

Thiago Rabelo da Cunha

COMPARAÇÃO ENTRE DOIS DIFERENTES PARÂMETROS DE COAGULAÇÃO COM PLASMA DE ARGÔNIO (APC) NO TRATAMENTO DA PROCTOPATIA ACTÍNICA CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO COM CONTROLE HISTÓRICO.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof^a. Dra. Denise Peixoto
Guimarães

**Barretos, SP
2015**

Thiago Rabelo da Cunha

COMPARAÇÃO ENTRE DOIS DIFERENTES PARÂMETROS DE COAGULAÇÃO COM PLASMA DE ARGÔNIO (APC) NO TRATAMENTO DA PROCTOPATIA ACTÍNICA CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO COM CONTROLE HISTÓRICO.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof^a. Dra. Denise Peixoto
Guimarães

**Barretos, SP
2015**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Rafael de Paula Araujo CRB 8/9130
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

C972a Cunha, Thiago Rabelo da
Comparação entre dois diferentes parâmetros de coagulação com plasma de argônio (APC) no tratamento da proctopatia actínica crônica: ensaio clínico com controle histórico / Thiago Rabelo da Cunha. - Barretos, SP 2015.
67 f.: il.

Orientadora: Denise Peixoto Guimarães.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2015.

1. Proctopatia actínica. 2. Hemorragia retal. 3. Tratamento endoscópico. 4. Plasma de argônio/coagulação (APC). I. Autor. II. Guimarães, Denise Peixoto

CDD 616.994 35

FOLHA DE APROVAÇÃO

Thiago Rabelo da Cunha

Comparação entre dois diferentes parâmetros de coagulação com plasma de argônio (APC) no tratamento da proctopatia actínica crônica: ensaio clínico com controle histórico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 24/03/2015

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Erika Veruska Paiva Ortolan

Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho – FMB/UNESP

Prof. Dr. Gilberto Fava

Instituição: Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos

Prof.^a Dra. Denise Guimarães Peixoto

Orientador – Presidente da Banca

Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

*Dedico a minha amada esposa Patrícia, que
sempre esteve ao meu lado, com paciência
e amor, compreendendo a importância
deste trabalho na minha vida.*

*Ao meu pai Celso, minha mãe Sônia e meu
irmão Diego, que nunca mediram esforços
para me apoiar em todas as decisões tomadas.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Denise Peixoto Guimarães, por ter sido a responsável pelo meu interesse em pesquisa. Além disso, por todos os ensinamentos transmitidos, pela dedicação e pelo exemplo de ética que foram valiosos não apenas para a realização deste trabalho, mas também para o meu enriquecimento pessoal e profissional.

Aos membros da minha banca de acompanhamento e qualificação, Dr. Marcelo Averbach e Dr. Benedito Mauro Rossi, duas grandes referências na área de Oncologia, Coloproctologia e Colonoscopia. Ambos, com sabedoria singular, tiveram enorme importância no andamento deste estudo, pois contribuíram demasiadamente nas correções, críticas e sugestões nos três encontros que tivemos por videoconferência.

Aos amigos do Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos, Dr. Wagner Colaiacovo, pessoa que tenho um grande apreço e respeito, não somente pelo amplo conhecimento a mim transmitido, como também pela segurança que me ensinou a ter principalmente nos momentos mais difíceis e por nunca hesitar em me ajudar no que tivesse ao seu alcance. **Ao Dr. Gilberto Fava**, pessoa ímpar que tenho enorme admiração, também por tudo o que me ensinou na área médica, mas principalmente pelo exemplo de homem, de caráter e de honestidade que levarei sempre comigo. **Ao Dr. Emiliano de Carvalho Almodova**, amigo singular, grande parceiro que sempre esteve ao meu lado quer seja nos ensinamentos médicos, quer seja nas decisões da vida; companheiro que foi e continua sendo de vital importância para mim.

Às enfermeiras do Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos, Aldenir, Fabiana e Daniela assim como todas as auxiliares, técnicas de enfermagem e recepção, em especial, a Ana Paula, Claudinha, Conceição, Érica, Fernandinha, Gabriela, Mara, Marcela, Martinha, Neri, Poliana e Sirlene, pessoas que tenho um grande carinho, que entenderam a importância desse trabalho e que foram fantásticas no cuidado com os pacientes e no respeito aos protocolos estabelecidos.

Ao NAP (Núcleo de Apoio ao Pesquisador), departamento extremamente profissional e de fundamental importância para todos os pós-graduandos do Hospital de Câncer de Barretos. Em especial, agradeço a **MsC. Cleyton Zanardo Oliveira**, bioestatístico que participou intensamente do estudo com dicas, sugestões e, acima de tudo, no cálculo das diversas análises estatísticas a ele solicitadas.

À Pós-graduação nas pessoas da Silvana Rodrigues e Brenda Honda Moraes, por todo o apoio, solicitude e compreensão nesses dois anos de estudo.

Ao Hospital de Câncer de Barretos, pela oportunidade e incentivo à pesquisa. Além disso, por oferecer excelentes condições para concretização deste trabalho, tornando esse sonho possível.

