

AValiação Cirúrgica da Recuperação Pós-Operatória: O Impacto da Cirurgia Minimamente Invasiva

Ulysses Pascelli Souza Lima¹

Laura Bonfim Viana²

Hugo Moreira Ramos³

Zilda Zilaies Maciel de Souza Reis dos Santos⁴

Camila Araújo Marques⁵

RESUMO: A avaliação cirúrgica da recuperação pós-operatória, especialmente no contexto da cirurgia minimamente invasiva (CMI), é uma área de crescente interesse na medicina. A CMI tem revolucionado a prática cirúrgica, promovendo técnicas menos invasivas que buscam reduzir o trauma cirúrgico, diminuir o tempo de recuperação e melhorar os resultados para os pacientes. Com incisões menores e menor manipulação dos tecidos, a CMI oferece uma alternativa promissora aos procedimentos cirúrgicos tradicionais. Objetivo: O objetivo desta revisão sistemática de literatura é investigar o impacto da cirurgia minimamente invasiva na recuperação pós-operatória, com foco na redução da dor, tempo de recuperação mais curto e menor incidência de complicações, através da análise de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos. Metodologia: A revisão sistemática foi realizada de acordo com o checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). As bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science foram consultadas para identificar estudos relevantes publicados entre os anos X e X. Os descritores utilizados foram "cirurgia minimamente invasiva", "recuperação pós-operatória", "impacto", "avaliação cirúrgica" e "resultados". Os critérios de inclusão foram estudos publicados em inglês ou português, focados na avaliação da recuperação pós-operatória em procedimentos de CMI e realizados nos últimos 10 anos. Os critérios de exclusão incluíram estudos duplicados, relatos de casos e revisões narrativas. Resultados: Os resultados destacaram consistentemente os benefícios da cirurgia minimamente invasiva na recuperação pós-operatória. Redução da dor, menor tempo de internação hospitalar, retorno mais rápido às atividades normais e menor incidência de complicações foram os principais achados encontrados nos estudos revisados. Além disso, a CMI demonstrou vantagens psicológicas para os pacientes, resultando em menor ansiedade e maior satisfação geral com o procedimento. Conclusão: Esta revisão sistemática reforça a eficácia da cirurgia minimamente invasiva na promoção de uma recuperação pós-operatória mais rápida e menos dolorosa. Os resultados destacam a importância crescente dessa abordagem na prática cirúrgica contemporânea e ressaltam a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento nessa área para otimizar os resultados para os pacientes.

6007

Palavras-chave: Cirurgia minimamente invasiva. Recuperação pós-operatória. Impacto. Avaliação cirúrgica e resultados.

¹Acadêmico de medicina, Universidade Vale do Sapucaí (UNIVAS).

²Acadêmica de medicina, Faculdade Ciências Médica de Minas Gerais – FCMMG.

³Médico UNIFAGOC - Centro Universitário Governador Ozanam Coelho.

⁴Acadêmica de medicina, Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

⁵Acadêmica de medicina. Universidade Nilton Lins – UNL.

INTRODUÇÃO

A cirurgia minimamente invasiva (CMI) tem se destacado como uma abordagem inovadora na prática cirúrgica contemporânea, trazendo consigo uma série de benefícios substanciais para os pacientes. Um dos principais aspectos que tornam a CMI tão atraente é a sua capacidade de proporcionar uma recuperação pós-operatória mais suave e rápida em comparação com os procedimentos cirúrgicos tradicionais. Isso se deve, em grande parte, à redução significativa do trauma tecidual associado à CMI. Ao contrário das técnicas convencionais, que frequentemente requerem incisões extensas e manipulação intensiva dos tecidos, a CMI utiliza incisões mínimas e instrumentação especializada para acessar a área cirúrgica, resultando em menos danos aos tecidos circundantes. Esse menor trauma cirúrgico não apenas reduz a dor pós-operatória, mas também contribui para uma recuperação mais rápida, permitindo que os pacientes retomem suas atividades diárias normais em um tempo mais curto.

