



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***

GILBERTO REYNALDO MANSUR

Estudo Comparativo e Randomizado entre a Eletrocoagulação Bipolar e a Eletrocoagulação Argônio-Assistida no Tratamento da Retopatia Actínica Hemorrágica

Orientador: Prof. Dr. Fernando Luiz Dias

**RIO DE JANEIRO
2015**

M289e Mansur, Gilberto Reynaldo.

Estudo comparativo e randomizado entre a eletrocoagulação bipolar e a eletrocoagulação argônio-assistida no tratamento da retopatia actínica hemorrágica. / Gilberto Reynaldo Mansur. – Rio de Janeiro, 2015.

xiii, 63 f.: il.

Tese (Doutorado em Oncologia) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2015.

Orientador: Fernando Luiz Dias

1. Endoscopia Gastrointestinal. 2. Hemorragia Retal.
3. Hemorragia Gastrointestinal - terapia. 4. Lesões por radiação.
I. Dias, Fernando Luiz (orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD 616.07545



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

GILBERTO REYNALDO MANSUR

Estudo Comparativo e Randomizado entre a Eletrocoagulação Bipolar e a Eletrocoagulação Argônio-Assistida no Tratamento da Retopatia Actínica Hemorrágica

Tese apresentada ao Instituto Nacional de Câncer
como parte dos requisitos para obtenção do título
de Doutor em Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Luiz Dias

**RIO DE JANEIRO
2015**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

GILBERTO REYNALDO MANSUR

ESTUDO COMPARATIVO E RANDOMIZADO ENTRE A ELETROCOAGULAÇÃO
BIPOLAR E A ELETROCOAGULAÇÃO ARGÔNIO-ASSISTIDA NO TRATAMENTO
DA RETOPATIA ACTÍNICA HEMORRÁGICA

ORIENTADOR: Prof. Dr. Fernando Luiz Dias

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Jorge Salluh, INCA
Prof. Dr. José Celso Ardengh, USP
Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho, FIOCRUZ
Prof. Dr. Luiz Claudio Thuler, INCA
Prof. Dr. Ana Teresa Pugas de Carvalho, UERJ
Prof. Dr. Marcio Soares, INCA

**RIO DE JANEIRO
2015**

Dedico este estudo a Monica, minha mulher, a Nina e Juliana, minhas filhas e a Pedro e Guilherme, meus netos.

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor Luis Felipe Ribeiro Pinto, que estimulou meu ingresso no Programa de Pós-Graduação em Oncologia do INCA, amigo desde o primeiro momento, conselheiro e incentivador desta tese;

À Doutora Anke Bergmann, incansável e sempre disponível idealizadora do desenho deste estudo, de sua análise estatística e pelas valiosas sugestões e correções na redação desta tese;

Ao Senhor Alexandre Cruz, da firma Boston Scientific – Brasil, pela doação generosa e desinteressada dos cateteres de eletrocoagulação argônio-assistida utilizados neste estudo;

Aos Doutores Edward Christian Lysis e Patricia Abrantes Luna, da Seção de Endoscopia Digestiva do Hospital do Câncer II – INCA, pelo envio da maior parte dos pacientes deste estudo;

Às Doutoras Ana Carolina Maron Ayres e Juliana Ribeiro da Costa Lino, pela colaboração na coleta dos dados e auxílio nas intervenções realizadas nos primeiros 14 pacientes;

À Doutora Juliana Arcoverde Mansur Kopp, minha amada filha, pela valiosa ajuda na confecção das planilhas de dados, na análise estatística e sua interpretação;

Às técnicas de enfermagem Senhoras Andrea Fernandes Pena Braga, Maria Sonia Batista dos Santos, Laura Cintia de Souza, Lucimar de Castro Belo, Simone de Carvalho Cichon, Vilma Lima da Cunha, Vera Lucia Aniceto Dominguez, Rosana Marcia Alvarez e ao técnico de enfermagem Senhor Almir Conceição da Cruz, da Seção de Endoscopia Digestiva do HC I – INCA, que auxiliaram no preparo dos pacientes e na execução das intervenções;

Aos pacientes que concordaram em participar do estudo, por sua estrita aderência ao protocolo proposto.

“Aprender a tocar piano, aprender a esqui na neve e fazer doutorado é para quando a gente é pequenininho...”

Autor anônimo

RESUMO

Introdução: A retopatia actínica hemorrágica (RAH) é uma complicação tardia da radioterapia aplicada nos tumores da pelve, que tem propensão a sangramentos de variada severidade, levando à necessidade frequente de hemotransfusões e acentuada queda da qualidade de vida. Várias publicações sobre a aplicação da eletrocoagulação argônio-assistida (EA) na RAH, com relato de sucesso em séries de casos, encorajaram seu uso como o tratamento de escolha desta afecção, o que contribuiu para sua disseminação e adoção como a terapia padrão. Existem raras publicações sobre a aplicação da eletrocoagulação bipolar (EB) no tratamento da RAH. **Objetivo:** Comparar a técnica de EB com a de EA na obtenção de hemostasia definitiva nos pacientes com RAH. **Material e Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico em 49 pacientes submetidos à colonoscopia total para exclusão de outras patologias hemorrágicas do cólon e do reto e em seguida randomizados para o tratamento da RAH com EA ou EB. Foi considerado desfecho principal a hemostasia definitiva, sendo aplicado o questionário de qualidade de vida SF-36 ao término do tratamento. A comparação entre as características dos pacientes, de acordo com o grupo de intervenção, foi realizada pelo teste t para amostras independentes (variáveis quantitativas) e pelo qui-quadrado de *Pearson* (variáveis qualitativas). A avaliação entre os grupos de intervenção foi por intenção de tratamento. A análise dos parâmetros laboratoriais antes e após as intervenções foi realizada pelo *Wilcoxon Signed Ranks Test*. Foi realizada regressão linear univariada e múltipla. Para o desfecho "efeito adverso", foi realizado *odds ratio* (OR) bruta e ajustada. Em todas as avaliações realizadas, foi considerado estatisticamente significativo o valor $p < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 25 pacientes no grupo EB e 24 no grupo EA. Não houve diferença significativa na alteração percentual do hematócrito pré e pós-intervenção, no tempo de execução das sessões e no número de sessões, nos escores de qualidade de vida, na eficácia e segurança do tratamento e na ocorrência de efeitos adversos. No grupo EB, houve redução no tempo total de tratamento e no seu custo final, com diferença significativa. **Conclusão:** Pelas diferenças observadas no tempo total e custo final do tratamento pela EB quando comparada à EA e, diante da semelhança em relação à eficácia e incidência de efeitos adversos, a EB deve ser recomendada para o tratamento da retopatia actínica hemorrágica.

Palavras chave: Hemorragia Gastrointestinal, Hemorragia Retal, Lesões por Radiação, Endoscopia Terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Post-radiation bleeding proctopathy (PRP) is a late complication of radiotherapy to pelvic tumors. It is characterized by the appearance of anomalous rectal vessels, prone to bleed in a large spectrum of severity, requiring blood transfusions and leading to a fall in the quality of life. A large number of publications on the use of argon plasma coagulation (APC) to treat PRP reported its success on various case series, encouraging its use as the treatment of choice, contributing to its dissemination and adoption as the standard therapy. Very few publications address the use of bipolar electrocoagulation (BC) on the treatment of PRP. **Objective:** Compare the APC technique to the BC technique in obtaining definitive hemostasis in patients with PRP. **Material and Methods:** This was a clinical trial, with 49 patients randomized after total colonoscopy and exclusion of other bleeding disorders in the colon and rectum and submitted to APC or BC. The main outcome was definitive hemostasis. The SF-36 questionnaire for quality of life was applied at the end of treatment. Comparison of the patient's characteristics was done with the t test for independent samples (quantitative variables) and with the Pearson chi-square for qualitative variables. Evaluation between the intervention groups was done through the intention to treat. The laboratory analysis before and after interventions was done with the Wilcoxon Signed Ranks Test. Univariate and multiple linear regression was also done. Plain and adjusted odds ratio were used for the "adverse effects" outcome. In all evaluations, a p value < 0.05 was considered statistically significant. **Results:** 25 patients were included on the BC group and 24 on the APC group. There were no statistically significant differences on the pre and post-interventional hematocrit percentual alteration, on the time spent for each session and number of treatment sessions, on the quality of life scores, on the efficacy and safety of both treatments and on the incidence of adverse effects. There was a reduction on the total time and final cost of treatment, on the BC group, with a statistically significant difference. **Conclusions:** Based on the significant differences on the total time and final cost of treatment with BC, compared to APC and to the similarity of both techniques concerning efficacy, safety and incidence of secondary effects, bipolar electrocoagulation should be recommended for the treatment of post-radiation bleeding proctopathy.

Key-words: Gastrointestinal Bleeding, Rectal Bleeding, Post-Radiation Disorders or Lesions, Therapeutic Endoscopy

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Fatores de Risco.....	2
1.2. Aspectos Clínicos.....	2
1.3. Diagnóstico.....	2
1.4. Achados Anatomopatológicos.....	3
1.5. Alterações Celulares e Moleculares.....	4
1.6. Tratamento e Prognóstico.....	5
2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DO ESTUDO.....	7
2.1. Justificativa.....	7
2.2. Objetivo principal.....	7
2.3. Objetivos específicos.....	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
3.1. Tipo de estudo e participantes.....	8
3.2. Diagnóstico e avaliação endoscópica inicial.....	8
3.3. Randomização.....	12
3.4. Grupos de intervenção.....	12
3.4.1. Grupo EA (eletrocoagulação monopolar argônio-assistida).....	12
3.4.2. Grupo EB (eletrocoagulação bipolar).....	13
3.5. Mascaramento.....	14
3.6. Seguimento.....	14
3.7. Coleta dos dados.....	15
3.7.1. Avaliação das respostas terapêuticas (desfechos).....	15
3.7.2. Avaliação dos fatores sócio-demográficos e clínicos.....	16
3.8. Avaliação de Qualidade de Vida.....	17
3.9. Tamanho Amostral.....	17
3.10. Análise dos dados.....	18
3.11. Aspectos éticos:.....	18
4. RESULTADOS.....	19
4.1. Características demográficas e clínicas dos pacientes no início do estudo.....	19
4.2. Comparação por Tratamento.....	20
4.3. Avaliação da qualidade de vida após as intervenções.....	22

5. DISCUSSÃO.....	30
6. ENSINAMENTOS ORIUNDOS DESTE ESTUDO.....	42
7. CONCLUSÕES	43
BIBLIOGRAFIA.....	44
ANEXO 1.....	49
ANEXO 2.....	50
ANEXO 3.....	55
ANEXO 4.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1. Características da população na inclusão no estudo, de acordo com o grupo de intervenção (n=49).....	23
Tabela 4.2. Alteração dos parâmetros mensurados, antes e após as intervenções (EA e EB).....	24
Tabela 4.3. Distribuição do número de sessões por paciente e por tratamento.....	25
Tabela 4.4. Tempo de cada sessão de tratamento de acordo com o grupo de intervenção.....	26
Tabela 4.5. Análise univariada entre as variáveis independentes e os desfechos (respostas terapêuticas) das intervenções (EA e EB).....	27
Tabela 4.6. Avaliação das respostas terapêuticas de acordo com os grupos de tratamento (bipolar x argônio).....	28
Tabela 4.7. Valores dos domínios de qualidade de vida mensurados pelo SF-36 ao final da intervenção de acordo com o grupo de tratamento (n=36).....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Aspecto endoscópico típico da RAH.....	3
Figura 3.2. Lesões até 5 cm da linha pectínea.....	9
Figura 3.3. Lesões até e acima de 5 cm da linha pectínea e em 100% da circunferência.....	10
Figura 3.4. Lesões em 50% da circunferência.....	11
Figura 3.5. Lesões em 75% da circunferência.....	11
Figura 3.6. Cateter de eletrocoagulação argônio-assistida. Observar ponta de cerâmica não condutora de eletricidade.....	13
Figura 3.7. Cateter de eletrocoagulação bipolar. Observar ponta com espiral metálico condutor dos polos positivo e negativo de corrente de radiofrequência.....	14
Figura 5.8. RAH – carcinoma de colo uterino.....	30
Figura 5.9. RAH – carcinoma de bexiga.....	31
Figura 5.10. RAH – carcinoma de próstata.....	32
Figura 5.11. Úlcera de grande dimensão atingindo linha pectínea, em paciente do grupo EA.....	33
Figura 5.12. RAH – Aspecto habitual após EB (fotos superiores pré-tratamento, fotos inferiores pós-tratamento).....	35
Figura 5.13. RAH – Aspecto habitual (levemente carbonizado) após EA (imagem à esquerda pré-tratamento, imagem à direita pós-tratamento).....	36
Figura 5.14. Úlcera residual assintomática após hemostasia definitiva.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

BQT – braquiterapia

CEA – cateter de eletrocoagulação argônio-assistida

CEB – cateter de eletrocoagulação bipolar

cGy – centiGrays

EA – eletrocoagulação argônio-assistida

EB – eletrocoagulação bipolar

IMC – índice de massa corporal

LP – linha pectínea (transição cutaneomucosa anorretal)

QT – quimioterapia

RAH – retopatia actínica hemorrágica

RXT – radioterapia

RI – radiação ionizante

SED HC I / INCA – Seção de Endoscopia Digestiva do Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer

VEGF – fator de crescimento endotelial vascular

1. INTRODUÇÃO

Uma das mais importantes complicações tardias da radioterapia dos tumores pélvicos é a retopatia actínica hemorrágica (RAH), caracterizada pela formação de lesões vasculares ectásicas, no reto previamente sadio (WACHTER, 2000).

Entre 10 a 20% dos pacientes com tumores pélvicos submetidos à radioterapia (RXT) irão apresentar a RAH, num tempo variável, em média, de 12 a 18 meses após a RXT (RUSTAGI, 2011).

Pela sua ocorrência no segmento final do intestino grosso, onde ocorre a passagem de fezes secas sobre vasos túrgidos e de paredes finas, existe a propensão aos sangramentos (BARNETT, 2009).

Os tumores da pelve masculina e feminina passíveis de tratamento pela RXT são os de canal anal, reto, colo uterino, corpo uterino, bexiga, pênis, testículo e próstata. O volume total da RAH parece estar relacionado ao tipo de tumor, sendo o do colo uterino o de maior extensão crânio-caudal e de envolvimento circunferencial pelo processo vascular anômalo. Tal fato provavelmente se explica pelo maior campo de exposição ao feixe radioativo. Da mesma maneira, como o programa de tratamento destes tumores geralmente inclui a complementação com braquiterapia, os mecanismos fisiopatológicos são amplificados pelas doses adicionais de radiação (BABB 1996).

Estas lesões vasculares telangiectásicas costumam aparecer entre 1 e 2 anos após o término da RXT. Seu surgimento decorre provavelmente do estímulo à angiogênese e possivelmente do desarranjo da camada muscular retal, ocasionado pelo processo de reparação tecidual cicatricial, com formação de comunicações arteriovenosas. Ambos são induzidos pela radiação ionizante (GILINSKY, 1983; SCHULTHEISS, 1997; BABB, 1996; BEARD, 1997).

A intensidade dos sangramentos é variável, desde episódios esporádicos sem repercussão sistêmica até hemorragias incapacitantes, com frequência diuturna, independente ou concomitante às exonerações fecais habituais. A evolução para anemia ferropriva grave e necessidade de repetidas hemotransfusões é frequente.