Aos pacientes, que foram os elementos mais importantes dessa pesquisa. Se não fosse o entendimento e a colaboração deles para com a realização de um tratamento diferente que pudesse melhorar a enfermidade que tanto lhes incomodavam, esse estudo não teria sido realizado.

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar
uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”*

Carl Gustav Jung

ÍNDICE

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Proctopatia Actínica	1
1.1.1	Classificação	1
1.1.1.1	Proctopatia Actínica Aguda	1
1.1.1.2	Proctopatia Actínica Crônica	2
1.1.2	Diagnóstico	2
1.1.3	Tratamento	4
1.1.3.1	Coagulação com APC na proctopatia actínica crônica	6
1.1.3.1.1	Técnica e resultados	6
1.1.3.1.2	Complicações	7
1.2.	Experiência do Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos	9
2	JUSTIFICATIVAS	11
3	OBJETIVOS	12
3.1	Objetivo Geral	12
3.2	Objetivos Específicos	12
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	13
4.1	Desenho do estudo	13
4.2	População de Estudo	13

4.2.1	Grupo controle histórico	13
4.2.2	Grupo experimental	13
4.2.2.1	Cálculo do tamanho amostral	14
4.2.3	Critérios de inclusão	14
4.2.4	Critérios de exclusão	15
4.3	Variáveis estudadas	15
4.4	Método endoscópico	16
4.5	Definições	18
4.6	Seguimento	19
4.7	Desfechos	19
4.7.1	Desfechos primários	19
4.7.2	Desfechos secundários	19
4.8	Análises estatísticas	19
5	ASPECTOS ÉTICOS	21
6	RESULTADOS	22
6.1	Características basais dos grupos de pacientes	22
6.2	Características do tratamento endoscópico da proctopatia actínica crônica com APC nos grupos de pacientes	26
6.3	Impacto das características basais nas características do tratamento endoscópico dos pacientes do estudo	27
6.4	Resposta do tratamento da proctopatia actínica crônica com APC nos dois grupos de pacientes	30
6.5	Complicações do tratamento da proctopatia actínica crônica com APC nos dois grupos de pacientes	32
6.5.1	Úlceras retais durante o tratamento da proctopatia actínica crônica com APC	33
6.6	Seguimento dos pacientes com proctopatia actínica crônica tratados com APC	39

7	DISCUSSÃO	40
7.1	Homogeneidade dos grupos de comparação	41
7.2	Eficácia do tratamento da proctopatia actínica crônica com APC nos dois grupos de comparação	42
7.3	Segurança do tratamento da proctopatia actínica crônica com APC nos dois grupos de comparação	45
7.4	Diferenças nas características das úlceras retais pós tratamento com APC entre os dois grupos de comparação	45
7.5	Ausência de diferença na frequência de recidivas durante o seguimento dos dois grupos de comparação	48
7.6	Limitações do estudo e considerações finais	49
8	CONCLUSÕES	51
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
	ANEXOS	
	Anexo 1 – Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Câncer de Barretos.	56
	Anexo 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação em pesquisa.	59
	Anexo 3 - Ficha clínica da Proctopatia Actínica Crônica - Hospital de Câncer de Barretos.	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Aspecto endoscópico da proctopatia actínica crônica.	3
Figura 2 -	Graduação endoscópica da proctopatia actínica crônica segundo Zinicola et al. ⁸	4
Figura 3 -	Coagulação das telangiectasias retais através da técnica pontual (A) e da técnica “em pintura” (B – adaptado de Rotondano et al. ²⁰)	8
Figura 4 -	Comparação entre a frequência da queixa de sangramento retal (graduação de Tam), no grupo experimental, entre a primeira e a segunda sessão de APC.	30
Figura 5 -	Comparação da intensidade do sangramento retal (graduação de Chutkan), no grupo experimental, entre a primeira e a segunda sessão de APC.	31
Figura 6 -	Gráfico de boxplot mostrando a distribuição dos níveis de hemoglobina pré e pós- tratamento endoscópico com APC dos pacientes com proctopatia actínica crônica do grupo experimental (p=0,029).	32
Figura 7 -	Avaliação da porcentagem de persistência da úlcera retal, em meses, no grupo controle histórico (GCH) e no grupo experimental (GE).	34
Figura 8 -	Características das úlceras retais pós-APC no GE (A e B) e GCH (C e D).	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resultados de diversos estudos com APC no tratamento da proctopatia actínica crônica (adaptado de Rustagi et al ²).	10
Tabela 2 -	Tamanho de amostra para cada grupo (grupos Controle Histórico e Experimental) para 0,05 de significância e variando o poder do teste e a diferença relevante.	14
Tabela 3 -	Gradações clínicas do sangramento retal.	16
Tabela 4 -	Perfil demográfico e clínico dos pacientes com proctopatia actínica crônica.	22
Tabela 5 -	Gradação de Zinicola, tratamento clínico prévio e gradações clínicas do sangramento retal em pacientes com proctopatia actínica crônica, no diagnóstico.	23
Tabela 6 -	Tempos entre o fim da Radioterapia (RT) ao diagnóstico da proctopatia actínica crônica e ao início do sangramento retal para o grupo controle histórico (GCH) e grupo experimental (GE).	24
Tabela 7 -	Associação entre a gradação clínica da frequência do sangramento retal e as demais características basais no grupo experimental.	25
Tabela 8 -	Associação entre a gradação clínica de intensidade do sangramento retal e as demais características basais no grupo experimental.	26