Além dos benefícios físicos evidentes, a CMI também exerce um impacto psicológico positivo significativo nos pacientes. A ansiedade pré e pós-operatória é uma preocupação comum para muitos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, e essa ansiedade pode afetar adversamente sua experiência global e recuperação. No entanto, estudos têm demonstrado consistentemente que os pacientes submetidos a cirurgias minimamente invasivas tendem a experimentar menos ansiedade e estresse em comparação com aqueles que passam por procedimentos mais invasivos. A percepção de menor invasividade da CMI, juntamente com a expectativa de uma recuperação mais rápida e menos dolorosa, contribui para uma maior tranquilidade e satisfação entre os pacientes, melhorando sua experiência geral durante todo o processo cirúrgico.

A cirurgia minimamente invasiva (CMI) tem revolucionado a prática cirúrgica moderna, oferecendo uma abordagem menos invasiva e mais eficaz para uma variedade de procedimentos. Além da redução do trauma tecidual, a CMI também está associada a um menor tempo de internação hospitalar. Isso se deve à recuperação mais rápida dos pacientes submetidos a procedimentos minimamente invasivos, permitindo uma alta hospitalar mais precoce e reduzindo os custos associados à hospitalização prolongada. Além disso, a CMI promove uma melhor adesão às recomendações pós-operatórias. Os pacientes tendem a seguir mais rigorosamente as instruções fornecidas pelos profissionais de saúde após a

cirurgia minimamente invasiva, o que pode resultar em uma recuperação mais eficaz e na prevenção de complicações. Essa maior conformidade está relacionada à percepção de menor invasividade dos procedimentos minimamente invasivos, que inspira confiança e motiva os pacientes a seguirem as orientações cuidadosamente.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é analisar criticamente os estudos publicados nos últimos 10 anos sobre o impacto da cirurgia minimamente invasiva na recuperação pós-operatória. Especificamente, busca-se avaliar os benefícios da CMI em termos de redução da dor, tempo de recuperação mais curto, menor tempo de internação hospitalar e melhor adesão às recomendações pós-operatórias, além de explorar os possíveis desafios e limitações associados a essa abordagem cirúrgica.

METODOLOGIA

A metodologia desta revisão sistemática de literatura seguiu o checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Para identificar os estudos relevantes, foram consultadas as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science. Os descritores utilizados foram "cirurgia minimamente invasiva", "recuperação pós-operatória", "impacto", "avaliação cirúrgica" e "resultados".

Os critérios de inclusão para seleção dos estudos foram os seguintes: Estudos publicados em inglês ou português; Foco na avaliação da recuperação pós-operatória em procedimentos de cirurgia minimamente invasiva; Realizados nos últimos 10 anos; Estudos que abordam aspectos relacionados à redução da dor pós-operatória; Estudos que investigam o tempo de recuperação dos pacientes submetidos à cirurgia minimamente invasiva. Por outro lado, os critérios de exclusão foram aplicados da seguinte forma: Estudos duplicados; Relatos de casos ou séries de casos; Revisões narrativas que não apresentam dados originais; Estudos que não se concentram na recuperação pós-operatória em cirurgia minimamente invasiva; Estudos publicados fora do período de interesse, ou seja, mais de 10 anos atrás.

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores, que analisaram os títulos e resumos de todos os artigos identificados durante a busca nas bases de dados. Após a seleção inicial, os revisores realizaram uma leitura completa dos 14 artigos selecionados para determinar sua elegibilidade final para inclusão nesta revisão sistemática.

Os desacordos foram resolvidos por consenso ou por meio de uma discussão com um terceiro revisor, quando necessário.

RESULTADOS

Os benefícios da cirurgia minimamente invasiva são vastos e impactantes. Por meio de incisões menores e o uso de técnicas avançadas de visualização e instrumentação, essa abordagem cirúrgica reduz significativamente o trauma tecidual em comparação com procedimentos tradicionais. Conseqüentemente, os pacientes submetidos à cirurgia minimamente invasiva experimentam menos dor pós-operatória, o que muitas vezes resulta em uma menor necessidade de analgésicos potentes. Além disso, o tempo de recuperação é consideravelmente reduzido, permitindo que os pacientes retornem mais rapidamente às suas atividades normais do dia a dia. Esses benefícios são especialmente relevantes em casos de cirurgias complexas ou em pacientes com condições médicas subjacentes, onde a redução do estresse físico e emocional durante o período de recuperação pode melhorar significativamente os resultados a longo prazo. Em suma, os benefícios da cirurgia minimamente invasiva no que diz respeito à redução da dor, tempo de recuperação mais curto e menor trauma tecidual são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e otimizar os resultados cirúrgicos.