A consequência é uma acentuada queda na qualidade de vida, oriunda do sangramento, seja este leve, moderado ou intenso, eventualmente com incontinência anorretal e necessidade de proteção para as roupas. É frequente o impedimento ou grande dificuldade para a execução de tarefas domésticas básicas. Existe prejuízo ao adequado relacionamento familiar e conjugal. A saída do ambiente

doméstico, para o trabalho, lazer, exercícios físicos e viagens é motivo de grande insegurança ou mesmo de impossibilidade (GILINSKY, 1983).

1.1. Fatores de Risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento de RAH são: idade avançada, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, cirurgia abdominal prévia, uso de anti-androgênicos, quimioterapia concomitante à radioterapia e doença inflamatória intestinal (THEIS, 2010).

É comum a deprivação química ou cirúrgica (castração) de androgênios nos pacientes com câncer de próstata, além da sua maior prevalência na 7ª e 8ª décadas de vida. A obesidade e hipertensão arterial são fatores reconhecidamente predisponentes ao câncer de corpo uterino. Estas observações ratificam o aumento de incidência da RAH nestes grupos (BEARD, 1997).

1.2. Aspectos Clínicos

A apresentação clínica da RAH é monótona, com sangramento retal exteriorizado como hematoquezia ou enterorragia, em graus variáveis, frequentemente associados aos esforços evacuatórios ou emissão de fezes endurecidas, secas e calibrosas e anemia de diferentes intensidades, com sintomas próprios, tais como taquicardia, palidez cutânea e astenia.

Algumas vezes tais sangramentos não são inicialmente percebidos pelos pacientes, ocorrendo durante exercícios físicos, relações sexuais ou mesmo durante o sono (BAAB, 1996).

1.3. Diagnóstico

O diagnóstico desta afecção baseia-se na história clínica, nos sintomas e sinais clínicos e nos achados endoscópicos, os quais, no cenário típico, são praticamente patognomônicos, não ensejando diagnóstico diferencial (WACHTER, 2000) (Figura 1.1).



Figura 1.1. Aspecto endoscópico típico da RAH

1.4. Achados Anatomopatológicos

Comumente chamada de retite actínica, na linguagem médica coloquial e em várias publicações, esta terminologia aplicada à doença vascular telangiectásica (sem características inflamatórias) não é correta, devendo ser adotado o termo retopatia actínica hemorrágica.

Na literatura internacional (que mais comumente adota a expressão *post-radiation rectal bleeding* como sinônimo de RAH) este termo em inglês tem significado genérico, já que sua tradução literal para o português é “sangramento retal pós-RXT”, não especificando se é sangramento agudo ou crônico ou se há uma retopatia hemorrágica de natureza vascular pura, sem componente inflamatório.

A verdadeira retite actínica pode ocorrer em duas fases distintas e não tem relação evolutiva. Na forma aguda, que ocorre no período per-radioterapia e em tempos variáveis no pós-radioterapia, são encontrados os típicos aspectos de infiltração neutrofílica e linfoplasmocitária, meganucleose, proliferação fibroblástica focal na lamina própria, sem mitoses e com vasos normais. Esta forma pode evoluir para cura sem sequelas ou para formas crônicas, ulceradas, estenosantes, fistulizantes ou mistas, totalmente distintas da RAH (HABOUBI, 1988).

A RAH tem, como achados histopatológicos típicos, alterações vasculares severas, tais como fibrose da íntima, telangiectasias, degeneração endotelial, fibrose

da lâmina própria e trombos plaquetários, sem componente inflamatório agudo ou crônico (HABOUBI, 1988).

A própria macroscopia endoscópica, hoje realizada com aparelhos de alta definição e possibilidade de magnificação de imagens, revela tão somente os vasos telangiectásicos aberrantes, frequentemente coalescentes e eventualmente com sangramento ativo, não havendo os sinais inflamatórios clássicos à endoscopia, tais como enantema, edema, espessamento, perda de brilho e ulcerações da mucosa, além da não visualização dos vasos submucosos normais, pela perda de transparência.

Foi aventada a possibilidade de isquemia da mucosa retal como causa determinante das telangiectasias típicas da RAH, baseado em trabalhos da década de 1980, que relatavam sinais de endarterite obliterante nestas lesões vasculares. Foi medida a saturação de oxigênio na mucosa doente, sendo comparada com a mucosa adjacente sadia, utilizando-se métodos de espectrofotometria desenhados para uso durante a endoscopia do reto. Não houve diferença entre as amostras de mucosa sadia e doente. Este achado pode explicar e justificar a cicatrização das úlceras pós-eletrocoagulação pois o tecido isquêmico tem retardo acentuado ou por vezes incapacidade de cicatrização completa (FRIEDLAND, 2006).

1.5. Alterações Celulares e Moleculares

O reto e eventualmente o sigmóide distal estão no trajeto dos feixes de RI dirigidos aos alvos tumorais pélvicos e, em maior ou menor grau, estão sujeitos a danos secundários.

Pesquisas recentes em radiobiologia sugerem que a injúria pela radiação ionizante (RI) em tecidos normais é um processo dinâmico e progressivo. A aplicação de RI resulta em dano ao DNA e mudanças no microambiente, causados por citocinas inflamatórias e fibrosantes, interações intercelulares alteradas, afluxo de células inflamatórias e indução de processos de reparação (VALA, 2010).

Genes envolvidos no reconhecimento de danos ao DNA, bem como nos processos de sinalização, inflamação, apoptose e proliferação tem um papel no aparecimento e desenvolvimento do dano tecidual (LARS BUDAUS, 2012).

Os tecidos sadios em torno do tumor irradiado são expostos a doses de RI geralmente mais baixas, especialmente nos protocolos mais modernos, onde a RI é aplicada por múltiplos feixes, de modo a prevenir e minimizar danos aos órgãos sadios circunjacentes.

Os efeitos biológicos de doses baixas de RI nestes órgãos e tecidos, particularmente em sua vasculatura, não estão completamente elucidados, mas é

certo que tais doses aumentam a migração de células endoteliais, sem alterar sua proliferação e sobrevivência.

Os fatores de crescimento vascular endotelial (VEGF) e seus receptores tirosino-quinase são reguladores centrais de angiogênese. A sinalização de VEGF por meio do VEGF-R2 é a via principal (LOHELA, 2009).

A RI induz uma fosforilação rápida de várias proteínas de células endoteliais, tais como o VEGF-R2, levando à sua migração (KARAMANOLIS, 2013).

A RI também induz o aumento de produção de VEGF em condições semelhantes à hipóxia, em última instância promovendo angiogênese (VIORICA, 2011).

1.6. Tratamento e Prognóstico

Várias modalidades de tratamento foram testadas e utilizadas ao longo do tempo. São divididas, basicamente, em tratamentos medicamentosos sistêmicos ou tópicos e tratamentos endoscópicos (RUSTAGI, 2011).

Dentre os tratamentos medicamentosos, vários são descritos na literatura. Corticóides por via oral ou tópica retal, hormônios femininos por via oral, talidomida por via oral, anti-inflamatórios intestinais por via oral ou tópica retal, ácidos graxos de cadeia curta tópicos, sucralfate tópico líquido e em pasta, além de oxigenação hiperbárica. As publicações são, em sua maioria, baseadas em estudos retrospectivos e não controlados, com resultados controversos e frequentemente insatisfatórios (STOCKDALE, 1997; SASAI 1998; WURZER, 1998; PINTO, 1999; PARADES, 2005; CRAANEN, 2006; ALVARO-VILLEGAS, 2011; NELAMANGALA, 2012; STACEY, 2013; MCELVANNA, 2014).

A aplicação de formalina tópica, trabalhosa para o médico e frequentemente dolorosa para o paciente, com eventuais queimaduras indesejadas à pele perianal, apresenta de médios a bons resultados, à custa de várias sessões de tratamento (PARADES, 2005; TSUJINAKA, 2005; NELAMANGALA, 2012; SAMALAVICIUS, 2013).

A opção pelo tratamento cirúrgico foi no passado reservada a uma minoria de casos com evolução grave e risco de morte. As técnicas utilizadas incluíam uma colostomia para derivação fecal (evitando a passagem de fezes pelo reto) e em casos extremos a amputação abdominoperineal do reto (citado por RAMAGE, 2003).

Há 18 anos foi apresentada a primeira série de casos tratados pela eletrocoagulação argônio-assistida (COHEN, 1996). Seguiram-se a esta publicações

numerosas outras séries, muito provavelmente pelo entusiasmo com o sucesso obtido e relatado.

Esta modalidade de tratamento, por sua eficácia, ganhou aceitação e popularidade ao longo do tempo, a ponto de atualmente ser considerada a técnica de eleição porém sem comprovação em estudos controlados.

Há 17 anos, foi publicado o primeiro trabalho comparativo, prospectivo e randomizado, com o uso da eletrocoagulação bipolar e do “heater probe” (instrumento de terapia térmica de contato sem aplicação de corrente elétrica no alvo da coagulação) em 22 pacientes, divididos em dois grupos de 11 pacientes, com resultados semelhantes em relação à eficácia a curto e a longo prazo e aos indicadores hematológicos e de qualidade de vida (JENSEN, 1997).

Uma técnica já utilizada em outras regiões do tubo digestivo começou a ser utilizada a partir de 2009, para o tratamento da RAH pelo uso de ablação por radiofrequência, com resultados promissores. Esta técnica aguarda validação por estudos prospectivos e randomizados, de preferência, comparativos (ZHOU, 2009; EDDI, 2013; RUSTAGI, 2014; PIGÒ, 2014).

A apresentação em tema livre dos resultados obtidos com a técnica de EB, na Semana Brasileira do Aparelho Digestivo de 2004, na cidade de Recife, Estado de Pernambuco, em série de 24 pacientes de clínica privada, levou à sua grande discussão e posterior aceitação e adoção por uma grande parte dos endoscopistas brasileiros, sendo considerada uma excelente alternativa para aqueles que não dispunham do coagulador de argônio (MANSUR, 2004; MANSUR, 2010). Não houve, no entanto, a validação científica do método, por estudo comparativo, prospectivo e randomizado. A comprovação científica da validade técnica e eventual superioridade da EB pode levar à sua adoção pela comunidade médica mundial.

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1. Justificativa

Necessidade de comparar ambas as técnicas quanto à eficácia, segurança, rapidez de tratamento, custos e melhoria dos índices de qualidade de vida.

2.2. Objetivo principal

Comparar a técnica EB com a EA, quanto à eficácia e segurança no tratamento da RAH.

2.3. Objetivos secundários

Comparar a técnica EB com a EA quanto:

À alteração percentual do hematócrito pré e pós-intervenção;

À incidência de efeitos adversos;

Aos escores de qualidade de vida;

Ao tempo total do tratamento e,

Ao custo final do tratamento.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo e participantes

Este foi um ensaio clínico randomizado, autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA) sob o número 19/2011 (ANEXO 1).

Sua população foi composta por pacientes submetidos a vídeo-colonosopia total com diagnóstico de RAH.

Foram considerados elegíveis para inclusão, pacientes com idade mínima de 21 anos e com diagnóstico de RAH, encaminhados para tratamento na Seção de Endoscopia Digestiva do Hospital do Câncer I (SED HC I / INCA). Para exclusão, foram considerados pacientes submetidos a quaisquer tratamentos endoscópicos prévios de RAH, pacientes submetidos à RXT para tumores do reto, pacientes com colostomias e pacientes com outras lesões hemorrágicas do cólon não passíveis de tratamento endoscópico curativo.

Foram recrutados todos os pacientes que compareceram à SED HC I / INCA para tratamento de RAH no período de maio de 2011 a julho de 2013, sendo estes avaliados quanto aos critérios de elegibilidade. Os elegíveis foram esclarecidos quanto aos objetivos, grupos de tratamento, efeitos adversos e a não obrigatoriedade da participação. Mediante aceitação, todos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, aplicado pelo pesquisador (TCLE) (ANEXO 2).

3.2. Diagnóstico e avaliação endoscópica inicial

Foi realizada a vídeo-colonosopia total, com aparelhos de marca Olympus (Olympus Corporation - Japão) ou Fujinon (Fujinon Corporation - Japão), sob hidratação endovenosa com solução de Ringer lactato e/ou Glicose a 5% e/ou Salina a 0,9% e sedação endovenosa com Midazolam, Petidina e, quando necessário, Propofol em doses tituladas de acordo com parâmetros constitucionais e de resposta individual.

Foi realizada a monitorização contínua da frequência cardíaca e da saturação de oxigênio sanguíneo com utilização de oxímetro de pulso. A pressão arterial foi monitorizada intermitentemente, com esfigmomanômetro de manguito braquial acoplado a monitor multi-paramétrico. Foi ofertado oxigênio por cateter nasal, em volume suficiente para manter a saturação de oxigênio sanguíneo acima de 95%.

Foi previamente realizado o preparo intestinal completo por via oral, monitorizado por profissional de enfermagem especializado, composto por dieta sem resíduos na véspera do exame, laxativo de contato (bisacodil) na dose média de 2 comprimidos (10 mg) ou, em caso de intolerância, óleo de rícino na dose média de 60 ml, na véspera do exame à noite. Na manhã do exame, ingestão fracionada de solução de Manitol a 20%, em volume médio de 750 ml.

Em todos os exames vídeo-colonoscópicos foram realizadas fotografias digitais, impressas em papel especial, para registro pré-tratamento da RAH. Todas as fotografias endoscópicas constantes neste estudo foram obtidas na SED HC I / INCA.

O grau de acometimento retal foi avaliado pela mensuração da extensão das lesões em sentido cranial, a partir da linha pectínea, sendo dividido em:

- a) lesões até 5 cm (Figura 3.2) e
- b) lesões acima de 5 cm (Figura 3).