Tabela 9 -	Características do tratamento endoscópico da proctopatia actínica crônica com APC no grupo controle histórico (GCH) e grupo experimental (GE).	27
Tabela 10 -	Associação entre as características basais e o número de sessões de APC do Grupo Controle Histórico (GCH) e Grupo Experimental (GE) para o tratamento da proctopatia actínica crônica.	28
Tabela 11 -	Associação entre características basais e o tempo de tratamento (em dias) da proctopatia actínica crônica no Grupo Controle Histórico (GCH) e Grupo Experimental (GE).	29
Tabela 12 -	Características das úlceras retais do tratamento da proctopatia actínica crônica com APC nos grupos de pacientes.	35
Tabela 13 -	Associação entre as características basais com a profundidade das úlceras retais durante o tratamento com APC, no Grupo Controle Histórico (GCH) e Grupo Experimental (GE).	37
Tabela 14 -	Associação entre as características basais com o tamanho das úlceras retais durante o tratamento com APC, no Grupo Controle Histórico (GCH) e Grupo Experimental (GE).	38
Tabela 15 -	Associação entre as características das úlceras retais durante o tratamento com APC e o tempo de tratamento da proctopatia actínica crônica com APC no Grupo Controle Histórico (GCH) e Grupo Experimental (GE).	39

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês: <i>Deoxyribonucleic acid</i>)
KTP	(do inglês: potassium-titanyl-phosphate)
Nd:YAG	(do inglês: Neodymium: yttrium-aluminium-garnet)
APC	Coagulação com plasma de argônio (do inglês: Argon Plasma Coagulation)
L	litro
Min	minuto
W	watts
AAS	Ácido acetilsalicílico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Vs	versus
cm	centímetro
mm	milímetro
mg	miligrama
hs	horas
ml	mililitros
g	grama
HCB	Hospital de Câncer de Barretos
dL	Decilitro
Hb	Hemoglobina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Id	Identificador
NA	Não avaliado
GCH	Grupo Controle Histórico
GE	Grupo Experimental
RT	Radioterapia
X	Versus
DP	Desvio Padrão
n°	Número
tto	Tratamento

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$<$	menor
$>$	maior
\leq	menor ou igual
\geq	maior ou igual
α	alfa

RESUMO

Cunha TR. Comparação entre dois diferentes parâmetros de coagulação com plasma de argônio (APC) no tratamento da proctopatia actínica crônica: ensaio clínico com controle histórico. **Dissertação (Mestrado)**. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2015.

Introdução: A proctopatia actínica crônica é uma complicação que ocorre em 5 a 20% dos pacientes submetidos à radioterapia pélvica e tem o sangramento retal como sintoma mais comum. O APC é atualmente uma das principais opções terapêuticas, porém ainda não existe consenso quanto as configurações de potência elétrica e taxa de fluxo de gás argônio.

Objetivos: Comparar os resultados do tratamento da proctopatia actínica crônica com dois diferentes parâmetros de APC. **Casuística:** Entre Maio de 2010 e Abril de 2014, 74 pacientes com queixa de sangramento retal por proctopatia actínica crônica foram tratados com APC no Hospital de Câncer de Barretos. **Métodos:** Estudo clínico comparativo com controle histórico. O APC foi aplicado prospectivamente em um grupo de 41 pacientes (Grupo experimental - GE) com potência de 40W e 1,2L/min de fluxo e comparado com um grupo controle retrospectivo (GC) onde foram incluídos 33 pacientes que receberam tratamento com APC na potência de 40-50W e fluxo de 2,0-2,5L/min. A proctopatia actínica crônica foi graduada endoscopicamente, em ambos os grupos, de acordo com Zinicola e clinicamente, somente no GE, segundo as escalas de Chutkan e Tam. As Características basais (CB) (idade, tabagismo, diabetes mellitus, uso de AAS, graduações clínicas e endoscópica), de tratamento endoscópico (número de sessões (NS) e tempo de tratamento (TT)), além da resposta e complicações ao tratamento foram comparados entre os grupos do estudo. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que tange as CB. A idade média foi de 68,3 anos no GE e 71,3 anos no GC ($p=0,092$). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (GE=85,4%; GC=90,9%, $p=0,318$), apresentava neoplasia de próstata (GE=85,4%; GC=90,9%, $p=0,846$), grau B de Zinicola (GE=53,7%; GC=39,4%, $p=0,425$), grau 2 de Chutkan (GE=65,8%) e grau 1 de Tam (GE=58,5%). O sucesso clínico foi alcançado em 100% dos pacientes. Após a primeira sessão de APC, 70,7% e 75,6% dos pacientes do GE apresentaram alguma melhora do sangramento retal segundo as graduações de Chutkan e Tam, respectivamente. O número médio de sessões de APC foi semelhante entre os grupos (GE=2,6 e GC=3,1; $p=0,093$) mas o TT foi maior no GC (média de 136 dias) do que no GE

