste reflexo exclui a possibilidade de doença de Hirschsprung. Entretanto, sua ausência não confirma o diagnóstico de aganglionose colônica. A taxa de falsos positivos é muito alta para que este método possa ser utilizado isoladamente para o diagnóstico desta entidade patológica, devendo ser utilizada deve ser utilizada como um método de triagem inicial na investigação da doença de Hirschsprung (de Lorijn et al., 2006; Martudello, 2008; Holschneider & Steinwegs, 2008). A técnica de enema opaco com bário descrita por Swenson et al. (1949) permite a identificação da zona de transição (ZT) entre o segmento espástico aganglônico e o cólon dilatado. Apesar de 75% dos neonatos com doença de Hirschsprung apresentarem o cone de transição, a ausência deste sinal não exclui a possibilidade de aganglionose. Em crianças mais velhas, a ausência da ZT ao enema opaco é menos comum, mas pode ocorrer devido a um segmento doente muito curto (Dasgupta & Langer, 2004). Lavagens e toques retais prévios são fatores que também aumentam a taxa de falsos negativos no enema opaco (De Lorijn et al., 2006). Radiografias de retardo, após 24 a 48 horas do exame radiológico inicial podem colaborar para o diagnóstico. Permitem acesso ao bário residual e podem facilitar a identificação da zona de transição (Kelleher & Blake, 2008). Pochaczewsky e Leonidas, 1975 propuseram o uso de uma razão numérica entre o maior diâmetro do reto e o maior diâmetro do sigmóide para o diagnóstico precoce da DH em recém-nascidos e em casos nos quais não há zona de transição evidente ao exame radiológico. Os autores deram o nome de índice retossigmóide (IRS) para esta razão numérica. Eles avaliaram 21 pacientes com DH comprovada por biópsia de reto, 10 pacientes com ileo meconial (condição que pode mimetizar DH) e 5 pacientes com outras patologias do trato

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1808 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.350.444

gastrointestinal. Dos 21 pacientes com DH comprovada, 10 não apresentavam ZT evidente ao exame radiológico. Em todos estes 10 pacientes, o IRS encontrado foi $< 1,0$, com média de 0,8. Por outro lado, o IRS foi $> 1,0$ em todos os pacientes com ileo meconial e outras patologias do trato gastrointestinal (Pochaczewsky & Leonidas, 1975). O IRS apresenta como vantagem a obtenção de uma medida objetiva e numérica, que pode ser utilizada em conjunto com a identificação da ZT, bastante subjetiva pois depende de uma interpretação pessoal (Siegel et al., 1981; Garcia et al., 2007). Garcia et al., 2007, estudaram a confiabilidade do enema opaco no diagnóstico de DH e encontraram uma relação idade-dependente, com alto valor preditivo negativo (VPN) em crianças com mais de 1 mês de idade e baixo valor preditivo positivo (VPP) para todas as idades, sem diferença significativa entre presença de zona de transição e o índice retossigmoide $< 1,0$ no diagnóstico. Por outro lado, estudo recente de Frongia et al., 2014, demonstrou valores de sensibilidade de 77,8% e de especificidade de 75% para o IRS, não sendo encontrada associação estatística entre IRS $< 1,0$ e maior probabilidade de diagnóstico histológico de DH. Por tudo isso, observa-se que, mesmo após mais de 60 anos de sua descrição inicial e apesar do uso cotidiano na prática clínica, a utilização do enema opaco na investigação diagnóstica da Doença de Hirschsprung, ainda apresenta controvérsias (Garcia, R. et al., 2007). Os poucos estudos publicados divergem quanto a sua capacidade diagnóstica (Pochaczewsky & Leonidas, 1975; Garcia et al., 2007; Frongia et al., 2014; Alehossein et al., 2015). Portanto, é de fundamental importância a determinação da acurácia diagnóstica e da aplicabilidade do enema opaco, tanto através da identificação da zona de transição quanto pela determinação do índice retossigmoide, como ferramenta diagnóstica na investigação da aganglionose colônica congênita.

Objetivos: Avaliar a acurácia e aplicabilidade do enema opaco na investigação diagnóstica da DH, comparando as informações obtidas pela determinação da zona de transição e do índice retossigmoide, com os resultados da análise histopatológica das biópsias de reto, em pacientes em investigação diagnóstica de Doença de Hirschsprung. Tem-se como objetivo secundário, avaliar a influência da idade nos resultados encontrados.

Metodologia

Será desenvolvido um estudo retrospectivo e comparativo. Serão recuperados os dados dos prontuários médicos de pacientes submetidos à biópsia de reto para investigação diagnóstica de Doença de Hirschsprung no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP,