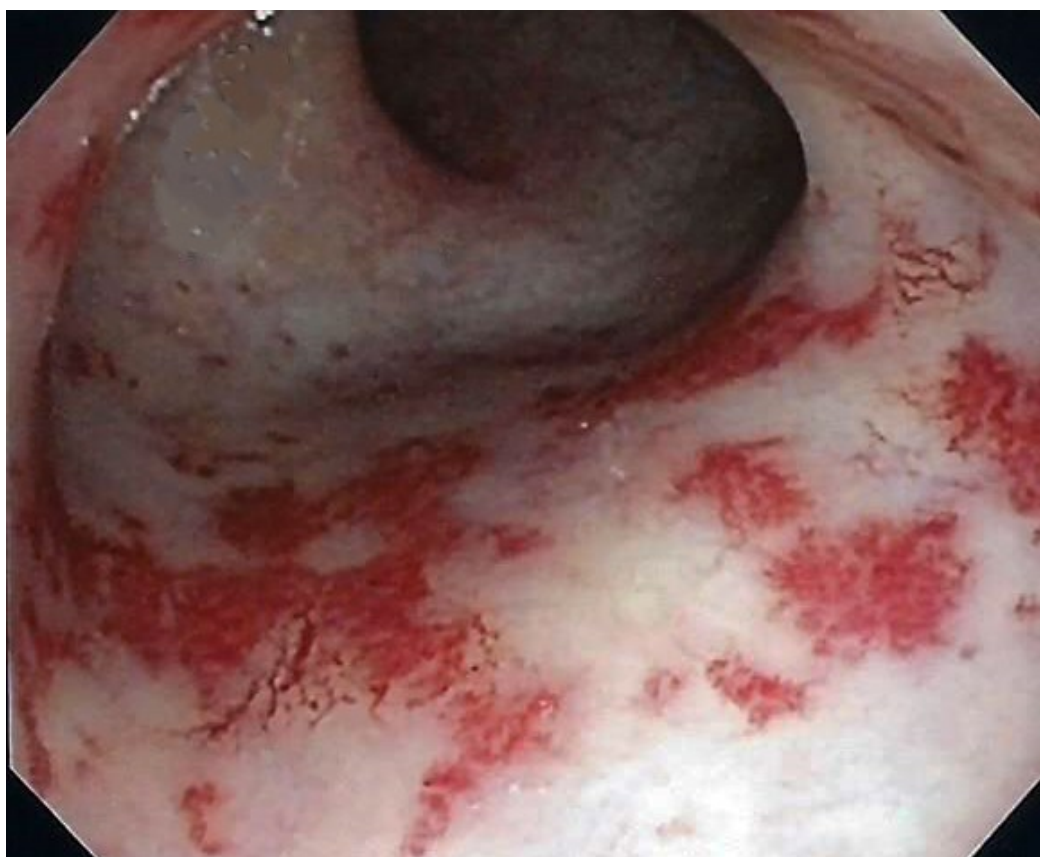


Figura 3.2. Lesões até 5 cm da linha pectínea

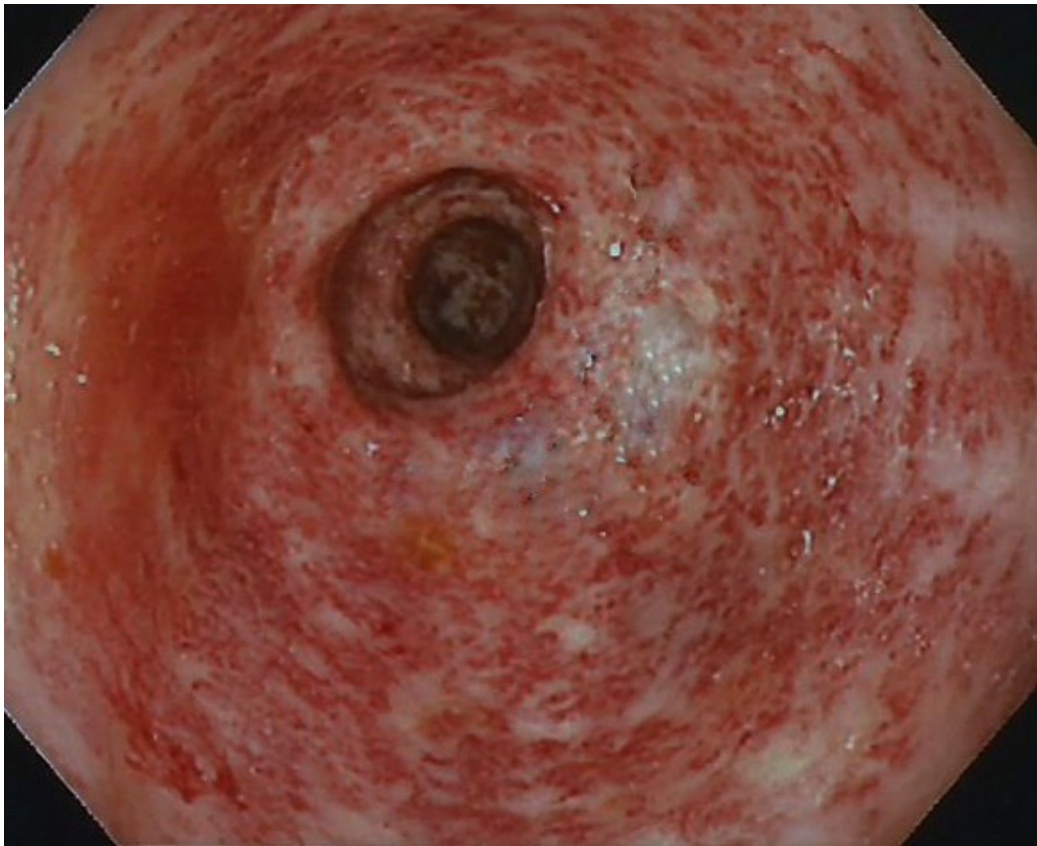


Figura 3.3. Lesões acima de 5 cm da linha pectínea e em 100% da circunferência

Foi também avaliado o grau de acometimento retal, pela mensuração do percentual de envolvimento circunferencial das lesões, sendo dividido em:

- a) 50% da circunferência (Figura 3.4)
- b) 75% da circunferência (Figura 3.5)
- c) 100% da circunferência (Figura 3)

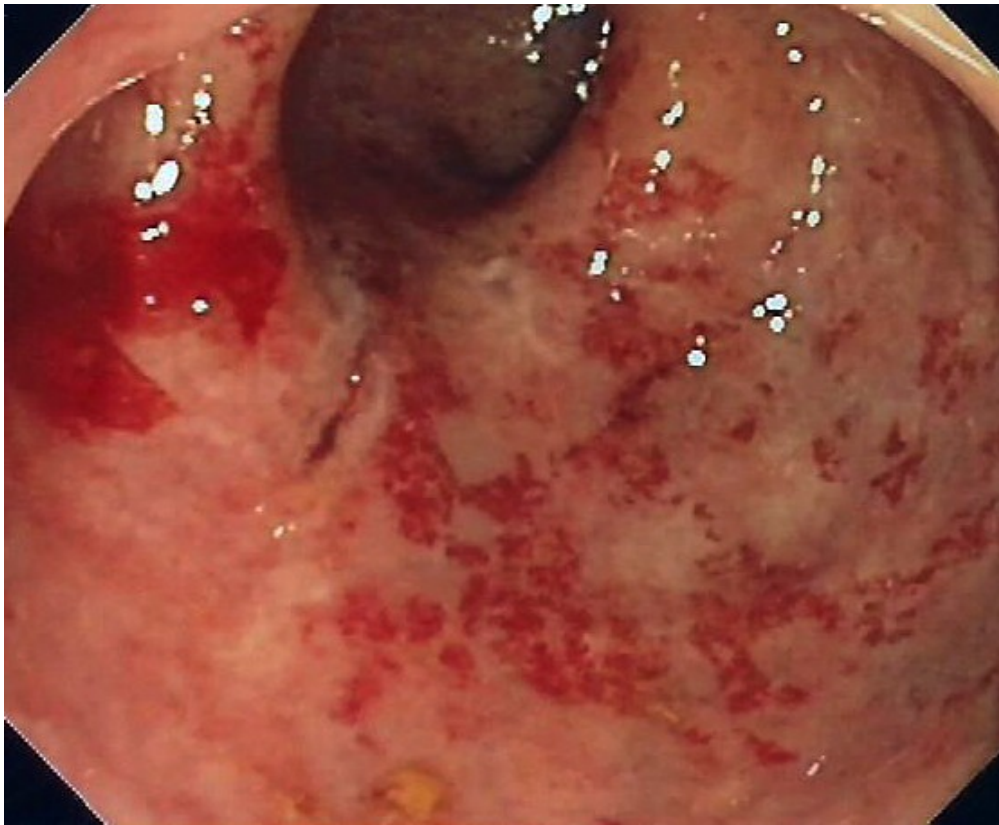


Figura 3.4. Lesões em 50% da circunferência

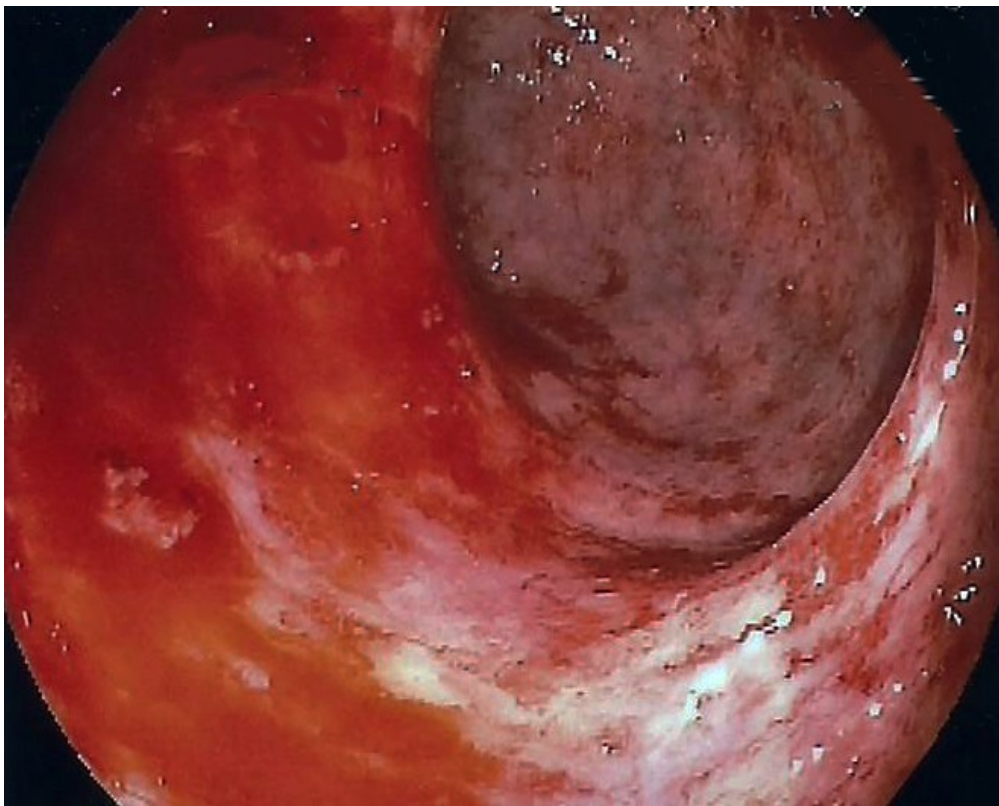


Figura 3.5. Lesões em 75% da circunferência

3.3. Randomização

Os pacientes foram randomizados para receber tratamento por meio de eletrocoagulação argônio-assistida ou eletrocoagulação bipolar. Para evitar influências da preferência do pesquisador ou do paciente em relação à intervenção, a randomização ocorreu por sorteio no momento de entrada do paciente no estudo. Foram disponibilizados 48 envelopes opacos, 24 com cartão de ingresso no grupo A (de argônio) e 25 com cartão de ingresso no grupo B (de bipolar). Após esse procedimento, os envelopes foram lacrados e aleatoriamente numerados de 1 a 48. Como houve a inclusão final de 49 pacientes, para o último paciente foram disponibilizados dois envelopes com as mesmas características, para sorteio de um, o qual ocorreu no grupo EB. A alocação dos pacientes foi realizada pela abertura dos envelopes conforme entrada consecutiva.

3.4. Grupos de intervenção

Todas as intervenções foram realizadas pelo pesquisador, sendo descritas abaixo.

3.4.1. Grupo EA (eletrocoagulação monopolar argônio-assistida)

Utilizando-se cateter monopolar modelo APC-Probe, marca ERBE (ERBE Elektromedizin - Alemanha), com diâmetro de 7 French, corpo em material plástico e ponta com revestimento cerâmico não condutor de eletricidade e aplicando-se corrente de radiofrequência, gerada por unidade eletrocirúrgica e de gás argônio marca ERBE e transmitida pela insuflação de gás argônio, num volume de 1,7 litros por minuto e na potência de 30 Watts, durante 1 a 2 segundos, visando o tratamento individual de cada lesão vascular visível, circunferencialmente e em toda a extensão crânio-caudal, tendo como base estratégica técnica e tática a obtenção de branqueamento no local da lesão (MACHICADO, 2001; RAMAGE, 2003; AHUJA, 2004) (Figura 3.6).



Figura 3.6. Cateter de eletrocoagulação argônio-assistida. Observar ponta de cerâmica não condutora de eletricidade

O ajuste de potência da unidade eletrocirúrgica em 30 Watts, do fluxo do gás argônio em 1,7 litros por minuto e do tempo de aplicação em pulsos de 1 a 2 segundos baseou-se na experiência prévia e familiaridade do pesquisador com os efeitos visuais da eletrocoagulação, não só na RAH como em outras lesões vasculares do aparelho digestivo e também nas referências da literatura (SILVA, 1999; BEN-SOUSSAN, 2004; SATO, 2011; MINDY, 2012; HORTELANO, 2014).

3.4.2. Grupo EB (eletrocoagulação bipolar)

Utilizando-se cateter bipolar modelo Gold Probe, marca Boston Scientific (Boston Scientific Corporation - Estados Unidos da América), com diâmetro de 7 French, corpo em material plástico e ponta com incorporação externa de fio espiral metálico, condutor dos polos positivo e negativo de corrente elétrica, aplicando-se corrente de radiofrequência, gerada por unidade eletrocirúrgica marca ERBE (ERBE Elektromedizin - Alemanha), na potência de 10 Watts durante 1 a 2 segundos, visando o tratamento individual de cada lesão vascular visível, circunferencialmente e em toda a extensão crânio-caudal, tendo como base estratégica técnica e tática a obtenção de branqueamento no local da lesão e formação de leve depressão na mucosa eletrocoagulada (MANSUR, 2004; MANSUR, 2010; SATO 2011) (Figura 3.7).

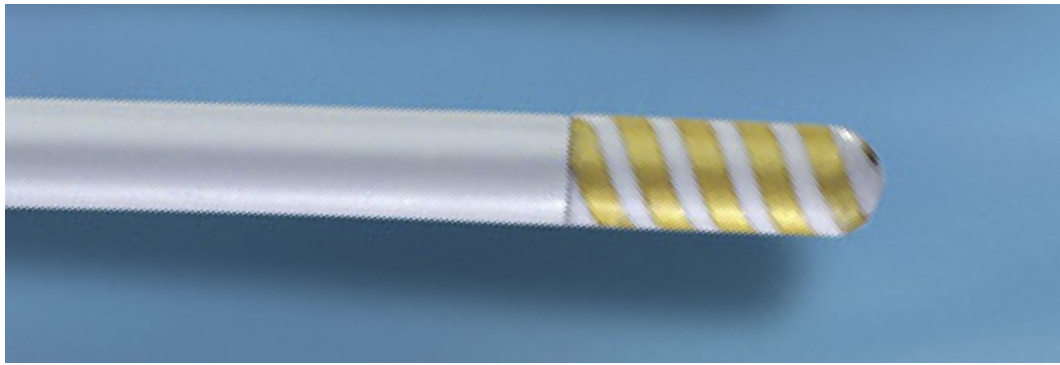


Figura 3.7. Cateter de electrocoagulação bipolar. Observar ponta com espiral metálico condutor dos polos positivo e negativo de corrente de radiofrequência

O ajuste de potência da unidade eletrocirúrgica em 10 Watts e do tempo de aplicação em pulsos de 1 a 2 segundos baseou-se também na experiência prévia e familiaridade do pesquisador com os efeitos visuais da electrocoagulação, não só na RAH como em outras lesões vasculares do aparelho digestivo. As publicações que analisam esta técnica são raras e, nas consultadas, não há consenso quanto à potência aplicada e ao tempo de sua aplicação (CASTRO RUIZ 2003, LENZ 2011).

3.5. Mascaramento

Devido às características distintas, os pacientes e o pesquisador tiveram conhecimento do grupo de intervenção alocado pelo sorteio. O estudo foi cego apenas para o assistente de pesquisa responsável pela análise estatística.