(média de 72 dias) ($p < 0,001$). Como complicações, a estenose retal ocorreu em um caso (3%) no grupo GC e em nenhum do GE. As úlceras retais foram frequentes em ambos os grupos (100% no GC e 95,1% no GE), porém foram maiores ($p < 0,001$), mais profundas ($p < 0,001$) e persistiram por mais tempo ($p = 0,006$) no GC do que no GE. O tamanho e a profundidade das úlceras retais associaram positivamente com o TT no GC ($p < 0,010$ e $p = 0,041$, respectivamente). **Conclusão:** O APC foi um método eficaz no tratamento da proctopatia actínica crônica independentemente dos parâmetros utilizados. Úlceras retais foram frequentes como consequência do tratamento endoscópico com APC. A utilização de parâmetros maiores de APC resultou, neste estudo, em úlceras retais maiores, mais profundas e mais persistentes, assim como em maior TT, quando comparado com a de parâmetros menores.

PALAVRAS-CHAVE: Proctopatia Actínica Crônica; Sangramento Retal; Tratamento Endoscópico; Coagulação com Plasma de Argônio (APC).

ABSTRACT

Cunha TR. comparison between two different parameters of argon plasma coagulation (APC) in the treatment of chronic radiation proctitis: historical control trial. **Dissertation (Master's degree)**. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2015.

Background: Chronic radiation proctitis (CRP) occurs in 5-20% of patients undergoing pelvic radiotherapy. Rectal bleeding is the most common symptom. Currently, argon plasma coagulation (APC) is one of the main therapeutic options for this condition. Yet, the ideal APC settings (power and gas flow rate) are not consensual. **Aim:** To compare the CRP treatment results with two different APC settings. **Population and Methods:** Clinical comparative study that included a prospective cohort (experimental group - EG) and historical control (CG). A total of 74 patients with rectal bleeding due to CRP were treated with APC between May 2010 and April 2014 at Barretos Cancer Hospital, Brazil. EG consisted of 41 patients where APC was applied with a power of 40W and 1.2 L/min gas flow rate. CG consisted of 33 patients treated with APC at 40-50W current and 2.0 to 2,5L/min gas flow rate. At enrollment, CRP was endoscopically graded in all patients according to Zinicola scale. Symptoms were assessed before and after APC treatment in EG by using the Chutkan and Tam bleeding scores. The baseline characteristics (CB) (age, smoking, diabetes mellitus, use of AAS, clinical and endoscopic scores), endoscopic treatment characteristics (number of sessions (NS) and treatment time (TT)), and the response to treatment and complications were compared between the study groups. Primary endpoint was absence of bleeding (clinical success). **Results:** Regarding CB, there was no significant differences between EG and CG. The mean age was 68.3 years in GE and 71.3 years in the CG ($p=0.092$). Most patients were male (EG=85.4%; CG=90.9%, $p=0.318$), had prostate cancer (EG=85.4%; CG=90.9%, $p=0.846$), grade B Zinicola (EG = 53.7%; CG = 39.4%, $p = 0.425$), grade 2 Chutkan (EG = 65.8%) and grade 1 Tam (EG = 58.5%). Both groups achieved clinical success in 100% of cases. After the first APC session, 70.7% and 75.6% of EG patients had reduction in rectal bleeding according to the Chutkan and Tam scores, respectively. The mean NS required were similar between groups (EG = 2.6 and GC = 3.1; $p = 0.093$) but the mean TT was higher in CG (136 days) than in the EG (72 days) ($p < 0.001$). Rectal stenosis occurred in one case (3%) in

the CG and in none of EG. Rectal ulcers were common in both groups (100% in the CG and 95.1% in EG), but were larger (>10mm) and deeper in the CG than in EG ($p<0.001$). The size and the depth of rectal ulcers significantly correlated with longer TT in CG ($p<0.010$ and $p=0.041$, respectively). Additionally, rectal ulcers persisted longer in CG than EG ($p=0.006$).

Conclusion: The APC was an effective method for CRP treatment regardless of settings. Rectal ulcers were a frequent complication of endoscopic treatment with APC. However, the use of APC with 40-50W current and 2.5 L/min gas flow rate resulted in deeper, larger and more persistent rectal ulcers, as well as TT higher as compared with smaller parameters.

KEYWORDS: Chronic Radiation Proctitis; Rectal Bleeding; Endoscopic Treatment; Argon Plasma Coagulation (APC).

1 INTRODUÇÃO

A radiação causa morte celular secundária ao dano no DNA, proteínas e lipídios principalmente nas células neoplásicas que se encontram em proliferação, representando assim uma importante modalidade de tratamento oncológico. ¹

Dessa forma, é uma ferramenta importante no tratamento das neoplasias malignas da pelve e pode ser administrada como terapia adjuvante, neoadjuvante ou exclusiva. Inicialmente, a radioterapia não era bem aceita principalmente no câncer retal, pela pouca resposta devido à resistência deste à radiação. Apenas mais tarde, foi demonstrado que altas doses eram necessárias para vencer esta resistência e, conseqüentemente, obter uma resposta adequada. No entanto, estas altas doses de radiação resultam em efeitos adversos para os órgãos que estão no campo de radiação e em torno do mesmo. Neste contexto, atualmente, a complicação mais frequente da radioterapia é a proctopatia actínica. ¹