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

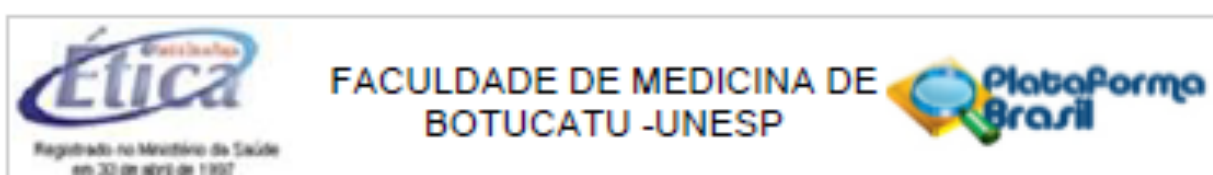
UF: SP

Telefone: (14)3880-1808

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-070

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.350.444

entre 2010 e 2015. As seguintes informações serão obtidas: Idade no início dos sintomas, Idade no momento da investigação diagnóstica e quais exames de triagem foram realizados (manometria anorectal e/ou enema opaco). A partir daí, serão incluídos os pacientes que tiverem realizado enema opaco. Estes exames radiológicos contrastados serão recuperados e analisados, de forma independente e cega do conhecimento do resultado final do exame histopatológico das biópsias de reto, por 2 examinadores experientes: um cirurgião pediátrico e um radiologista. Esta análise deverá consistir tanto na identificação da presença ou não de ZT, quanto no cálculo do IRS. Para análise da influência da idade nos resultados obtidos, os pacientes serão divididos em quatro faixas etárias: 0 a 1 mês (recém-nascidos), >1 mês a 2 anos (lactentes); >2 anos a 5 anos; > 5 anos.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a acurácia e aplicabilidade do enema opaco na investigação diagnóstica da DH, comparando as informações obtidas pela determinação da zona de transição e do índice retossigmóide, com os resultados da análise histopatológica das biópsias de reto, em pacientes em investigação diagnóstica de Doença de Hirschsprung. Tem-se como objetivo secundário, avaliar a influência da idade nos resultados encontrados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A identidade dos pacientes será preservada.

Riscos: Como se trata de um estudo retrospectivo a partir de exames de enema opaco já realizados pelos pacientes não há riscos. Os pacientes não serão submetidos a nenhum tipo de intervenções.

Benefícios: Esclarecer a aplicabilidade e acurácia na investigação da doença, melhorando o diagnóstico destas crianças.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo retrospectivo no qual os autores pretendem avaliar a acurácia e aplicabilidade do enema opaco na investigação diagnóstica da Doença de Hirschsprung, comparando as informações obtidas pela determinação da zona de transição e do índice retossigmóide, com os resultados da análise histopatológica das biópsias de reto, em pacientes em investigação diagnóstica de Doença de Hirschsprung, além da influência da idade nos resultados encontrados.

Serão recuperados os dados dos prontuários médicos de pacientes submetidos à biópsia de reto

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

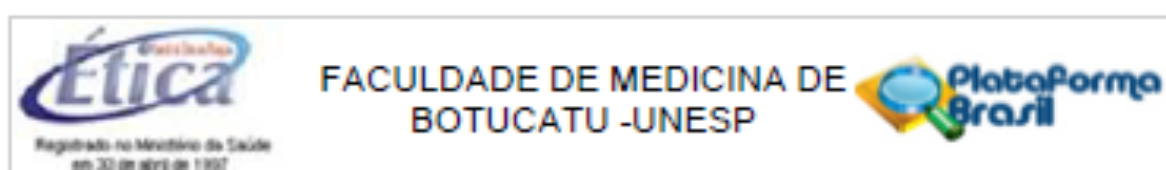
CEP: 18.618-070

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1808

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.350.444

para investigação diagnóstica de Doença de Hirschsprung no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, entre 2010 e 2015. Obtendo as seguintes informações: Idade no início dos sintomas, Idade no momento da investigação diagnóstica e quais exames de triagem foram realizados (manometria anorretal e/ou enema opaco). A partir daí, serão incluídos os pacientes que tiverem realizado enema opaco. Estes exames radiológicos contrastados serão recuperados e analisados, de forma independente e cegada do conhecimento do resultado final do exame histopatológico das biópsias de reto, por 2 examinadores experientes: um cirurgião pediátrico e um radiologista. Esta análise deverá consistir tanto na identificação da presença ou não de ZT, quanto no cálculo do IRS.

O orçamento estimado é de R\$ 100,00 com recurso do próprio pesquisador.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores solicitam dispensa do TCLE uma vez que o estudo é retrospectivo a partir da análise dos exames radiológicos de enema opaco dos pacientes em investigação para Doença de Hirschsprung. Não haverá intervenções diretas sobre os pacientes, além disso a identidade dos pacientes será preservada durante todo o desenvolvimento do estudo e eventuais publicações. Muitos destes pacientes já não realizam mais acompanhamento neste serviço, o que dificulta sobremaneira a convocação dos mesmos para assinatura do Termo de Consentimento.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

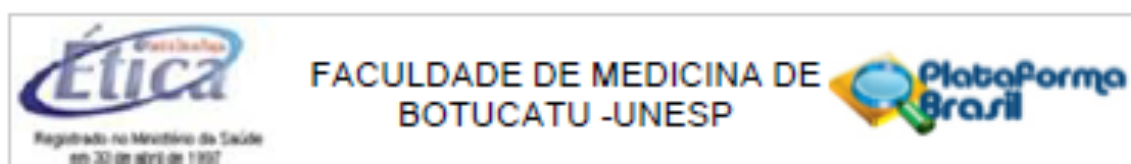
Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 07/12/2015, sem necessidade de envio à CONEP.

Lembramos que ao final da execução do projeto, é necessário enviar o "Relatório Final de Atividades". Essa documentação deve ser enviada via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO"

Endereço: Chácara Butignoli, s/n	CEP: 18.618-070
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1808	E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.359.444

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_617324.pdf	19/11/2015 08:45:53		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_cep.docx	19/11/2015 08:45:30	Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção	Aceito
Outros	escritorio_pesquisa_fmb.pdf	19/11/2015 08:43:39	Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	19/11/2015 08:42:21	Pedro Luiz Toledo de Amada Lourenção	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 09 de Dezembro de 2015

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1808 E-mail: capellup@fmb.unesp.br