3.6. Seguimento

Os pacientes foram avaliados 3 semanas após a primeira intervenção, por meio de revisão clínica e retossigmoidoscópica. Em todos os exames vídeo-retossigmoidoscópicos foram realizadas fotografias para controle evolutivo do tratamento. Todas as fotografias foram obtidas na SED HC I / INCA.

A primeira avaliação após o tratamento inicial foi realizada em 3 semanas, realizando-se a retossigmoidoscopia, com o preparo do cólon distal obtido pela aplicação de um a quatro clisteres glicerizados de 500 ml por via retal, administrados por acompanhante devidamente ensinado, em ambiente domiciliar. Os acompanhantes e pacientes foram instruídos quanto à observação do aspecto das evacuações decorrentes destas lavagens e quanto à necessidade de aprimorar tal preparo com lavagens adicionais.

Alguns pacientes chegaram para atendimento com preparo inadequado, sendo submetidos a lavagens adicionais em ambiente hospitalar e, quando refratários a este tipo de preparo, submetidos ao preparo convencional para colonoscopia, com administração de manitol por via oral, até a limpeza intestinal completa.

Na existência de lesões vasculares residuais e persistência de sangramento, os pacientes foram submetidos ao mesmo tipo de tratamento e programados para nova revisão clínica e retossigmoidoscópica em 4 semanas. Na existência de lesões vasculares residuais e cessação do sangramento, foram submetidos ao mesmo tipo de tratamento, considerados como tendo obtido sucesso clínico e retirados do protocolo de tratamento. Na inexistência de lesões residuais ou sangramento, foram considerados como sucesso endoscópico e clínico e retirados do protocolo de tratamento. Em ambas as situações, permaneceram em seguimento clínico, por consulta médica presencial ou contato telefônico, por um tempo mínimo de 6 meses.

3.7. Coleta dos dados

Os dados foram coletados por meio dos laudos de endoscopia, de consulta clínica e de prontuários médicos, sendo organizados em planilha eletrônica (Microsoft Excel, 2007).

3.7.1. Avaliação das respostas terapêuticas (desfechos)

Alteração do percentual de hematócrito, da contagem de hemácias e da dosagem de hemoglobina: Calculado pela fórmula $(\text{valor inicial} - \text{valor final}) / \text{valor inicial} * 100$.

Efeitos adversos do tratamento: caracterizados pelo relato de dor retal (avaliada pela Escala Visual Analógica) e formação de úlceras retais (avaliada pela retossigmoidoscopia).

Número de sessões: número de sessões realizadas para obtenção do sucesso clínico (hemostasia definitiva) e/ou endoscópico.

Tempo por sessão: tempo de cada sessão de tratamento.

Tempo total das sessões de tratamento: calculado pela soma dos tempos de cada sessão de tratamento.

Tempo total de tratamento em dias: tempo decorrido entre a inclusão no estudo e a última sessão de tratamento. O tempo entre a última sessão e a primeira consulta clínica subsequente não foi computado, para efeito de análise estatística.

Custo final do tratamento: calculado pelo valor estimado de aquisição do cateter (ou cateteres) específico de cada grupo de intervenção, multiplicado pelo número de cateteres adquiridos para o estudo e dividido pelo número total de usos (número de sessões de tratamento em cada grupo). Neste estudo, foram utilizados cateteres de eletrocoagulação bipolar (CEB) e cateteres de eletrocoagulação argônio assistida (CEA), cujo custo unitário, pela tabela de preços de compra praticada pelo INCA, foi de aproximadamente R\$400,00 (quatrocentos reais) para os CEB e de R\$1800,00 (mil e oitocentos reais) para os CEA.

3.7.2. Avaliação dos fatores sócio-demográficos e clínicos

Idade: foram anotadas a data de nascimento completa e a idade em anos na data do diagnóstico de câncer e/ou na data de inclusão no estudo;

Gênero: masculino ou feminino.

Índice de massa corporal: foi determinado o índice de massa corporal (IMC) obtido pela razão entre o peso (em quilos) e o quadrado da altura (em metros). Essa variável foi posteriormente classificada em obesos ($IMC \geq 30$) e não obesos ($IMC < 30$).

Tipo e localização do tumor irradiado: segundo dados descritos no prontuário, sendo classificados em colo uterino, próstata e outros.

Radioterapia: tipo de aparelho utilizado, técnica, dose e duração total da radioterapia; intervalo entre término da radioterapia e início do sangramento.

Quimioterapia e braquiterapia: conforme dados disponíveis no prontuário e classificados em sim e não.

Comorbidades: ocorrência de diabetes, hipertensão, obesidade e outras;

Grau de acometimento do reto e/ou sigmóide: em medida circunferencial, classificados em 50%, 75% e 100% da circunferência retal e medida crânio-caudal, a partir da linha pectínea (LP), classificados em até 5 cm e acima de 5 cm. ■

Frequência do sangramento: se diário, em dias alternados ou semanal.

Volume do sangramento: se leve (eliminado por hematoquezia, ou notado na água do vaso sanitário ou no papel higiênico), moderado (eliminado por hematoquezia ou enterorragia, com ou sem coágulos, sem repercussão sistêmica) ou intenso (eliminado predominantemente por enterorragia, com ou sem coágulos, com ou sem

incontinência ano-retal e com repercussão sistêmica - anemia e necessidade de hemotransfusão).

3.8. Avaliação de Qualidade de Vida

Ao final do tratamento o pesquisador aplicou o questionário de qualidade de vida SF-36, versão em português do *Medical Outcomes Study* (ANEXO 3).

O questionário SF-36 é composto de 11 questões, subdivididas em 37 subitens. As questões são formuladas visando a avaliação pessoal do estado geral de saúde, como o vigor físico e a disposição para tarefas domésticas ou fora de casa, com a quantidade de tempo dedicada a tarefas laborativas pessoais ou comunitárias, com a disposição e ânimo para tais tarefas, na esfera psicoemocional e no convívio social e familiar, na presença de dor e sua interferência nestas tarefas e no convívio e na comparação do próprio estado de saúde em comparação com outras pessoas do círculo social e familiar, inclusive em comparação com o ano anterior e com o mês anterior.

O escore final foi obtido por meio da atribuição de notas, proporcionais as variáveis tipo sim e não ou graduações de excelente a ruim, tabuladas em sistema próprio de gradação.

3.9. Tamanho Amostral

Para o cálculo do tamanho amostral considerou-se a não inferioridade entre os dois grupos de intervenção, no principal desfecho contínuo (tempo total de tratamento), com poder do estudo de 80% e nível de significância de 5%. Estimando-se uma diferença de 60 dias no tempo de tratamento e um desvio padrão de 80, foi necessária a inclusão de pelo menos 44 pacientes (22 em cada braço do estudo).

3.10. Análise dos dados

A análise estatística foi realizada por meio do programa SPSS© 16.0, e incluiu análise descritiva dos grupos de intervenção, em relação às variáveis selecionadas e aos desfechos principais, por meio da análise das medidas de tendência central (média), de dispersão (desvio padrão) e distribuição de frequência absoluta e relativa. A comparação entre as características dos pacientes, de acordo com o

grupo de intervenção, foi realizada pelo teste *t* para amostras independentes (variáveis quantitativas) e pelo qui-quadrado de Pearson (variáveis qualitativas).

A avaliação entre os grupos de intervenção foi por intenção de tratamento (não houve mudança no tratamento realizado após a randomização). A análise dos parâmetros laboratoriais (hemácia, hemoglobina e hematócrito) antes e após as intervenções foi realizada pelo *Wilcoxon Signed Ranks Test*.

Como a maioria dos desfechos quantitativos analisados apresentavam distribuição normal ($p > 0,05$ ao teste de *Kolmogorov-Smirnov*), foi realizada regressão linear univariada e múltipla. Para o desfecho "efeito adverso", foi realizado *odds ratio* (OR) bruta e ajustada (regressão logística). Em todas as avaliações realizadas, foi considerado estatisticamente significativo o valor $p < 0,05$.

3.11. Aspectos éticos:

O presente estudo foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinki e não trouxe nenhum risco adicional aos pacientes. Pela inexistência de reais complicações, até o seu término, não houve necessidade de consultas adicionais por um comitê externo de especialistas.

Os ganhos para os participantes foram diretos e indiretos. Diretos, devido ao sucesso esperado na cessação da hemorragia retal e na melhoria da qualidade de vida. Indiretos, uma vez que a redução de custos pôde contribuir para um melhor planejamento nas estratégias de saúde e prevenção de agravos à população assistida.

4. RESULTADOS

4.1. Características demográficas e clínicas dos pacientes no início do estudo

As características demográficas e clínicas, de acordo com o grupo de tratamento, encontram-se apresentadas na Tabela 4.1. Não houve diferença em relação às variáveis obtidas no momento de inclusão dos pacientes no tratamento.

Da amostra de 49 pacientes, 35 eram do sexo feminino (71,4%) e 14 do sexo masculino (28,6%), com idades, na inclusão, variando entre 40 e 87 anos (mediana 64,5). O índice de massa corporal variou entre 19,5 e 45,17 kg/m² de superfície corporal (média de 25,9, mediana de 26,6, desvio padrão de 5). Em relação às comorbidades, 18 pacientes (36,7%) nada apresentavam. Os 31 pacientes restantes (63,3%) tinham várias doenças associadas, dentre as quais predominavam hipertensão arterial, diabetes e obesidade.

Em relação à frequência do sangramento, 13 pacientes (27,1%) mencionaram frequência diária e 35 pacientes (72,9%) em dias alternados ou semanal.

Em relação ao volume de sangramento, este foi considerado leve em 17 pacientes (35,4%), moderado em 21 pacientes (43,8%) e intenso em 10 pacientes (20,8%).

Os tipos de tumores pélvicos irradiados foram, em ordem decrescente, os de colo uterino, com 28 casos (57,1%), os de próstata, com 12 casos (24,5%), os de corpo uterino, com 5 casos (10,2%), os de canal anal, com 3 casos (6,1%) e de bexiga, com 1 caso (2%).

A distribuição, segundo o comprimento a contar da linha pectínea (LP) em sentido cranial, foi de 23 pacientes (46,9%) no primeiro grupo (\leq 5cm), e de 26 pacientes (53,1%) no segundo ($>$ 5cm). A extensão total, pela medida individual dos casos estudados, variou de 4 a 20 cm, com mediana de 7 cm.

O acometimento retal em circunferência foi dividido em três grupos, quais sejam de metade da circunferência, de três quartos da circunferência e de toda a circunferência. A distribuição segundo a circunferência foi de 12 pacientes (24,5%) para envolvimento de toda a circunferência, 13 pacientes (26,5%) para três quartos da circunferência e 24 pacientes (49%) para metade da circunferência.

A dose total de radioterapia aplicada, em cGy, variou de 23 a 74, com média de 52, mediana de 50 e desvio padrão de 13. Praticamente todos os pacientes foram tratados com acelerador linear. As técnicas utilizadas foram de campos opostos em

44, conformacional em 4 e de três campos em 1. Não foi possível a análise estatística completa dos parâmetros radioterápicos pela ausência de informações específicas nos prontuários. O número de sessões de radioterapia variou de 11 a 40, com média de 27, mediana de 25 e desvio padrão de 5.

Vinte e três pacientes (46,9%) com tumores do colo uterino foram submetidas à quimioterapia (QT), durante e após a radioterapia. A droga utilizada em 22 pacientes foi a cisplatina, sendo apenas uma tratada com Mitomicina C e Fluorouracil.

Duas pacientes com câncer de colo uterino foram excluídas, uma por apresentar neoplasia maligna avançada no ceco (tumor segundo primário) e uma por apresentar lesão plano-elevada de espraiamento lateral (tipo LST-G – *lateral spreading tumor, granular*) no cólon ascendente, com sinais endoscópicos de acometimento de camadas profundas da parede colônica (*non-lifting sign*- ausência de elevação da lesão e sua separação das camadas parietais profundas após injeção de coxim líquido submucoso) sendo ambas encaminhadas para cirurgia e em seguida submetidas ao tratamento da RAH, fora deste protocolo.

4.2. Comparação por Tratamento

As alterações dos valores de hemácias, hemoglobina e hematócrito, antes e após as intervenções (EA e EB), são apresentadas na Tabela 4.2. Para todos os parâmetros mensurados houve elevação e/ou estabilização ao final do tratamento.

Para obtenção do sucesso clínico (cessação do sangramento – hemostasia definitiva), foram realizadas 137 sessões de tratamento, sendo 70 sessões no Grupo EA e 67 sessões no Grupo EB (dados não apresentados em tabela).

No grupo EA, 2 pacientes receberam uma sessão (8,3%), 10 pacientes receberam duas sessões (41,7%), 4 pacientes receberam três sessões (16,7%), 6 pacientes receberam 4 sessões (25,0%), 1 paciente recebeu cinco sessões (4,2%), 1 paciente recebeu seis sessões (4,2%) e um paciente recebeu 7 sessões (4,2%).

No grupo EB, 5 pacientes receberam uma sessão (20%), 8 pacientes receberam duas sessões (32,0%), 5 pacientes receberam três sessões (20%), 4 pacientes receberam quatro sessões (16,0%) e 3 pacientes receberam 5 sessões (12,0%) (Tabela 4.3).

Em relação ao tempo (em minutos) dispendido em cada sessão de tratamento, não houve diferenças significantes entre os grupos, exceto na primeira

sessão de tratamento, onde aqueles submetidos à EA apresentaram menor tempo (Tabela 4).

A Tabela 4.5 apresenta a associação entre as variáveis independentes e os desfechos. Foram selecionados para confecção do modelo ajustado (regressão múltipla) aquelas com $p < 0,20$.

O tempo total de tratamento variou de 26 a 420 dias para ambas as técnicas. No grupo EA, a média foi de 128 e desvio padrão de 102 dias. No grupo EB, a média foi de 87 e desvio padrão de 47 dias. No grupo EA, a média foi de 2,9 sessões por paciente e no grupo EB, de 2,7 sessões por paciente. O tempo total de tratamento, em minutos (soma dos tempos dispendidos em cada sessão de tratamento) variou de 6 a 85 minutos. No grupo EA a média foi de 23,3 e desvio padrão 16,7 e no grupo EB, média de 28,5 e desvio padrão 20,3 (tabela 4.6).

Os desfechos “duração de cada sessão de tratamento”, “tempo total das sessões”, “número de sessões realizadas até o sucesso clínico e /ou endoscópico”, “alteração percentual do hematócrito” e “ocorrência de efeitos adversos” não foram estatisticamente diferentes entre os grupos de intervenção (Tabela 4.6).

A média do tempo total de tratamento (em dias) para aqueles submetidos à EA foi de 128 dias e de 87 dias para aqueles submetidos à EB. Após ajuste, aqueles submetidos à EB apresentaram uma redução de 56 dias no tempo de tratamento em relação aos submetidos à EA, com diferença significativa ($p = 0,008$) (Tabela 4.6).

Os custos relativos à limpeza e desinfecção dos aparelhos endoscópicos, como se poderia prever, não diferiu entre os dois grupos de intervenção, pois estes processos são semelhantes em quaisquer das técnicas empregadas. Os custos relativos aos medicamentos e materiais utilizados para preparo do cólon, hidratação venosa e oxigenação sanguínea, também não diferiram nos dois grupos de intervenção, já que seguiram as diretrizes básicas de preparação de pacientes para a realização de colonoscopia ou retossigmoidoscopia, independente da técnica a ser empregada (dados não apresentados em tabela).