1.1 Proctopatia actínica

A proctopatia actínica ocorre em 5% a 20% dos pacientes submetidos à radioterapia pélvica para o câncer de próstata, reto, bexiga, colo do útero, útero e testículos. ² A incidência varia com a dose e o método de radioterapia empregados, bem como com os fatores inerentes ao paciente, como tabagismo, diabetes mellitus, uso de medicamentos, doença vascular periférica e doença inflamatória intestinal. ^{1,3}

1.1.1 Classificação

A proctopatia actínica pode ocorrer de forma aguda ou crônica dependendo do intervalo de tempo entre o início da radioterapia e o início dos sinais e sintomas. ⁴

1.1.1.1 Aguda

A retite aguda ocorre no período de até três meses do início da radioterapia e é caracterizada por um processo inflamatório envolvendo apenas a mucosa. ¹ Os sintomas incluem náusea, dor retal, diarreia, cólicas, tenesmo, urgências evacuatórias e descarga de muco. Em até 20% dos pacientes, é necessária a interrupção do tratamento devido ao sangramento. ¹ Macroscopicamente, a mucosa retal apresenta-se edemaciada e hiperemiada podendo ainda exibir úlceras. Microscopicamente, há uma perda ou distorção

da arquitetura do epitélio intestinal com edema, hiperemia e ulceração. Biópsias da mucosa retal geralmente não são recomendadas pelo risco aumentado de sangramento e formação de fístula. A retite aguda não aumenta o risco de retite crônica e geralmente é autolimitada com a descontinuação da radioterapia. ¹

1.1.1.2 Crônica

A proctopatia actínica crônica pode começar ainda durante a fase aguda, mas os sintomas não são aparentes até meses ou anos após a interrupção do tratamento (média de 8-12 meses após o término da radioterapia). ¹ A fisiopatologia da proctopatia actínica crônica ainda não é totalmente esclarecida, mas sabe-se que, diferentemente da fase aguda, existe um comprometimento do fornecimento de sangue para a parede retal resultando em isquemia e fibrose. ⁵

Os sintomas incluem aqueles da retite aguda (dor retal, diarreia, tenesmo, náuseas, cólicas, urgências evacuatórias, descarga de muco) além de sangramento e sintomas associados à obstrução intestinal, perfuração e fístula. ^{4, 6} Sangramento retal é o principal sintoma da proctopatia actínica crônica. É geralmente moderado e se resolve espontaneamente em muitos casos. Contudo, pode persistir e evoluir para sangramento crônico e anemia por deficiência de ferro, exigindo transfusões de sangue e interferindo de forma negativa na qualidade de vida do paciente. ⁴

Macroscopicamente o reto é pálido com telangiectasias, podendo ter estenoses, ulcerações, fístulas, e sangramento abundante. Microscopicamente, existem disfunção endotelial, lesão microvascular com fibrose da camada íntima e trombo de fibrina das pequenas artérias e arteríolas, levando a isquemia, fibrose e desenvolvimento de lesões neovasculares. ⁴

1.1.2 Diagnóstico

A proctopatia actínica deve ser suspeitada clinicamente em qualquer paciente que tenha sido exposto à radiação pélvica e apresenta-se com os sintomas mencionados acima. As fístulas (retovaginal, retouretral e retovesical) causam sintomas tardios e geralmente são precedidas por outros sintomas.

O diagnóstico é feito pela colonoscopia ou retossigmoidoscopia e os diagnósticos diferenciais incluem doença infecciosa e doença inflamatória intestinal.

O aspecto endoscópico da proctopatia actínica crônica é caracterizado pela presença de múltiplas telangiectasias na mucosa retal associado com uma mucosa pálida e friável, com sangramento espontâneo ou ao toque do endoscópio (Figura 1). Raramente, encontram-se estenoses e ulcerações⁷. Biópsias endoscópicas geralmente são inconclusivas.

1



Figura 1 – Aspecto endoscópico da proctopatia actínica crônica.

Zinicola et al⁸ sugeriram uma graduação endoscópica da proctopatia actínica crônica, utilizando-se três parâmetros independentes: extensão do comprometimento retal pelas telangiectasias, porcentagem da circunferência retal comprometida pelas mesmas, assim como, a presença de sangramento.⁸ A somatória dos pontos referentes a cada um dos parâmetros define a retite em grau A ou leve (2 pontos), grau B ou moderada (3 pontos) e grau C ou intensa (4-5 pontos) (Figura 2).⁸ Essa graduação vem sendo usada por outros autores.^{9,10}

GRADUAÇÃO ENDOSCÓPICA DE ZINICOLA

Extensão do comprometimento retal por telangiectasias:

- Até 10 cm da borda anal: 1 ponto
- Mais de 10 cm da borda anal: 2 pontos

Porcentagem da circunferência retal comprometida por telangiectasias:

- Menos de 50%: 1 ponto
- Mais de 50%: 2 pontos

Sangramento retal:

- Ausência: 0 ponto
- Presença: 1 ponto



Grau A ou Leve = 2 pontos

Grau B ou Moderada = 3 pontos

Grau C ou Intensa = 4 ou 5 pontos

Figura 2 - Graduação endoscópica da proctopatia actínica crônica segundo Zinicola et al.⁸