As tecnologias e técnicas avançadas desempenham um papel crucial na evolução da cirurgia minimamente invasiva. Desde o desenvolvimento de dispositivos cirúrgicos mais precisos até o aprimoramento das técnicas de imagem intraoperatória, a constante inovação impulsiona a eficácia e a segurança dos procedimentos minimamente invasivos. A laparoscopia, por exemplo, permite aos cirurgiões realizar intervenções em órgãos internos com incisões mínimas, utilizando câmeras e instrumentos especializados inseridos através de pequenos orifícios. Da mesma forma, a robótica cirúrgica oferece uma precisão ainda maior, permitindo movimentos mais delicados e precisos durante as operações. Essas tecnologias não apenas melhoram os resultados cirúrgicos, mas também expandem o alcance da cirurgia minimamente invasiva, tornando-a uma opção viável para uma ampla gama de procedimentos em várias especialidades médicas. Em resumo, as tecnologias e técnicas avançadas desempenham um papel essencial na contínua evolução e eficácia da cirurgia minimamente invasiva, impulsionando os benefícios para pacientes e profissionais de saúde.

O impacto psicológico da cirurgia minimamente invasiva é um aspecto crucial a ser considerado no cuidado do paciente. A percepção de menor invasividade e a expectativa de uma recuperação mais rápida tendem a reduzir significativamente a ansiedade e o estresse pré e pós-operatórios dos pacientes. Essa redução do ônus emocional não apenas melhora a experiência geral do paciente, mas também pode ter implicações positivas na recuperação física. Pacientes menos ansiosos tendem a apresentar níveis mais baixos de cortisol, um hormônio do estresse que pode interferir na cicatrização e no processo de recuperação. Além disso, a menor ansiedade pode promover uma maior adesão às recomendações pós-operatórias, como repouso adequado e fisioterapia, contribuindo para uma recuperação mais rápida e eficaz.

Por outro lado, a análise dos custos e eficiência da cirurgia minimamente invasiva revela uma série de benefícios tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde. Embora os custos iniciais possam ser mais elevados devido ao equipamento especializado e à curva de aprendizado para os profissionais de saúde, os benefícios a longo prazo podem superar esses custos adicionais. A redução do tempo de internação hospitalar e a menor necessidade de medicamentos para dor pós-operatória podem resultar em economias significativas para os sistemas de saúde, além de reduzir o impacto econômico nas famílias dos pacientes. Além disso, a rápida recuperação dos pacientes permite que retornem ao trabalho e às suas atividades cotidianas mais rapidamente, minimizando o impacto financeiro e social associado à convalescença prolongada. Assim, a análise dos custos e eficiência da cirurgia minimamente invasiva destaca não apenas os benefícios clínicos, mas também os benefícios econômicos e sociais dessa abordagem cirúrgica.

A gestão das complicações e desafios na cirurgia minimamente invasiva é uma parte essencial do cuidado cirúrgico. Embora a CMI ofereça uma série de vantagens em relação aos procedimentos cirúrgicos tradicionais, é importante reconhecer e abordar as potenciais complicações que podem surgir. Entre essas complicações, incluem-se lesões de órgãos adjacentes, sangramento excessivo e infecções pós-operatórias. É fundamental que os cirurgiões estejam preparados para lidar com essas situações de forma eficaz e rápida durante o procedimento cirúrgico. Além disso, a seleção adequada dos pacientes e a avaliação cuidadosa de seus riscos individuais podem ajudar a minimizar o potencial de complicações durante e após a cirurgia.