Considerando o custo do tratamento por paciente, incluindo apenas o valor do cateter utilizado, o valor total foi em média de R\$343,31 (trezentos e quarenta e três reais e trinta e hum centavos), sendo R\$ 656,25 (seiscentos e cinquenta e seis reais e vinte e cinco centavos) no tratamento por EA e R\$ 42,88 (quarenta e dois reais e oitenta e oito centavos) no tratamento por EB, com diferença significativa para este último grupo ($p < 0,001$) (Tabela 4.6).

Em relação aos efeitos adversos à eletrocoagulação do reto durante e após as sessões de tratamento, foram relatadas a presença de dor e de formação de úlcera retal. Dos 49 pacientes estudados, 15 (30,6%) não relataram qualquer efeito secundário, 27 (55,1%) formaram úlceras e 7 (14,3%) formaram úlceras e relataram dor. Não foram observados casos de reais complicações, tais como estenose ou perfuração do reto ou cólon. Ao comparar a ocorrência de efeitos adversos entre as técnicas utilizadas, considerando-se a ocorrência de quaisquer destes efeitos, não foi observada diferença significativa (Tabela 4.6).

Houve dois óbitos no decorrer do estudo, ambos não relacionados à RAH ou ao seu tratamento endoscópico. Uma das pacientes tinha a síndrome de imunodeficiência adquirida, resistente ao tratamento antiviral e faleceu por complicações infecciosas. A outra paciente era cardiopata grave, tinha insuficiência mitral com indicação cirúrgica, não alcançou estabilização pré-operatória adequada e faleceu por insuficiência cardíaca refratária ao tratamento. Ambas já tinham sido tratadas e tinham alcançado o desfecho principal, de hemostasia definitiva.

4.3. Avaliação da qualidade de vida após as intervenções

O questionário foi aplicado a 36 pacientes. Os valores dos domínios de qualidade de vida avaliados após as intervenções encontram-se apresentados na Tabela 4.7. Não foi observada diferença significativa na comparação dos dois grupos de intervenção.

Tabela 4.1. Características da população na inclusão no estudo, de acordo com o grupo de intervenção (n=49).

Variáveis quantitativas	Argônio (n=24) Media (DP)	Bipolar (n=25) Media (DP)	Total (n=49) Media (DP)	p valor*
Idade	62,3 (14,2)	65,3 (11,3)	63,8 (12,7)	0,419
Índice de massa corporal	26,6 (6,5)	25,3 (4,0)	25,9 (5,4)	0,403
Intervalo entre RXT e o sangramento (meses)	19,2 (21,2)	14,0 (8,6)	16,6 (16,2)	0,270
Extensão total (cm)	7,0 (3,2)	7,1 (3,3)	7,0 (3,2)	0,999
Tempo total de tratamento da RXT (dias)	42,0 (10,6)	44,7 (10,1)	43,3 (10,3)	0,371
Nº sessões de RXT (dias)	27,9 (5,3)	27,5 (5,8)	27,7 (5,5)	0,823
Variáveis qualitativas	Argônio (n=24) N (%)	Bipolar (n=25) N (%)	Total (n=49) N (%)	p valor**
Gênero				
Masculino	05 (20,8)	09 (36,0)	14 (28,6)	0,345
Feminino	19 (79,2)	16 (64,0)	35 (71,4)	
Status nutricional				
Adequado	11 (45,8)	13 (52,0)	24 (49,0)	0,703
Sobrepeso	08 (33,3)	09 (36,0)	17 (34,7)	
Obeso	05 (20,8)	03 (12,0)	08 (16,3)	
Tipo do tumor				
Colo uterino	15 (62,5)	13 (52,0)	28 (57,1)	0,753
Próstata	05 (20,8)	07 (28,0)	12 (24,5)	
Outros	04 (16,7)	05 (20,0)	09 (18,4)	
Acometimento retal em circunferência				
50%	10 (41,7)	14 (56,0)	24 (49,0)	0,512
75%	08 (33,3)	05 (20,0)	13 (26,5)	
100%	06 (25,0)	06 (24,0)	12 (24,5)	
Frequência do sangramento				
Diário	08 (33,3)	05 (20,8)	13 (27,1)	0,517
Dias alternados ou semanal	16 (66,7)	19 (79,2)	35 (72,9)	
Volume do sangramento				
Leve	11 (45,8)	06 (25,0)	17 (35,4)	0,317
Moderado	09 (37,5)	12 (50,0)	21 (43,8)	
Intenso	04 (16,7)	06 (25,0)	10 (20,8)	
Braquiterapia				
Sim	16 (66,7)	16 (64,0)	32 (65,3)	1,000
Não	08 (33,3)	09 (36,0)	17 (34,7)	
Quimioterapia				
Sim	11 (45,8)	12 (48,0)	23 (46,9)	1,000
Não	13 (54,2)	13 (52,0)	26 (53,1)	
Comorbidade				
Sim	14 (58,3)	17 (68,0)	31 (63,3)	0,561
Não	10 (41,7)	08 (32,0)	18 (36,7)	

* Teste T para amostras independentes; ** Qui-Quadrado de Pearson

Tabela 4.2. Alteração dos parâmetros mensurados, antes e após as intervenções (EA e EB)

Parâmetros Mensurados / Grupo de Tratamento	Início do tratamento Media (DP)	Término do tratamento Media (DP)	Diferença (final – inicial)		Wilcoxon Signed Ranks Test			p valor
			Media (DP)	IC 95%	Negativo ^a N (%)	Positivo ^b N (%)	Sem alteração ^c N (%)	
Hemácias								
Argonio	3,78 (0,59)	4,10 (0,36)	0,32 (0,45)	0,13 a 0,51	5 (20,83)	18 (75,00)	01 (4,17)	0,002
Bipolar*	3,88 (0,77)	4,26 (0,49)	0,40 (0,53)	0,17 a 0,62	5 (20,83)	18 (75,00)	01 (4,17)	0,003
Hemoglobina								
Argonio	10,88 (2,40)	11,67 (1,50)	0,79 (1,46)	0,17 a 1,40	06 (25,00)	18 (75,00)	00	0,005
Bipolar	10,87 (2,70)	13,03 (6,92)	2,17 (5,88)	-0,26 a 4,60	05 (20,00)	19 (76,00)	01 (4,00)	0,001
Hematócrito								
Argonio	33,23 (6,66)	37,70 (3,89)	4,47 (5,87)	1,99 a 6,94	03 (12,5)	20 (83,33)	01 (4,17)	0,001
Bipolar	33,93 (7,49)	37,92 (4,05)	3,99 (5,18)	1,85 a 6,13	06 (24,00)	19 (76,00)	00	0,001

a. Parâmetro ao término < Parâmetro no início; b. Parâmetro ao término > Parâmetro no início; c. Parâmetro ao término = Parâmetro no início;

* 01 valor sem informação

Tabela 4.3. Distribuição do número de sessões por paciente e por tratamento

N de sessões	Argônio		Bipolar		Total	
	<i>N Pac</i>	%	<i>N Pac</i>	%	<i>N Pac</i>	%
1	2	8,3%	5	20,0%	7	14,3%
2	10	41,7%	8	32,0%	18	36,7%
3	4	16,7%	5	20,0%	9	18,4%
4	6	25,0%	4	16,0%	10	20,4%
5	1	4,2%	3	12,0%	4	8,2%
6	1	4,2%	0	0	1	2,0%
7	1	4,2%	0	0	1	2,0%

Tabela 4.4. Tempo em minutos de cada sessão de tratamento por grupo de intervenção.

Desfechos quantitativos	Argônio (n=24) Média (DP)	Bipolar (n=25) Média (DP)	Total (n=49) Média (DP)	p valor
Primeira sessão	10,8 (6,2)	15,5 (6,9)	13,2 (6,9)	0,016
Segunda sessão	7,6 (5,3)	6,4 (3,5)	7,0 (6,3)	0,383
Terceira sessão	6,0 (3,1)	6,6 (2,6)	6,3 (2,8)	0,581
Quarta sessão	5,2 (2,1)	10,7 (7,7)	8,0 (6,1)	0,097
Quinta sessão	9,5 (0,7)	9,6 (8,9)	9,6 (6,3)	0,982
Sexta sessão	10,0	0		
Sétima sessão	5,0	0		

Tabela 4.5. Análise univariada entre as variáveis independentes e os desfechos (respostas terapêuticas) das intervenções (EA e EB)

Variáveis de Exposição	Desfechos (p valor)					
	Número de sessões de tratamento**	Tempo total tratamento (dias)**	Tempo total sessões (minutos)**	Custo final tratamento**	Alteração percentual hematócrito**	Efeitos adversos (sim x não)*
Gênero (masculino x feminino)	0,228	0,074	0,897	0,100	0,035	0,735
Idade (contínua)	0,956	0,829	0,206	0,819	0,950	0,071
Obesidade (sim x não)	0,642	0,938	0,954	0,569	0,864	1,000
Local do tumor (colo uterino x próstata x outros)	0,174	0,151	0,508	0,537	0,133	0,312
Intervalo RT e sangramento em meses (contínua)	0,051	0,135	0,075	0,668	0,290	0,338
Freqüência do sangramento (dias alternados e semanal x diário)	0,019	0,339	0,015	0,765	0,035	0,157
Volume do sangramento (leve x moderada x intenso)	<0,001	<0,001	<0,001	0,674	<0,001	0,328
Comprimento cranio-caudal (Até 5 cm x > 5 cm)	<0,001	0,030	<0,001	0,202	0,165	0,757
Extensão total em cm (contínua)	<0,001	0,014	<0,001	0,208	0,166	0,757
Braquiterapia (sim x não)	0,907	0,926	0,432	0,957	0,261	0,331
Quimioterapia (sim x não)	0,435	0,502	0,898	0,929	0,276	0,552
Comorbidade (sim x não)	0,422	0,736	0,880	0,800	0,793	1,000

*Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste T para amostras independentes

Os parâmetros em negrito foram selecionados para regressão múltipla (ajuste do modelo) (p<0,20)

Tabela 4.6. Avaliação das respostas terapêuticas de acordo com os grupos de tratamento (bipolar x argônio)

Desfechos quantitativos	Argônio (n=24) Media (DP)	Bipolar (n=25) Media (DP)	Total (n=49) Media (DP)	Análise univariada (bruta) β (IC 95%)	p valor	Análise múltipla (ajustada) β (IC 95%)	p valor
Número de sessões de tratamento	2,92 (1,38)	2,68 (1,31)	2,80 (1,34)	-0,24 (-1,01 a 0,54)	0,542	-0,489 ^a (-1,14 a 0,162)	0,137
Tempo total de tratamento (dias)	128,37 (102,88)	87,32 (46,99)	107,43 (81,27)	-41,05 (-86,71 a 4,60)	0,077	-55,88 ^b (-96,23 a -15,53)	0,008
Tempo total de sessões (minutos)	23,33 (16,68)	28,52 (20,33)	25,98 (18,63)	5,19 (-5,53 a 15,90)	0,335	2,73 ^c (-4,93 a 10,39)	0,477
Custo final do tratamento (Reais)	656,25 (310,61)	42,88 (21,02)	343,31 (377,39)	-613,37 (-738,59 a -488,15)	<0,001	^d	
Alteração percentual do hematócrito	18,60 (30,49)	15,73 (22,38)	17,14 (26,42)	-2,87 (-18,20 a 12,45)	0,708	-6,42 ^e (-19,74 a 6,91)	0,337
Desfecho qualitativos	Argônio (n=24)	Bipolar (n=25)	Total (n=49)	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Efeitos adversos							
Nenhum	10 (41,7%)	05 (20,0%)	15 (30,6%)	(referência)		^f	
Úlceras	10 (41,7%)	17 (68,0%)	27 (55,1%)	3,40 (0,90 a 12,85)	0,071		
Dor e Úlceras	04 (16,7%)	03 (12,0%)	07 (14,3%)	1,50 (0,24 a 9,46)	0,666		
Efeitos adversos							
Sim	14 (58,3%)	20 (80,0%)	34 (69,4%)	2,86 (0,80 a 10,20)	0,106	2,71 (0,73-10,10) ^g	0,137
Não	10 (41,7%)	05 (20,0%)	15 (30,6%)	(referência)			

^a Ajustado por volume do sangramento e comprimento crânio-caudal; ^b ajustado por volume do sangramento; ^c ajustado por volume do sangramento e extensão total em cm; ^d não houve ajuste de modelo com as variáveis selecionadas; ^e ajustado por volume do sangramento e gênero; ^f Não foi possível fazer análise ajustada devido ao tamanho amostral; ^g ajustado por idade.

Tabela 4.7. Valores dos domínios de qualidade de vida mensurados pelo SF-36 ao final da intervenção de acordo com o grupo de tratamento (n=36)

Domínio SF-36	População total (n=36)	Argônio (n=20)	Bipolar (n=16)	Regressão linear univariada	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	β (IC 95%)	p valor
Capacidade funcional	72,64 (25,28)	72,20 (26,97)	72,81 (23,87)	0,312 (-17,17 a 17,80)	0,971
Limitação por aspectos físicos	59,03 (43,57)	71,25 (19,13)	43,75 (45,18)	-27,50 (-56,07 a 1,07)	0,059
Dor	71,17 (26,55)	76,65 (27,00)	64,31 (25,11)	-12,34 (-30,19 a 5,51)	0,169
Estado geral de saúde	67,33 (22,85)	71,90 (20,40)	61,63 (25,07)	-10,27 (-25,67 a 5,12)	0,184
Vitalidade	67,08 (13,22)	68,00 (13,71)	65,94 (12,94)	-2,06 (-11,18 a 7,05)	0,649
Aspectos sociais	91,32 (16,85)	93,75 (16,97)	88,28 (16,75)	-5,47 (-16,97 a 6,03)	0,341
Limitação por aspectos emocionais	68,52 (46,42)	80,00 (41,04)	54,17 (50,00)	-25,83 (-56,65-a 4,98)	0,098
Saúde mental	72,44 (19,85)	74,20 (18,74)	70,25 (21,56)	-3,95 (-17,61 a 9,71)	0,561

DP=Desvio Padrão

* Teste T para amostras independentes

5. DISCUSSÃO

Na comparação dos parâmetros hematológicos pré e pós-tratamento, não houve diferença significativa, entre os dois grupos de tratamento. Este resultado era esperado, após a análise final, quando foi constatada a equivalência das técnicas EB e EA, em relação ao desfecho desejado e obtido, o de hemostasia definitiva. Os pacientes estudados não tinham outra fonte de perda sanguínea ou causa de anemia, clinicamente detectáveis.

Não houve influência da idade, na resposta ao tratamento. Na verdade, os casos de câncer de colo uterino, mais comuns em pacientes mais jovens, costumam ser os de mais difícil tratamento, pois, por tratar-se de tumores mais proximalmente localizados na pelve, necessitam de campos de RXT mais alargados e, como consequência, apresentam maior acometimento do reto em sentido crânio-caudal (Figura 5.8). Este mesmo raciocínio se aplica aos tumores do corpo uterino e da bexiga (Figura 5.9) (KIM, 2013).



Figura 5.8. RAH – carcinoma de colo uterino



Figura 5.9. RAH – carcinoma de bexiga

Por outro lado, nos tumores de próstata, face às menores dimensões e à incidência mais distal do campo radioterápico, a RAH costuma acometer o reto em medidas menores, tanto no sentido crânio-caudal como no circunferencial, havendo, de maneira geral, maior facilidade no tratamento endoscópico (Figura 5.10) (KIM, 2013).