1.1.3 Tratamento

A proctopatia actínica aguda geralmente é autolimitada, porém em até 20% dos pacientes submetidos à radioterapia será necessária a interrupção do tratamento para melhora dos sintomas. O tratamento clínico de suporte inclui hidratação, antidiarreicos e enemas com esteróides ou 5-aminossalicilatos. Vale ressaltar que a descontinuidade da terapia radioterápica é o tratamento definitivo e intervenções cirúrgicas são raras.¹

Existe uma grande variabilidade e opções de tratamento da proctopatia actínica crônica. Entretanto, os estudos ainda são limitados, geralmente de relato de casos de um único centro e poucos são os de comparação entre métodos. Por isso, a opção de tratamento é definida pela disponibilidade e experiência local para cada método. ² Os métodos variam desde o tratamento clínico com anti-inflamatórios, sucralfato, ácidos graxos de cadeia curta, oxigênio hiperbárico e antioxidantes geralmente com resposta insatisfatória até aqueles invasivos como os tratamentos endoscópicos e cirúrgicos.

O tratamento cirúrgico apesar de no passado ter sido um método valioso, notadamente nas proctopatias actínicas intensas ¹¹, hoje em dia, geralmente é a última opção terapêutica devido à elevada morbimortalidade. Quando requerido, destina-se às complicações como fístulas, estenoses, sangramento não controlado e perfurações. ^{1, 2}

O objetivo do tratamento endoscópico é controlar o sangramento retal reduzindo a necessidade de reposição de ferro, transfusões de sangue e internações hospitalares, proporcionando dessa forma, uma melhor qualidade de vida ao paciente. ²

Diversas modalidades de tratamento endoscópico já foram relatadas. A terapia endoscópica com formalina é eficaz em até 48% dos pacientes com proctopatia actínica crônica. ¹² Apesar da ausência de estudos prospectivos, o formol é considerado uma forma segura e eficaz para tratar a proctopatia actínica crônica com sangramento significativo. No entanto, altas taxas de complicações foram relatadas, incluindo dor retal, incontinência fecal, diarréia, colite, estenoses anais e retais, úlceras retais e perfuração retal. ¹² Além disso, a técnica de aplicação, a concentração de formalina e as taxas de sucesso relatadas em diferentes estudos foram altamente variáveis.

Terapia endoscópica usando modalidades como o *heaterprobe*, *Nd:YAG laser*, *KTP laser* e eletrocoagulação bipolar têm sido descritas com algum benefício, porém com elevada taxa de complicações. ² As desvantagens da terapia a laser incluem elevado custo e a incapacidade para controlar a profundidade da coagulação, o que pode aumentar o risco de perfuração. Lenz et al ¹³, em estudo comparativo entre o uso do APC e a eletrocoagulação bipolar, verificou que ambos métodos são eficazes na melhora dos sintomas da proctopatia actínica crônica, porém, a segunda modalidade apresentou taxas de complicações significativamente maiores. ¹³

Dentre as terapias endoscópicas de ablação, o *heaterprobe* e o APC são os métodos preferidos por serem mais seguros, porém este último leva vantagem por ser uma técnica sem contato com o tecido.²

O tratamento endoscópico com plasma de argônio (APC) é de baixo custo, fácil aplicabilidade e transporte, seguro e eficaz no tratamento do sangramento retal em pacientes com proctopatia actínica crônica. Atualmente o APC é a modalidade endoscópica preferida. Os casos refratários ao tratamento devem ser encaminhados para centros que realizam novas terapias endoscópicas, como a radiofrequência e a crioablação. Essas últimas podem se tornar padrão-ouro no futuro, especialmente para as lesões mais extensas.²

1.1.3.1 Coagulação com APC na proctopatia actínica crônica

1.1.3.1.1 Técnica e resultados

No APC utiliza-se o gás argônio ionizado em corrente elétrica de alta frequência para a coagulação do tecido. O tratamento é caracterizado pela coagulação sem contato com a mucosa atingindo uma profundidade de 0,5 a 3 mm.²

O primeiro relato do uso do APC na proctopatia actínica crônica foi em 1997 por Chutkan et al¹⁴ que demonstraram que o APC é um método seguro e eficaz. Posteriormente a este, diversos outros estudos vêm comprovando a eficácia do APC no tratamento da proctopatia actínica crônica com taxas de sucesso que variam de 79% a 100% (Tabela 1).

A maioria dos estudos demonstrou benefício da utilização do APC na proctopatia actínica crônica (Tabela 1). O APC controla o sangramento retal leve e moderado em 80%-90% dos casos e melhora os sintomas de urgência, diarreia e tenesmo em 60%-75% dos casos. No entanto, o APC tem limitações especialmente na proctopatia actínica intensa. As lesões mais difusas, geralmente necessitam de repetidas aplicações por sessão e múltiplas sessões de tratamento, variando de uma a cinco sessões.²

O número médio de sessões de APC por paciente varia de 1,3 a 3,7 sessões.^{3, 8, 13, 15-22} O intervalo médio entre sessões geralmente varia entre 4 e 8 semanas.^{20, 23} O seguimento dos pacientes tem variado de 1-48 meses, com uma média de 3-31 meses nos diferentes estudos (média geral de 15 meses) (Tabela 1).