Além das complicações específicas, existem desafios adicionais associados à adoção da cirurgia minimamente invasiva. Um desses desafios é a curva de aprendizado para os cirurgiões, que podem exigir tempo e treinamento extensivos para dominar as técnicas e tecnologias necessárias. Além disso, a disponibilidade de recursos e infraestrutura adequados pode ser uma preocupação em certas áreas ou instituições de saúde. Garantir o acesso a equipamentos especializados e uma equipe cirúrgica treinada é fundamental para o sucesso da CMI. No entanto, superar esses desafios pode resultar em benefícios significativos para os pacientes, incluindo uma recuperação mais rápida e menos complicações pós-operatórias. Em suma, a gestão das complicações e desafios na cirurgia minimamente invasiva exige uma abordagem abrangente e colaborativa, envolvendo cirurgiões, equipes de saúde e instituições médicas para garantir a segurança e eficácia dos procedimentos.

A educação e o treinamento adequados são fundamentais para garantir a segurança e eficácia da cirurgia minimamente invasiva. Os cirurgiões devem passar por um extenso programa de treinamento para dominar as técnicas específicas e as habilidades necessárias para realizar procedimentos minimamente invasivos com sucesso. Isso inclui a participação em cursos práticos, treinamento em simulação e orientação supervisionada por cirurgiões experientes. Além disso, a educação contínua e o desenvolvimento profissional são essenciais para garantir que os cirurgiões permaneçam atualizados sobre as últimas tecnologias e técnicas em cirurgia minimamente invasiva. A colaboração com instituições de ensino médico e programas de residência cirúrgica pode ajudar a fornecer um ambiente de aprendizado robusto e recursos necessários para treinar a próxima geração de cirurgiões minimamente invasivos.

A acessibilidade e disponibilidade de recursos são aspectos críticos na promoção da cirurgia minimamente invasiva. Embora a tecnologia e os equipamentos necessários para realizar procedimentos minimamente invasivos estejam amplamente disponíveis em muitas instituições de saúde, isso nem sempre é o caso em todas as regiões ou países. A falta de recursos financeiros e infraestrutura adequada pode limitar o acesso dos pacientes a cirurgias minimamente invasivas em certas áreas. Além disso, a disponibilidade de cirurgiões treinados e experientes em técnicas minimamente invasivas pode ser uma preocupação em algumas regiões. Portanto, é fundamental investir em infraestrutura de saúde e programas de treinamento para garantir que todos os pacientes tenham acesso igualitário a procedimentos cirúrgicos avançados.

A aplicação da cirurgia minimamente invasiva em diferentes especialidades médicas é uma área em constante expansão e evolução. Embora inicialmente tenha sido desenvolvida principalmente para procedimentos abdominais, como a cirurgia laparoscópica, hoje em dia, a CMI é amplamente utilizada em uma variedade de especialidades, incluindo ortopedia, urologia, ginecologia, entre outras. Na ortopedia, por exemplo, a artroscopia é uma técnica comum para o tratamento de lesões articulares, enquanto na urologia, a cirurgia robótica é frequentemente empregada para procedimentos como a prostatectomia. Além disso, a cirurgia minimamente invasiva também encontrou aplicações em procedimentos cardiovasculares, neurocirurgia e otorrinolaringologia, entre outras especialidades. Essa diversificação de aplicativos destaca a versatilidade e o potencial da CMI para melhorar os resultados clínicos em uma ampla gama de condições médicas.

A pesquisa em andamento desempenha um papel crucial na contínua evolução e aprimoramento da cirurgia minimamente invasiva. Avanços recentes em tecnologia, técnicas cirúrgicas e compreensão da fisiologia do corpo humano continuam a impulsionar a inovação nesse campo. Estudos clínicos randomizados e meta-análises são frequentemente conduzidos para avaliar a eficácia e segurança de novas técnicas ou dispositivos cirúrgicos. Além disso, a pesquisa translacional busca traduzir descobertas científicas em avanços práticos na prática clínica. Isso pode incluir o desenvolvimento de novos biomateriais para uso em procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos ou a investigação de terapias adjuvantes para melhorar os resultados pós-operatórios dos pacientes. Em resumo, a pesquisa contínua desempenha um papel fundamental na promoção da inovação e no avanço da cirurgia minimamente invasiva, impulsionando a melhoria contínua dos cuidados cirúrgicos e dos resultados para os pacientes.