Figura 5.10. RAH – carcinoma de próstata

Além do maior tempo de tratamento eventualmente imposto pela grande extensão da RAH em ambas as medidas, a maior dificuldade encontrada é no tratamento das lesões próximas à LP, já que existe a possibilidade real de queimadura inadvertida e indesejada da pele perianal, com sofrimento adicional para o paciente, pois além da hemorragia acrescenta-se a queimadura cutânea e suas eventuais complicações (CANARD, 2003).

No presente estudo, apenas um paciente apresentou úlcera pós-EB atingindo a LP com relato de dor retal, ao passo que 2 outros apresentaram úlcera pós-EB e 2 outros úlcera pós-EA, atingindo a LP, sem relato de dor retal, não havendo, portanto, relação direta da ocorrência destes efeitos adversos associados com a técnica empregada (Figura 5.11).



Figura 5.11. Úlcera de grande dimensão atingindo linha pectínea, em paciente do grupo EA.

A maioria dos pacientes deste estudo foi submetida à RXT pela técnica de campos opostos, o que não permitiu avaliar supostos benefícios obtidos com a aplicação da técnica conformacional, em relação ao aparecimento das lesões vasculares da RAH.

A técnica conformacional, por permitir a máxima colimação do feixe radioterápico para o alvo tumoral, pode minimizar os efeitos deletérios sobre órgãos que estejam no mesmo eixo do tumor em tratamento (DEARNALEY, 1999).

Vale ressaltar que nenhum dos casos foi tratado com a técnica de IMRT (*intensity-modulated radiation therapy* - radioterapia de intensidade modulada), que certamente contribui para minimizar ainda mais os efeitos deletérios da RXT sobre órgãos vizinhos ao tumor irradiado (PORTELANCE, 2001).

Embora pareça haver uma relação direta entre dose total de RXT e dano ao reto, a dose total aplicada e a duração total da RXT, em sessões, não influenciaram a extensão da RAH ou as dificuldades no tratamento em ambos os braços do estudo, seja na duração e número das sessões de eletrocoagulação ou no tempo total de tratamento. De fato, nos tumores de próstata, onde são

aplicadas as maiores doses de RXT (acima de 65 cGy), fracionadas em maior número de sessões (acima de 30), a RAH teve menor extensão em ambas as medidas, se comparados, por exemplo, aos tumores de colo uterino (KIM, 2013).

Não foi possível, pela escassez de informações obtidas nos prontuários, avaliar o efeito complicador da aplicação de braquiterapia (BQT) e QT, nas pacientes com tumores do colo uterino. Além do mais, todas as pacientes deste grupo foram submetidas a este protocolo, com a associação de RXT, BQT e QT, impossibilitando comparação com grupo a ele não submetido. Obviamente, seria de se esperar um aumento das medidas de gravidade e extensão da RAH como consequência da aplicação de BQT, potencializando os efeitos agudos e tardios da RXT.

A associação da RAH com comorbidades, dentre as quais sobressaem hipertensão arterial, diabetes e obesidade, está ligada muito mais ao aparecimento e evolução dos tumores alvo da RXT (principalmente os genitais femininos) do que propriamente ao aparecimento das lesões vasculares típicas, que são decorrentes do estímulo à angiogênese induzido pela RXT (LOHELA, 2009).

A opção pela não inclusão de pacientes anteriormente tratados endoscópicamente com métodos térmicos, teve como motivo o respeito ao esquema de randomização proposto para o estudo, pois sua inclusão teria que ser necessariamente no mesmo braço de tratamento (EA ou EB).

A maioria dos pacientes deste estudo foi encaminhada para inclusão no protocolo de tratamento apenas com a avaliação retossigmoidoscópica. Foi realizada a vídeo-colonosopia total como o procedimento diagnóstico inicial, para avaliação das medidas em extensão e circunferência da RAH e para exclusão de outras patologias hemorrágicas do cólon, atitude fundamental para a redução de viés de seleção (MIN, 2014).

Apesar de existência de tabelas, critérios e escores validados para a estratificação de severidade da RAH (COX, 1995, WACHTER, 2000, GOLDNER, 2007), o pesquisador optou pela divisão dos casos segundo a extensão crânio-caudal e circunferencial das lesões vasculares, como uma pré-avaliação de dificuldades no tratamentos relativos ao desfecho principal (hemostasia).

Houve distribuição aleatória semelhante entre os grupos de intervenção, cabendo aos dois braços do estudo um número de pacientes estatisticamente semelhantes quanto à distribuição e critérios de gravidade da RAH.

Os casos com maior acometimento em ambas as medidas foram os que demandaram maior tempo por sessão e maior número de sessões de tratamento para obtenção de hemostasia definitiva, mostrando que a seleção e gradação destas variáveis foi adequada para predição de dificuldade no tratamento,. Houve ainda uma relação direta destas variáveis com o volume de sangramento (dados não apresentados em tabela).

A obtenção de branqueamento no local da lesão e formação de leve depressão na mucosa eletrocoagulada (“pegada”, a exemplo de depressões formadas pelas patas de animais ou pés de seres humanos sobre o solo) foi considerada suficiente e eficaz, não levando à queimadura transmural do reto nos casos tratados neste estudo (Figura 5.12).

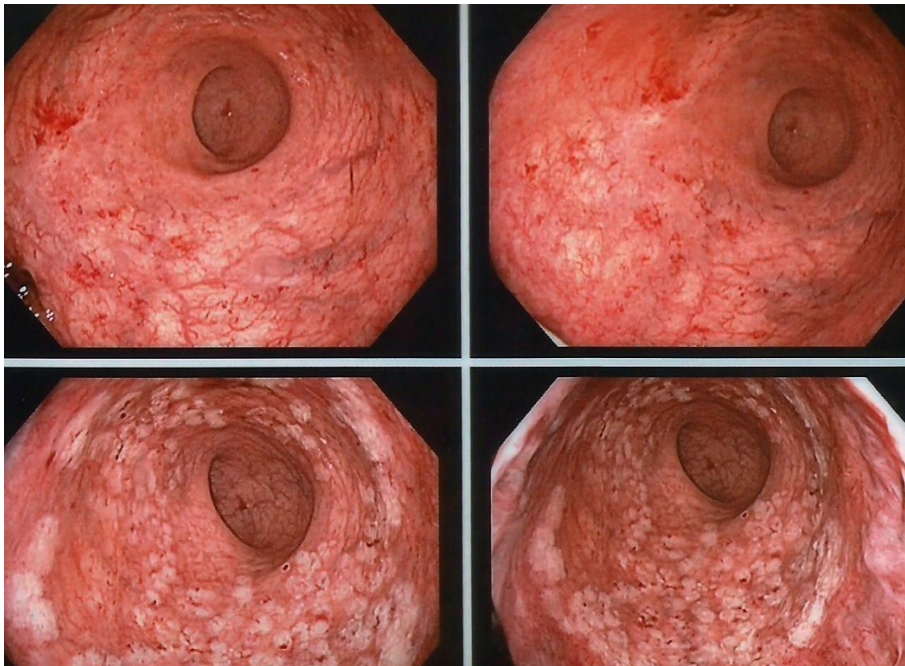


Figura 5.12. RAH – Aspecto habitual após EB (fotos superiores pré-tratamento, fotos inferiores pós-tratamento)

A intenção de tratar todas as lesões visíveis na primeira sessão foi baseada na experiência anterior do pesquisador, obtida com a série não publicada de 45 casos utilizando a EB (MANSUR, 2004, MANSUR, 2010). As escassas referências na literatura não fazem menção a esta tática de tratamento.

Quanto à aplicação da EA, a literatura é conflitante, com a maior parte dos trabalhos não recomendando o tratamento integral na primeira sessão, como forma de minimizar efeitos adversos, especialmente a dor retal e descarga de secreção (SWAN, 2010).

Neste estudo, a opção por esta tática, visando redução do número de sessões de tratamento, não mostrou diferenças entre os dois grupos de intervenção, inclusive em relação aos efeitos adversos.

A obtenção de branqueamento no local da lesão foi considerada como tratamento suficiente e a obtenção de escurecimento no local da lesão (aspecto de carbonização) foi considerada como tratamento excessivo, sendo ambos considerados eficazes, não levando à queimadura transmural do reto nos casos tratados neste estudo (Figura 5.13).

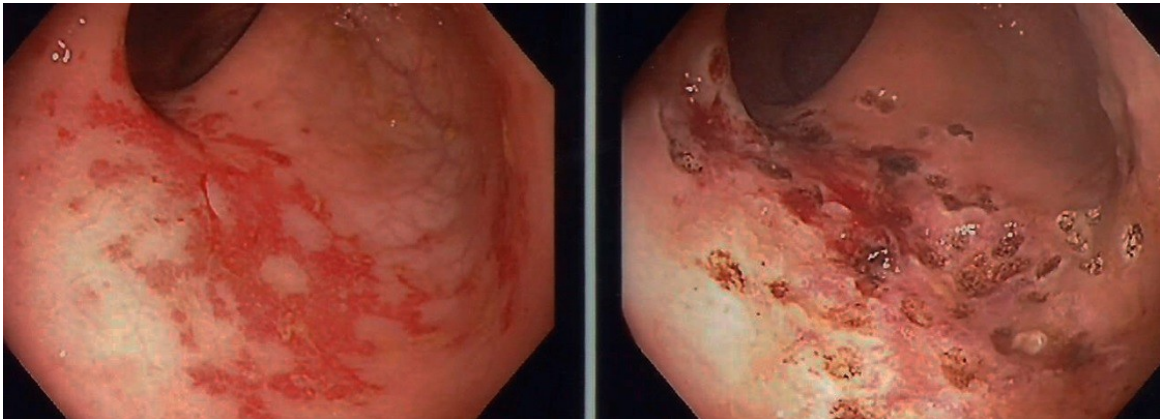


Figura 5.13. RAH – Aspecto habitual (levemente carbonizado) após EA (imagem à esquerda pré-tratamento, imagem à direita pós-tratamento)

Com a atitude de se obter o preparo intestinal adequado para a realização de procedimentos de eletrocoagulação seguros, com o cólon livre de resíduos fecais, foram efetuadas as 137 intervenções de eletrocoagulação sem a ocorrência de complicações, tais como a ignição de gases intestinais inflamáveis e explosão com perfuração do cólon, relatados na literatura (BEN-SOUSSAN, 2004).

O protocolo de seguimento proposto, com a realização de retossigmoidoscopia de revisão, a primeira em 3 semanas e as subsequentes em 4 semanas após a primeira sessão, permitiu colher algumas observações,

referentes principalmente aos tempos programados para as revisões. Em primeiro lugar e, especialmente para a EB, não há consenso sobre o tempo de intervalo entre as sessões de tratamento, face à raridade de publicações. Naquelas disponíveis, pouco ou nada se discute a respeito (CASTRO RUIZ, 2003; LENZ, 2011). Nas publicações sobre a EA, tampouco este assunto é discutido a contento, sendo esta programação incerta e de nenhuma maneira consensual ou unânime.

A primeira e muito importante observação foi sobre a cicatrização completa das úlceras pós-eletrocoagulação, que teve tempo variável entre 4 e 24 semanas após o diagnóstico inicial e não teve, conforme já assinalado, relação direta com a ocorrência de dor (dados não apresentados em tabela).

A segunda observação foi a de que, independente do grupo de intervenção, alguns pacientes tiveram persistência de sangramento, informada na consulta clínica realizada antes das sessões de reavaliação endoscópica programadas, à custa de tecido de granulação peri-ulceroso hipervascular e friável, mesmo não mais havendo as lesões telangiectásicas típicas da RAH. Este tecido foi submetido à eletrocoagulação, obtendo-se hemostasia definitiva em todos os casos em que foi diagnosticado (dados não apresentados em tabela).

Ocorreram efeitos adversos em ambos os braços do tratamento, sendo os mais importantes a formação de úlceras na mucosa retal e a queixa de dor retal. Estas manifestações não devem ser categorizadas como complicações e sim como consequência habitual da eletrocoagulação de superfícies mucosas (NORTON, 2002).

Complicações reais, tais como hemorragias graves, explosões por ignição de gases inflamáveis existentes no ambiente atmosférico colônico, perfurações intestinais iatrogênicas, estenoses e fístulas não ocorreram neste estudo. É escassa a referência a estas ocorrências na literatura sobre EA e inexistente na literatura sobre EB (CANARD, 2003; BEN-SOUSSAN, 2004).

Para a prevenção de acidentes relativos à ignição de gases inflamáveis e explosão de cólon é vital enfatizar a importância do preparo adequado do cólon a que os pacientes devem ser submetidos, antes da realização dos procedimentos de EA ou EB (BEN-SOUSSAN, 2004).

No único estudo disponível na literatura, comparativo entre EA e EB, foi encontrado um maior número de efeitos adversos ou reais complicações, relacionados à formação de úlceras retais e de distúrbios motores, sangramento, dor e estenose secundários às próprias úlceras no grupo EB, com diferença significativa para o grupo EA. Tal fato deveu-se muito provavelmente a aplicação excessiva de corrente, neste estudo ajustada para 50 Watts, o que certamente contribuiu para a acentuada necrose de coagulação e consequente ulceração profunda da mucosa, com suas consequências indesejáveis (LENZ 2011).

Na verdade, todos os relatos na literatura de ocorrência de reais complicações após EA têm como ponto comum a seleção de potência mais elevada, acima de 45 Watts, o que deve desencorajar sua aplicação nestes níveis (CANARD, 2003; SATO, 2011; RUSTAGI, 2011).

No presente estudo, não houve associação causal direta entre os efeitos adversos relatados, visto que 27 pacientes que apresentaram úlceras não relataram dor. Apenas 7 pacientes apresentaram ambos os efeitos adversos.

Não houve necessidade de interrupção do tratamento, pela ocorrência de úlceras retais (quando não associadas ao relato de dor retal), por não levarem ao agravamento deste efeito adverso nem ao aparecimento de reais complicações. Tal atitude encontrou respaldo na literatura (SWAN 2010).

Ressalte-se que 5 pacientes (3 no grupo EB e 2 no grupo EA) que terminaram o tratamento e foram colocados em seguimento clínico, apresentavam úlceras em cicatrização na avaliação retossigmoidoscópica final, o que traduz a impossibilidade de correlação entre os achados visuais no reto e a evolução clínica satisfatória. O mesmo se aplica aos que na avaliação final apresentavam telangiectasias residuais e não apresentavam sangramento (ou seja, desfecho principal obtido, com hemostasia definitiva), num seguimento mínimo de 6 meses pós-tratamento (Figura 5.14).



Figura 5.14. Úlcera residual assintomática após hemostasia definitiva

A diferença significativa no tempo total de tratamento, a favor do grupo EB deveu-se provavelmente ao adiamento de sessões subsequentes de tratamento, fora do protocolo regular de visitas programadas, pelo relato de dor retal de moderada a intensa, isoladamente ou em associação com a presença de úlceras retais, já que não houve diferença estatística em relação ao número de sessões realizadas em cada grupo.

Neste estudo foram utilizados cateteres reprocessáveis, cujo custo foi mostrado anteriormente. Houve uma grande e significativa diferença de custo relativa à aquisição dos CEB, muito menores do que os dos CEA.

O CEB, manufaturado e comercializado no exterior e explicitado em sua embalagem original como equipamento de utilização única (portanto descartável após uso único), pode ser reprocessado, segundo as recomendações atuais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por tratar-se de cateter de lúmen único, passível de lavagem, aspiração e injeção forçada deste lúmen e limpeza externa com detergente enzimático, lavagem interna e externa com álcool a 70% e imersão em desinfetante de alto nível (ANVISA 2013).