Os pacientes que fazem uso de anticoagulantes ou aspirina demonstram maior recorrência dos sintomas. ⁹ Kaassis et al ¹⁵ demonstraram que os pacientes que estavam recebendo terapia anticoagulante necessitaram de mais sessões de APC, mas com resposta clínica equivalente àqueles que não estavam em anticoagulação. ¹⁵

1.1.3.1.2 Complicações

As complicações do uso do APC na proctopatia actínica crônica inclui dor retal / anal, tenesmo, perfuração do cólon, úlceras retais, explosão do cólon e estenoses.

A explosão do cólon tem sido relatada em 1,8% a 11,1% com ou sem perfuração, ocorrendo quando o intestino não foi adequadamente preparado. ²

Úlceras retais são comuns no tratamento com APC e se desenvolvem durante o tratamento com APC em decorrência da lesão térmica em um tecido que já é comprometido e pobre em vascularização, portanto, mais frágil e com cicatrização prejudicada. Úlceras profundas podem resultar da técnica “em pintura” da parede retal. Sendo assim, são recomendados breves pulsos de APC direcionados pontualmente às telangiectasias ²⁴ (Figura 3). Ravizza et al ¹⁹ relataram úlceras retais assintomáticas em 14 (52%) de 27 pacientes, mas a frequência descrita de um modo geral varia entre 3% a 16% em outros estudos. ¹⁹ Estes dados podem estar subestimados, visto que em muitos estudos não é feito um controle endoscópico após a última sessão de tratamento. Apesar da maioria dos casos ser assintomática, as úlceras podem significar prolongamento do tratamento, sangramento retal e evoluir para estenoses.

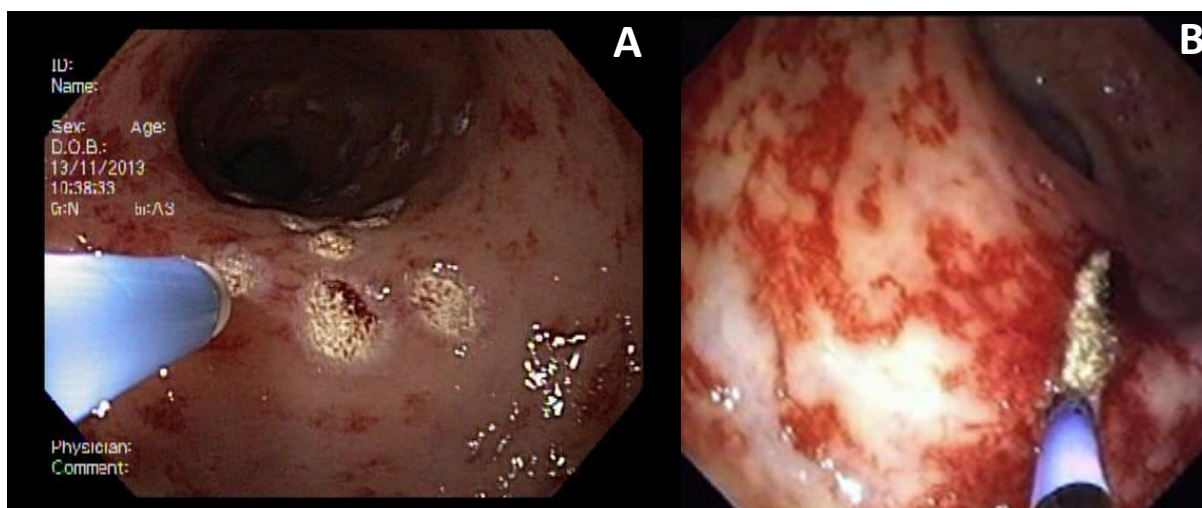


Figura 3 – Coagulação das telangiectasias retais através da técnica pontual (A) e da técnica “em pintura” (B – adaptado de Rotondano et al. ²⁰)

Utilizando potência de até 80W e fluxo de até 2,0 L/min, Canard et al ²¹ relataram um sucesso de 87% com uma morbidade de 47%, com dor pós-tratamento em 20% dos casos e complicações graves em 10%, incluindo hemorragia intensa, necrose extensa da parte inferior do reto e perfuração. ²¹ Por outro lado, Villavincencio et al ¹⁷ utilizando até 2,0 L/min de fluxo e até 50W de potência, demonstraram uma incidência de complicações de 19% com um sucesso clínico de 95%. ¹⁷ Com parâmetros ainda mais baixos, fluxo até 1,2 L/min e potência de 40W, Rotondano et al ²⁰ obtiveram resposta em 100% dos pacientes e complicações em 8,3% dos pacientes. ²⁰

As taxas de complicações relatadas com APC têm sido variáveis entre os diferentes estudos (Tabela 1) e parecem estar relacionadas às variações no fluxo do gás argônio, à potência elétrica utilizada, ao método de aplicação, ao intervalo entre as sessões e ao número de sessões em cada estudo. Entretanto, são raros os estudos publicados na literatura internacional que comparam o APC utilizando diferentes parâmetros de fluxo de gás argônio e potência elétrica. O uso de fluxos de gás e potências elétricas mais elevadas estão relacionados com maiores taxas de complicações, como mostrado na Tabela 1.