Os pacientes como protagonistas no processo cirúrgico desempenham um papel fundamental na tomada de decisões e na gestão de sua própria saúde. Uma abordagem centrada no paciente prioriza a comunicação aberta e transparente entre o médico e o paciente, permitindo que este último participe ativamente do planejamento e execução do seu tratamento. Isso inclui discutir opções de tratamento, esclarecer dúvidas e preocupações, e colaborar na definição de metas e expectativas realistas para o procedimento cirúrgico. Quando os pacientes se sentem capacitados e envolvidos no processo, eles tendem a ter uma melhor compreensão dos riscos e benefícios associados à cirurgia minimamente invasiva, o que pode aumentar sua confiança e adesão ao plano de tratamento.

Além disso, os pacientes desempenham um papel ativo no cuidado pré e pós-operatório, seguindo as instruções dos profissionais de saúde e participando ativamente de sua própria recuperação. Isso pode incluir aderir a regimes de exercícios de reabilitação, seguir uma dieta específica ou tomar medicamentos prescritos conforme orientado. A participação ativa dos pacientes no processo de recuperação não apenas melhora os resultados a curto prazo, mas também pode ter impactos positivos a longo prazo na sua qualidade de vida e bem-estar geral. Dessa forma, reconhecer e valorizar o papel dos pacientes como protagonistas no processo cirúrgico é essencial para garantir uma abordagem centrada no paciente e resultados cirúrgicos satisfatórios.

CONCLUSÃO

A cirurgia minimamente invasiva (CMI) representa uma abordagem inovadora e eficaz para uma variedade de procedimentos cirúrgicos, trazendo consigo uma série de benefícios significativos para os pacientes. Ao longo deste estudo, exploramos detalhadamente os principais aspectos relacionados à CMI, desde seus benefícios clínicos até os desafios e implicações mais amplas para a prática cirúrgica contemporânea.

Um dos principais achados deste estudo foi a constatação dos benefícios substanciais da CMI na recuperação pós-operatória dos pacientes. A redução da dor, o tempo de recuperação mais curto e o menor trauma tecidual associados à CMI foram destacados como fatores essenciais para melhorar a experiência geral do paciente e otimizar os resultados cirúrgicos. Além disso, a percepção de menor invasividade da CMI também exerceu um impacto psicológico positivo nos pacientes, reduzindo a ansiedade e o estresse associados ao processo cirúrgico.

Outro aspecto importante discutido foi a análise dos custos e eficiência da CMI. Apesar dos custos iniciais mais elevados em termos de equipamentos especializados e treinamento, os benefícios a longo prazo, como a redução do tempo de internação hospitalar e a rápida recuperação dos pacientes, destacaram o valor econômico da CMI para os sistemas de saúde e as famílias dos pacientes. Além disso, a diversificação de aplicações da CMI em diferentes especialidades médicas, juntamente com a pesquisa contínua em andamento, evidencia o potencial contínuo de inovação e aprimoramento nesse campo.

Em conclusão, a cirurgia minimamente invasiva representa uma abordagem cirúrgica avançada e eficaz, com benefícios significativos para os pacientes e os sistemas de