É importante assinalar que neste estudo foi utilizado apenas 01 (um) CEB, devidamente reprocessado e esterilizado, para um total de 67 sessões de eletrocoagulação, permanecendo este único cateter, ao final das intervenções, ainda em perfeitas condições de uso.

O CEA utilizado neste estudo tem características semelhantes às do CEB, quanto às possibilidades de reprocessamento. Salienta-se a recomendação de uma média de 6 (seis) usos, preconizada pelo fabricante para este produto explicitado em sua embalagem original como reprocessável. Por sofrer a ignição do gás argônio em sua ponta distal, revestida de cerâmica, esta sofre deterioração precoce, com disfunção relativa à formação do arco elétrico entre a ponta do cateter e a mucosa alvo, progressivamente maior a cada uso. No entanto, graças a adoção de cuidados especiais na sua utilização, limpeza, desinfecção e guarda, foram utilizados 03 (três) cateteres para um total de 70 sessões de eletrocoagulação (média de 23,3 sessões por cateter).

É importante comentar sobre os preços e durabilidade dos CEA e CEB e também sobre sua relação com as normas de utilização de materiais descartáveis e reprocessáveis.

Se fosse obrigatória a utilização exclusiva de materiais descartáveis, os custos seriam (considerando-se os preços vigentes à época da realização das intervenções) de R\$400,00 (quatrocentos reais) para os CEB e de R\$1300,00 (um mil e trezentos reais) para os CEA, estes últimos, portanto, mais de três vezes o valor dos CEB.

Com a utilização dos materiais reprocessáveis ficou claro que, aparte do valor de aquisição do CEA ser de mais de três vezes o do CEB, este último teve vida útil entre duas e três vezes maior do que a dos CEA.

Além disso, para a utilização do CEA é necessário dispor de unidade eletrocirúrgica especial, com unidade de manejo e liberação do gás argônio acoplada, cujo valor de aquisição é cerca de três vezes maior (ANEXO 4-ORÇAMENTO WEM 2014).

Este estudo apresentou limitações e vantagens que merecem consideração especial.

Quanto às limitações:

O tamanho amostral não permitiu a comprovação estatística de superioridade de uma técnica sobre a outra, o que poderá ser conseguido com a adoção deste protocolo de seleção e tratamento em estudo multicêntrico;

A não inclusão, para efeito de análise estatística, de tratamento medicamentoso ou por hemotransusão eventualmente prescrito aos pacientes, no decurso do tratamento endoscópico, pode ter alterado os resultados relativos aos parâmetros hematológicos, apesar de apenas dois pacientes deste estudo terem recebido hemotransusão durante o tratamento.

Quanto às vantagens:

O fato deste estudo ter sido realizado numa única instituição e por um só pesquisador, experiente em ambas as técnicas, contribuiu para a redução de variabilidade na aplicação do tratamento e no seu seguimento;

Os rigorosos critérios de inclusão contribuíram para homogeneizar a população estudada;

A utilização do questionário de qualidade de vida, posto que aplicado a 36 pacientes (73,4% da população estudada) agregou valor à análise.

6. ENSINAMENTOS ORIUNDOS DESTE ESTUDO

Após a realização de 137 intervenções de eletrocoagulação para tratamento da RAH, o pesquisador pode observar que:

- 1) Há maior rapidez e facilidade com o uso da EB nos pacientes com hemorragia ativa no momento do procedimento, pois o CEB dispõe de lúmen para injeção vigorosa de jato de água, propiciando a limpeza do campo hemorrágico, a melhor visão do ponto sangrante, com a imediata compressão do cateter e acionamento da corrente elétrica para obtenção da hemostasia. A aplicação da EA exige que a ponta do CEA (o qual não dispõe de lúmen interno para lavagem) não faça contato com a parede retal e, em caso de hemorragia ativa, o disparo do arco de corrente elétrica geralmente promove a carbonização do sangue luminal interposto, impedindo ou dificultando a hemostasia direta do vaso;
- 2) Há maior rapidez e facilidade com o uso da EB em pacientes com estenoses e/ou angulações acentuadas no reto-sigmoide, já que, diferentemente da EA, a EB é um método de tratamento que exige contato com a parede retal e do cólon, permitindo ao operador a aposição adequada do CEB à mucosa acometida, nestas situações;
- 3) Há menor necessidade de analgesia durante o tratamento com a EB, em virtude da não insuflação gasosa do cólon, que gera desconforto, distensão e dor abdominal e,
- 4) Há melhor visão de lesões residuais após o início e durante a aplicação da EB, pois as escaras dela decorrentes são menores e de coloração brancacenta, em comparação às da EA, geralmente mais escuras e alargadas.

Estas eventuais vantagens poderão ser demonstradas como estatisticamente significantes com o aumento da casuística, em protocolo semelhante de estudo, preferencialmente multicêntrico e com critérios de inclusão mais alargados, como por exemplo, a inclusão de pacientes colostomizados.

7. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir que:

- 1) No grupo EB, houve redução significativa no tempo total de tratamento e no custo final do tratamento.
- 2) Não houve diferença significativa na eficácia e segurança do tratamento, entre os grupos EB e EA.
- 3) Não houve diferença significativa na alteração percentual do hematócrito pré e pós-intervenção, no tempo de execução das sessões e no número de sessões, na incidência de efeitos adversos e nos escores de qualidade de vida, entre os grupos EB e EA.

Diante da redução no tempo total de tratamento, da expressiva redução de custo no grupo EB e da equivalência entre os grupos EB e EA, quanto à eficácia e segurança, a eletrocoagulação bipolar deve ser recomendada para o tratamento da retopatia actínica hemorrágica.

BIBLIOGRAFIA

AHUJA A, SMITH J. **Techn Gastroint Endosc** 2004; 6:23.

ALVARO-VILLEGAS et al. Argon plasma coagulation and hyperbaric oxygen therapy in chronic radiation proctopathy, effectiveness and impact on tissue toxicity. **Rev Esp Enferm Dig.** 2011 Nov;103(11):576-81.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC 06/2013. **Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, março 2013.

BABB, RR. Radiation proctitis: A review. **Am J Gastroenterol** 1996; 91:1309.

BARNETT, GC; WEST, CM; DUNNING, AM. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. **Nat Rev Cancer** 2009; 9:134.

BEARD, CJ et al. Complications after treatment with external-beam irradiation in early- stage prostate cancer patients: A prospective multiinstitutional outcomes study. **J Clin Oncol** 1997; 15:223.

BEN-SOUSSAN E et al. Argon plasma coagulation in the treatment of hemorrhagic radiation proctitis is efficient but requires a perfect colonic cleansing to be safe. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 2004 Nov;16(12):1315-8.

CANARD JM et al. Long term results of treatment of hemorrhagic radiation proctitis by argon plasma coagulation. **Gastroenterol Clin Biol** 2003 May; 27(5):455-9.

CASTRO RUÍZ JM et al. Bipolar electrocoagulation in patients with persistent hemorrhage secondary to second degree postradiation proctopathy. **Rev Gastroenterol Mex** 2003 Jul-Sep; 68(3):207-14.

COHEN, M et al. Argon plasma coagulation: A new effective technique of non-contact thermal coagulation. Experience in 44 cases of GI angiomata. **Gastroint Endosc** 1996;43:AB 293.

COX JD; STETZ J; PAJAK TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995;31:1341–1346.

CRAANEN M E; VAN TRIEST B; MULDER C J J. Thalidomide in refractory haemorrhagic radiation induced proctitis. **Gut** Sep 2006; 55(9): 1371–1372.

DEARNALEY DP et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. **Lancet** 1999 Jan 23; 353(9149):267-72.

EDDI R; DEPASQUALE J. Radiofrequency ablation for the treatment of radiation proctitis: a case report and review of literature. **Therap Adv Gastroenterol** Jan 2013; 6(1): 69–76.

FRIEDLAND S et al. Absence of ischemia in telangiectasias of chronic radiation proctopathy. **Endoscopy** 2006 May;38(5):488-92.

GILINSKY, NH et al. The natural history of radiation-induced proctosigmoiditis: An analysis of 88 patients. **Q J Med** 1983; 52:40.

GOLDNER G et al. Proctitis after external-beam radiotherapy for prostate cancer classified by Vienna Rectoscopy Score and correlated with EORTC/RTOG score for late rectal toxicity: results of a prospective multicenter study of 166 patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 67:78–83.

HABOUBI NY; SCHOFIELD PF; ROWLAND PL. The light and electron microscopic features of early and late phase radiation-induced proctitis. **Am J Gastro** 1988 Oct 83(10): 1140-4.

HORTELANO E et al. Is argon plasma coagulation an effective and safe treatment option for patients with chronic radiation proctitis after high doses of radiotherapy? **Rev Esp Enferm Dig** 2014 Mar;106(3):165-70.

JENSEN, DM et al. A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation telangiectasia. **Gastrointest Endosc** 1997; 45:20.

KARAMANOLIS G et al. Increased expression of VEGF and CD31 in postradiation rectal tissue: implications for radiation proctitis. **Mediators Inflamm** 2013;2013:515048.

KIM TG; HUH SJ; PARK W. Endoscopic findings of rectal mucosal damage after pelvic radiotherapy for cervical carcinoma: correlation of rectal mucosal damage with radiation dose and clinical symptoms. **Radiat Oncol J** 2013 Jun;31(2):81-7.

LARS BUDAUS et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. **Eur Urol.** 2012 Jan; 61(1):112-27.

LENZ L et al. Comparative study of bipolar electrocoagulation versus argon plasma coagulation for rectal bleeding due to chronic radiation coloproctopathy. **Endoscopy** 2011; 43(8):607-701.

LOHELA M et al. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. **Curr Opin Cell Biol** 2009 Apr;21(2):154-65.

MACHICADO G; JENSEN D. Bleeding colonic angiomias and radiation telangiectasias: endoscopic diagnosis and treatment. **Techn Gastroint Endosc** 2001; 3: 185.

MANSUR, GR. Uso da eletro-coagulação bipolar no tratamento da retite actínica hemorrágica. **Anais da VI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo**, Recife, Pernambuco, 2004.

MANSUR, GR. Lesões vasculares do cólon. In Averbach, M, Corrêa, F. **Colonoscopia**, Livraria Santos Editora, São Paulo, 2010, v.1, p 255-265.

MCELVANNA K; WILSON A; IRWIN T. Sucralfate paste enema: a new method of topical treatment for haemorrhagic radiation proctitis. **Colorectal Dis** 2014 Apr; 16(4):281-4.

MIN M et al. Is "pelvic radiation disease" always the cause of bowel symptoms following prostate cancer intensity-modulated radiotherapy? **Radiother Oncol** 2014 Feb;110(2):278-83.

MINDY C.W et al. Argon Plasma Coagulation for the Treatment of Hemorrhagic Radiation Colitis. **Case Rep Gastroenterol** 2012 May-Aug; 6(2): 446–451.

MOAWAD FJ; MAYDONOVITCH CL; HORWHAT JD. Efficacy of cryospray ablation for the treatment of chronic radiation proctitis in a pilot study. **Dig Endosc** 2013 Mar;25(2):174-9.

NELAMANGALA VP et al. Formalin dab, the effective way of treating haemorrhagic radiation proctitis: a randomized trial from a tertiary care hospital in South India. **Colorectal Dis** 2012 Jul;14(7):876-82.

NORTON ID et al. In vivo characterization of colonic thermal injury caused by argon plasma coagulation. **Gastrointest Endosc** 2002 May;55(6):631-6.

PARADES V et al. Formalin application in the treatment of chronic radiation-induced hemorrhagic proctitis-an effective but not risk-free procedure: a prospective study of 33 patients. **Dis Colon Rectum** 2005; 48:1535.

PIGÒ F et al. Radiofrequency ablation for chronic radiation proctitis: our initial experience with four cases. **Tech Coloproctol** 2014 Jun 11.

PINTO, A et al. Short chain fatty acids are effective in short-term treatment of chronic radiation proctitis: Randomized, double-blind, controlled trial. **Dis Colon Rectum** 1999; 42:788.

PORTELANCE L et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001 Sep 1; 51(1):261-6.

RAMAGE J; GOSTOUT C. Endoscopic treatment of chronic radiation proctopathy **Techn Gastroint Endosc** 2003; 5: 155.

RUSTAGI T; MASHIMO H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. **World J Gastroenterol** Nov 7, 2011; 17(41): 4554–4562.

RUSTAGI T; CORBETT FS; MASHIMO H . Treatment of chronic radiation proctopathy with radiofrequency ablation. **Gastrointest Endosc** 2014 Jun 24, S0016-5107(14)01406-0.

SAMALAVICIUS NE et al. Treatment of hemorrhagic radiation-induced proctopathy with a 4% formalin application under perianal anesthetic infiltration. **World J Gastroenterol** 2013 Aug 14;19(30):4944-9.

SASAI T, et al. Treatment of chronic post-radiation proctitis with oral administration of sucralfate. **Am J Gastroenterol** 1998 Sep;93(9):1593-5.

SATO Y, et al. Argon plasma coagulation treatment of hemorrhagic radiation proctopathy: the optimal settings for application and long-term outcome. **Gastrointest Endosc** 2011 Mar;73(3):543-9.

SCHULTHEISS, TE et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 37:3.

SILVA RA et al. Argon plasma coagulation therapy for hemorrhagic radiation proctosigmoiditis. **Gastrointest Endosc** 1999 Aug; 50(2):221-4.

STACEY R; GREEN JT. Nonendoscopic therapies for the management of radiation-induced rectal bleeding. **Curr Opin Support Palliat Care** 2013 Jun; 7(2):175-82.

STOCKDALE, AD; BISWAS, A. Long-term control of radiation proctitis following treatment with sucralfate enemas. **Br J Surg** 1997; 84:379.

SWAN MP et al. Efficacy and safety of single-session argon plasma coagulation in the management of chronic radiation proctitis. **Gastrointest Endosc** 2010 Jul;72(1):150-4.

THEIS VS et al. Chronic radiation enteritis. **Clin Oncol** 2010 Feb; 22(1):70-83.

TSUJINAKA S et al. Formalin instillation for hemorrhagic radiation proctitis. **Surg Innov** 2005 Jun;12(2):123-8.

VALA I ET AL. Low doses of ionizing radiation promote tumor growth and metastasis by enhancing angiogenesis. **PLoS ONE (www.plosone.org)** June 2010, Volume 5, Issue 6.

VIORICA M. et al. Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in cervical carcinoma, in relation with the response to radio-chemotherapy. **Rom J Morphol Embryol** 2011, 52(1):53–59.

WACHTER S et al. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. **Radiother Oncol** 2000 Jan;54(1) :11-9.

WURZER H; SCHAFHALTER-ZOPPOTH I; BRANDSTATTER, G. Hormonal therapy in chronic radiation colitis. **Am J Gastroenterol** 1998; 93:2536.

YEOH E et al. Argon plasma coagulation therapy versus topical formalin for intractable rectal bleeding and anorectal dysfunction after radiation therapy for prostate carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2013 Dec 1;87(5):954-9.

ZHOU C; ADLER D ; MASHIMO H. Effective Treatment of Chronic Radiation Proctitis Using Radiofrequency Ablation. **Therap Adv Gastroenterol** May 2009; 2(3): 149–156.



Memo 139/11-CEP-INCA

Rio de Janeiro, 24 de maio de 2011.

A(o): Dr. Gilberto Reynaldo Mansur
Pesquisador(a) Principal

l.

Registro CEP nº 19/11 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)
Titulo do Estudo: Estudo comparativo entre a eletrocoagulação argônio-assistida e a eletrocoagulação bipolar no tratamento da retopatia actínica crônica hemorrágica

Prezado(a) Pesquisador(a),

a

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer aprovou após re-análise o estudo intitulado: Estudo comparativo entre a eletrocoagulação argônio-assistida e a eletrocoagulação bipolar no tratamento da retopatia actínica crônica hemorrágica, bem como o seu TCLE versão 2, em 19 de maio de 2011.

er

Ressalto que conforme descrito na folha de rosto (item 49), o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

a
la
le

Atenciosamente,

o)
lo

Dr. Carlos Henrique D. Silva
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

C/c - Dr. Sylvio Lemos - Diretor do HC I

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DA RETOPATIA ACTÍNICA HEMORRÁGICA: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A ELETROCOAGULAÇÃO BIPOLAR E A ELETROCOAGULAÇÃO ARGÔNIO-ASSISTIDA

Nome do Voluntário:

Matrícula: _____

Você em breve será submetido ao procedimento de eletrocoagulação das lesões da retopatia actínica hemorrágica. Por isso está sendo convidado a participar de um estudo clínico que envolve a avaliação clínica com coleta de dados e o acompanhamento regular pós-procedimento.

Este estudo visa comparar as duas técnicas acima descritas em termos de eficácia, rapidez na execução, sucesso clínico, incidência de complicações, custos e melhoria na qualidade de vida

A técnica de eletrocoagulação bipolar é segura e eficaz, tal como a técnica de eletrocoagulação argônio-assistida, atualmente considerada o procedimento de escolha.

Para que você possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer os benefícios, riscos e implicações.

PROCEDIMENTOS DE ELETROCOAGULAÇÃO PARA TRATAMENTO DE RETOPATIA ACTÍNICA HEMORRÁGICA

Após a realização de vídeo-colonoscopia, a qual foi indicada para avaliação de sangramento intestinal e, sendo diagnosticada retopatia actínica hemorrágica (sangramento retal que ocorre meses após o término de radioterapia para

tumores da pelve masculina e feminina), você será selecionado(a) para receber o tratamento por uma destas técnicas.

Os procedimentos serão realizados por dentro do aparelho de vídeo-colonosopia, sob sedação endovenosa com monitorização cardio-respiratória e em ambiente hospitalar (Seção de Endoscopia Digestiva do HC I / INCA). Após o tratamento, você permanecerá em repouso e observação por um período suficiente para poder retornar à sua casa em segurança. Em princípio, se não houver intercorrências, não haverá necessidade de internação hospitalar.

OBJETIVO DO ESTUDO:

Estabelecer qual a melhor técnica de tratamento endoscópico da retopatia actínica hemorrágica, em relação à eficácia, segurança, rapidez, sucesso clínico, incidência de complicações, custos hospitalares e melhoria da qualidade de vida.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO:

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

Se você concordar em participar deste estudo, serão coletados dados clínicos e exames laboratoriais, realizados rotineiramente como avaliação pré e pós-procedimentos.

Será realizado um acompanhamento programado, da seguinte forma:

- 1- Revisão clínica e endoscópica três semanas após o primeiro tratamento, para verificação dos resultados e programação de nova sessão de tratamento, se necessário;
- 2- Revisão clínica um mês após o último tratamento realizado, para verificação final dos resultados.

Poderão ser realizadas **ATÉ 5 ENDOSCOPIAS** até a conclusão do seu tratamento. Essa quantidade de procedimentos já é realizada na rotina, independente da sua participação neste estudo.

A revisão clínica consiste única e exclusivamente de entrevista do médico com você. A revisão endoscópica consiste na realização de um procedimento chamado “retossigmoidoscopia” que é a endoscopia do reto, não sendo necessário usualmente, preparo intestinal completo e apenas, lavagens.

RISCOS E BENEFÍCIOS:

O seu tratamento será exatamente o mesmo, caso você participe ou não deste estudo.

As complicações do tratamento endoscópico da retopatia actínica hemorrágica são infreqüentes, habitualmente resolvidas com cuidados médicos básicos (comprimidos analgésicos, supositórios anti-inflamatórios, etc) e muito raramente graves (perfuração do intestino).

Os benefícios poderão ser a interrupção da hemorragia intestinal e de eventuais transfusões sanguíneas. Estes bons resultados podem ser obtidos com tratamento ambulatorial, sem necessidade de internação hospitalar e com acompanhamento médico programado.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS:

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética do Hospital do Câncer I / INCA e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS:

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

CUSTOS:

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação no estudo.

BASES DA PARTICIPAÇÃO:

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS:

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para o Dr. Gilberto Mansur no telefone 2506-6226. Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo clínico, também pode contar com uma terceira pessoa imparcial, a Coordenadora do Comitê de Ética do Instituto Nacional do Câncer, Dra. Adriana Scheliga - Rua André Cavalcanti 37, telefone 21 – 3233-1410.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA:

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo, assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo.

Entendo que não serei submetido a exames adicionais além dos necessários a meu tratamento e acompanhamento, e que não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

_____ / ____ / ____
(Assinatura do Paciente) dia mês ano

(Nome do Paciente – letra de forma)

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

_____ / ____ / ____
(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento) dia mês ano

ANEXO 3

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____

Função exercida no trabalho: _____

Há quanto tempo exerce essa função: _____

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde

física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 4



WEM-GC-060/14

Para
Gilberto Mansur
CPF: 37.316.060.700
E-mail: grmansur@gmail.com
Rio de Janeiro/RJ

Vimos, através deste, propor o fornecimento do acessório conforme condições abaixo discriminadas:

Item	Qtd.	Especificação do material	Modelo Marca	R\$ Unitário	R\$ Total
<u>01</u>	01	Bisturi Eletrônico Microprocessado para Pequenos e Médios Procedimentos	<u>SS200E</u> WEM	7.220,00	7.220,00
<u>01</u>	01	KIT de Acessórios	<u>Acessórios</u> WEM	2.320,71	2.320,71
Valor Total: R\$ 9.540,71					

Condições:

- Validade da Proposta: 30 dias
- Prazo de entrega: 30 dias
- Condições de Pagamento: À Vista (sujeito a análise de crédito)
- Frete: por conta do cliente.

Bisturi eletrônico especialmente desenvolvido para cirurgias endoscópicas e colonoscópicas, em ambulatório ou centro cirúrgico - MODELO SS200E.

Equipamento de alta frequência, com corte pulsado que promove maior controle e precisão na retina de amostras para análise histológica e excelente coagulação por fulguração.

Tecnologia microprocessada; equipamento leve e portátil; 3,5 kg; com refrigeração por convecção (isento de ventilador interno que promove ventilação forçada do aparelho);

Indicação digital de potência EM WATTS para todos os modos de operação e ajuste digital de potência com precisão de 01 em 01 watt através de teclas blindadas no painel frontal a prova de líquidos e de fácil limpeza;

RUA MAL. MASCARENHAS DE MORAES, 550
PQ. IND. LAGOINHA
RIBEIRÃO PRETO - SP
BRASIL 14095-120

(55 16) 3512-4600 [T]

wem@wem.com.br
vendas@wem.com.br

Indicação sonora da função acionada (tons diferenciados para corte e coagulação) com controle de volume através de teclas up/down no painel frontal;

Possui memorização automática (não-volátil – mantida mesmo após desligar o aparelho) de um conjunto de valores de potências programadas pelo usuário;

Permite o uso de placas-paciente de retorno adesivas descartáveis com sistema de monitoração de contato, além de placa permanente de aço inox; Funções eletrocirúrgicas acionadas através de pedal duplo e também através de caneta de comando manual duplo – com controles para corte e coagulação;

07 funções: Ecut, corte puro, blend 1, blend 2, blend 3, coagulação spray e bipolar. Função Ecut com 4 níveis de hemostasia;

Potências máximas para cada função: 200 watts para Corte, com 03 níveis de Blend e 04 níveis de E-Cut (Corte pulsado); 100 watts para coagulação; 50 watts para bipolar – valores ajustáveis de 01-01 watt em modos rápido ou preciso; funções eletrocirúrgicas acionáveis através de pedal de duplo comando e caneta comando manual duplo.

Seleção automática de voltagem de acordo com a rede elétrica (127/220VAC), podendo ser ligado em qualquer tomada cuja voltagem da rede elétrica esteja entre 100 e 240VAC.

Certificado de Boas Práticas de Fabricação, conforme determinação da RDC 59 da ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.

Empresa brasileira pioneira a adquirir o Certificado de Conformidade do Inmetro comprovando atendimento às exigências da NBRIEC 60601-2-2 (Norma Internacional de Segurança Elétrica para bisturis eletrônicos) na classificação CF e inclusive teste de interferência eletromagnética (EMC).

Todos os cabos possuem conectores isolados que não permitam conexão em saídas trocadas e que garantam - em caso de desconexão inadvertida do respectivo acessório - que o pino energizado não entre em contato direto com o paciente (proteção contra acidentes que possam causar queimaduras – conforme prescrição de segurança da Norma IEC 60601-2-2).

Kit de Acessórios: 01 carrinho; 01 pedal duplo para acionamento dos modos monopolar e bipolar; 01 placa de retorno permanente de aço inox (adulto – 300x180mm) com respectivo cabo; 01 caneta porta-eletrodos de comando por pedal, com respectivo cabo; 01 jogo de eletrodos médicos para uso geral – contendo: 01 eletrodo ponta tipo faca reta; 01 eletrodo ponta tipo faca curva; 01 eletrodo ponta tipo agulha; 01 eletrodo ponta tipo alça; 01 eletrodo ponta tipo bola; 01 cabo MC08 para procedimentos endoscópicos.

Atenciosamente,

Daiana Clara L. Lourenço

Depto Vendas
WEM Equipamentos Eletrônicos Ltda.

Ribeirão Preto, 14 de Outubro de 2014

RUA MAL. MASCARENHAS DE MORAES, 550
PQ. IND. LAGOINHA
RIBEIRÃO PRETO - SP
BRASIL 14095-120

(55 16) 3512-4600 [T]

wem@wem.com.br
vendas@wem.com.br

WEM-GC-061/14

Para
 Gilberto Mansur
 CPF: 37.316.060.700
 E-mail: grmansur@gmail.com
 Rio de Janeiro/RJ

Vimos, através deste, propor o fornecimento do acessório conforme condições abaixo discriminadas:

Item	Qtd.	Especificação do material	Modelo Marca	R\$ Unitário	R\$ Total
<u>01</u>	01	Sistema Eletrocirurgico de Coagulador Argônio e Bisturi Elétrico	<u>ARGON2/</u> <u>SS200E</u> WEM	15.966,57	15.966,57
<u>01</u>	01	KIT de Acessórios Uso Endoscopia	<u>Acessórios</u> <u>Endoscopia</u> WEM	11.459,41	11.459,41
Valor Total: R\$ 27.425,98					

Condições:

- Validade da Proposta: 30 dias
- Prazo de entrega: 30 dias
- Condições de Pagamento: Á Vista (sujeito a análise de crédito)
- Frete: por conta do cliente.

SISTEMA ELETROCIRURGICO DE COAGULADOR ARGONIO/ARGON2 E BISTURI ELÉTRICO/SS200E especialmente desenvolvido para cirurgias endoscópicas e colonoscópicas.

Equipamento de alta frequência, com corte pulsado que promove maior controle e precisão na retirada de amostras para análise histológica, e excelente cicatrização com mínimo dano tecidual ou risco de hemorragias, benefício característico da coagulação por plasma de argônio.

Tecnologia microprocessada; equipamento leve e portátil: 9,0 kg (conjunto); com ventilação natural por convecção (sem ventilador interno que promova ventilação forçada do aparelho ou acúmulo de pó no aparelho);

RUA MAL. MASCARENHAS DE MORAIS, 550
 PQ. IND. LAGOINHA
 RIBEIRÃO PRETO - SP
 BRASIL 14095-120

(55 16) 3512-4600 [T]

wem@wem.com.br
 vendas@wem.com.br



COVIDIEN

Coagulador por plasma de argônio com display digital indicando fluxo de gás argônio – ajustável de 0 a 5 litros por minuto, com passos de 0,5 l/min; led indicador de modo de coagulação por plasma de argônio ativado; led indicador de equipamento energizado; tecla para ajuste de fluxo e tecla purgar, no painel frontal; 02 estágios de regulação de pressão com válvula de sobre-pressão saída. Permite o uso de cateteres e caneta porta-eletrodos especial para coagulação com gás. Dimensões aprox.: 7,5 x 25,0 x 25,0 cm (alt/larg/prof), 3,5 kg.

Eletrocautério com indicação digital de potência – EM WATTS para todos os modos de operação; ajuste digital de potência com precisão de 01 em 01 watt de 0-100 watts (coagulação) através de teclas blindadas no painel frontal a prova de líquidos e de fácil limpeza; indicação sonora da função acionada (tons diferenciados para corte e coagulação) com controle de volume através de teclas up/down no painel frontal; memorização (não-volátil) de um conjunto de valores de potências pré-programadas; sistema de monitoração da conexão e do contato da placa de retorno (permanente/inox ou descartável/adhesiva). Dimensões aprox.: 15,0 x 25,0 x 25,0 cm (alt/larg/prof), 3,5 kg.

Potências máximas para cada função: 200 watts para Corte, com 03 níveis de Blend e 04 níveis de E-Cut (Corte pulsado); 100 watts para coagulação; 50 watts para bipolar – valores ajustáveis de 01-01 watt em modos rápido ou preciso; funções eletrocirúrgicas acionáveis através de pedal de duplo comando, caneta comando manual duplo e cateteres.

Seleção automática de voltagem de acordo com a rede elétrica (127/220VAC).

Certificado de Boas Práticas de Fabricação, conforme determinação da RDC 59 da ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.

Empresa brasileira pioneira a adquirir o Certificado de Conformidade do Inmetro comprovando atendimento às exigências da NBRIEC 60601-2-2 (Norma Internacional de Segurança Elétrica para bisturis eletrônicos) na classificação CF e inclusive teste de interferência eletromagnética (EMC).

Todos os cabos possuem conectores isolados que não permitam conexão em saídas trocadas e que garantam - em caso de desconexão inadvertida do respectivo acessório - que o pino energizado não entre em contato direto com o paciente (proteção contra acidentes que possam causar queimaduras - conforme prescrição de segurança da Norma IEC 60601-2-2).

Acessórios: 01 carrinho de transporte com rodízios; 01 cilindro 1m³ para recarga de gás; 10 cateteres descartáveis 3,20m CA02; 01 conjunto de regulagem; 01 extensão para cateter e caneta ES10; 01 pedal duplo FS14; 01 placa de retorno permanente de aço inox com respectivo cabo; 01 cabo para procedimentos endoscópicos.

Atenciosamente,

Daiama Maria L. Lourenço

Depto Vendas
WEM Equipamentos Eletrônicos Ltda.

Ribeirão Preto, 14 de Outubro de 2014

RUA MAL. MASCARENHAS DE MORAES, 550
PQ. IND. LAGOINHA
RIBEIRÃO PRETO - SP
BRASIL 14095-120

(55 16) 3512-4600 [T]

wem@wem.com.br
vendas@wem.com.br