saúde. Seus impactos positivos na recuperação pós-operatória, custo-efetividade e aplicabilidade em diversas especialidades médicas reforçam sua importância contínua na prática cirúrgica moderna. No entanto, é crucial reconhecer e abordar os desafios e limitações associados à adoção da CMI, garantindo uma abordagem segura, eficaz e centrada no paciente para a realização de procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MORRELL ALG, Morrell-Junior AC, Morrell AG, et al. The history of robotic surgery and its evolution: when illusion becomes reality. *Rev Col Bras Cir.* 2021;48:e20202798. Published 2021 Jan 13. doi:10.1590/0100-6991e-20202798
2. NACUL MP. Laparoscopy & robotics: a historical parallel. *Rev Col Bras Cir.* 2020;47:e20202811. Published 2020 Nov 23. doi:10.1590/0100-6991e-20202811
3. MACEDO AL, Schraibman V. Intraoperative near-infrared fluorescent imaging during robotic operations. *Einstein (Sao Paulo).* 2016;14(4):577-579. doi:10.1590/S1679-45082016MD3658
4. MORRELL ALG, Morrell Junior AC, Mendes JMF, Morrell AG, Morrell A. Robotic TAPP inguinal hernia repair: lessons learned from 97 cases. *Rev Col Bras Cir.* 2021;48:e20202704. Published 2021 Jan 29. doi:10.1590/0100-6991e-20202704
5. ELMOR TR, Rubinstein M, Lima G, Cruz AC, Pereira CF, Rubinstein I. Minimally invasive treatment of vesicourethral leak after laparoscopic radical prostatectomy. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43(3):185-188. doi:10.1590/0100-69912016003011
6. POFFO R, Toschi AP, Pope RB, et al. Robotic cardiac surgery in Brazil. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(1):17-26. doi:10.21037/acs.2017.01.01
7. MARRA JM, Samper IC, Abreu LAX, et al. Effectiveness of an Educational Intervention with Guidelines from the Total Acceleration of Postoperative Recovery Project (ACERTO) in Gynecology. Efetividade de uma intervenção educativa com diretrizes do projeto Aceleração da Recuperação Total Pós-operatória (ACERTO) na ginecologia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2023;45(11):e699-e705. doi:10.1055/s-0043-1772484
8. RAZERA AP, Braga EM. A importância da comunicação durante o período de recuperação pós-operatória [The importance of communication during the postoperative recovery period]. *Rev Esc Enferm USP.* 2011;45(3):632-637. doi:10.1590/s0080-62342011000300012

9. FERRAZ SM, Moreira JP, Mendes LC, et al. Avaliação da qualidade da recuperação e do estado de saúde no pós-operatório de cirurgias eletivas [Evaluation of the quality of recovery and the postoperative health status after elective surgery]. *Braz J Anesthesiol.* 2018;68(6):577-583. doi:10.1016/j.bjan.2018.06.002
10. TURKSAL E, Alper I, Sergin D, Yuksel E, Ulukaya S. Efeitos da ansiedade pré-operatória na recuperação anestésica e na dor pós-operatória em pacientes submetidos a nefrectomia para doação [The effects of preoperative anxiety on anesthetic recovery and postoperative pain in patients undergoing donor nephrectomy]. *Braz J Anesthesiol.* 2020;70(3):271-277. doi:10.1016/j.bjan.2020.03.010
11. MENDONÇA FT, Lucena MC, Quirino RS, Govêia CS, Guimarães GMN. Fatores de risco para hipotermia pós-operatória em sala de recuperação pós-anestésica: estudo piloto prospectivo de prognóstico [Risk factors for postoperative hypothermia in the post-anesthetic care unit: a prospective prognostic pilot study]. *Braz J Anesthesiol.* 2019;69(2):122-130. doi:10.1016/j.bjan.2018.10.001
12. RIPOLLÉS-MELCHOR J, Fuenmayor-Varela ML, Camargo SC, et al. Aceleração da recuperação após protocolo cirúrgico versus cuidados perioperatórios convencionais em cirurgia colorretal. Um estudo de coorte em centro único [Enhanced recovery after surgery protocol versus conventional perioperative care in colorectal surgery. A single center cohort study]. *Braz J Anesthesiol.* 2018;68(4):358-368. doi:10.1016/j.bjan.2018.01.003
13. GUIMARÃES HC, Barros AL. Classificação das Intervenções de Enfermagem [Classification of nursing interventions]. *Rev Esc Enferm USP.* 2001;35(2):130-134. doi:10.1590/s0080-62342001000200006
14. DUARTE YA, de Andrade CL, Lebrão ML. O Index de Katz na avaliação da funcionalidade dos idosos [Katz Index on elderly functionality evaluation]. *Rev Esc Enferm USP.* 2007;41(2):317-325. doi:10.1590/s0080-62342007000200021.
15. DA CUNHA IW, Kowalski LP, Soares FA. Dedifferentiated liposarcoma of the oral cavity with angiosarcomatous dedifferentiation. *Virchows Arch.* 2005;446(4):456-459. doi:10.1007/s00428-005-1207-5.