Neste contexto, torna-se importante a determinação dos parâmetros mais adequados para a coagulação eficaz com uma menor taxa de complicações. Recentemente, Sato et al ¹⁰ realizaram em um experimento animal usando mucosa retal suína ex-vivo e demonstraram que os parâmetros ideais para tratamento das telangiectasias com APC sem comprometer a

camada muscular eram de 40W de potência com um fluxo de gás argônio de 1,2 L/min por um período de 2 segundos. ¹⁰ No mesmo estudo, estes parâmetros foram usados em um estudo clínico para determinar eficácia e segurança dos mesmos no tratamento da proctopatia actínica crônica com APC. Foi demonstrado em 65 pacientes que utilizando estes parâmetros o sucesso clínico foi de 98,5% com recorrência em 4 pacientes associado a baixas taxas de complicações, as quais restringiram-se apenas a 1 paciente com úlcera retal.

10

1.2 Experiência do departamento de endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos

O Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos, entre Maio de 2010 e Maio de 2012, atendeu 39 pacientes com proctopatia actínica crônica para tratamento com APC, utilizando os parâmetros de potência elétrica de 40-50W e fluxos de gás argônio de 2,0-2,5L/min. Dentre estes, 33 (84,6%) apresentaram complicações (úlceras retais e estenose) durante o tratamento. Alguns pacientes evoluíram com úlcera extensa e sangramento de suas bordas, sendo necessária a interrupção temporária do tratamento com APC, prolongando o tempo de seguimento endoscópico destes pacientes.

Tabela 1 - Resultados de diversos estudos com APC no tratamento da proctopatia actínica crônica (adaptado de Rustagi et al ²).

Estudo	População de Estudo	n	Tipo de estudo	Idade (anos)	Parâmetros	Nº de sessões por paciente	Taxa de resposta	Seguimento (média/mediana) (meses)	Complicações/ efeitos adversos
Sato <i>et al</i> , 2011	japonesa	65	prospectivo	mediana 72 (35-83)	1,2 L/min 40 W	mediana 2 (1-5)	98,5%	média 34,6 (3,6 - 121,1)	1-úlcera retal; 8-dor retal
Swan <i>et al</i> , 2010	australiana	50	prospectivo	média 72,1 (51-87)	1,4-2 L/min, 50 W	média 1,36 (1-3)	98,0%	média 20,6 (6-48)	13-dor; 4-muco retal; 1-incontinência; 1-febre; 1-sangramento; 1-estenose retal
Tam <i>et al</i> , 2009	australiana	15	retrospectivo	nr	2 L/ min 60 W	nr	100,0%	nr	2-estenoses
Correa <i>et al</i> , 2009	brasileira	46	retrospectivo	média 68 (40-86)	1,5-2,5 L/min 60 W	média 1,87	81,0%	nr	1-sangramento maciço
Karamanolis <i>et al</i> , 2009	grega	56	prospectivo	média 68,4 (45-86)	2,0 L/min 40 W	média 2 (1-8)	89,0%	média 17,9 (12-33)	1/56 explosão do cólon sem perfuração
Latorre <i>et al</i> , 2008	espanhola	38	prospectivo	média 70,9 ± 7,38	1,4-1,8 L/min, 50-60w	média 3,6 ± 2,7	86,8%	média 28,5 ± 3,9	dor retal
Dees <i>et al</i> , 2006	holandesa	48	nr	73,6	2 L/min, 50 W	mediana - 3	98,0%	nr	1/47- sangramento de úlcera retal
Ben-Soussan <i>et al</i> , 2004	francesa	27	prospectivo	média 73,1 (53-86)	0,8-1,0 L/min, 40-50 W	média 2,66 (1-7)	92,0%	média 16,6 (7-34)	3- dor anal/retal; 2-sintoma vaso-vagal; 2-explosão do cólon
Sebastian <i>et al</i> , 2004	irlandesa	25	prospectivo	mediana 69 (53-77)	1,5 L/min, 30 W (25-40 W)	mediana 1 (1-4)	81,0%	mediana 14	1-dor retal
Ravizza <i>et al</i> , 2003	italiana	27	prospectivo	média 72 (62-83)	3 L/min 60 W (n = 17) 2 L/min e 40 W (n = 10)	média 2 (1-5)	85,0%	média 11,5 (1-24)	1-dor anal/retal; 1-febre; 14/27 (52%) úlceras retais
Rotondano <i>et al</i> , 2003	italiana	24	prospectivo	média 69,2 (22-81)	0,8-1,2 L/min, 40 W	mediana 2,5 (1-6)	100,0%	mediana 41 (24-60)	1-dor anal; 1- fístula reto-vaginal
Zinicola <i>et al</i> , 2003	inglesa	14	retrospectivo	média 68 (30-80)	2 L/min, 65 W	média 2 (1-4)	85,7%	média 19 (5-41)	1-estenose
Canard <i>et al</i> , 2003	francesa	30	nr	70,7 (58-85)	0,8-2 L/min, 30-80 W	média 2,3 (1-5)	87,0%	média 20 (3-35)	1-sangramento grave; 1-necrose extensa; 1-perfuração 2-estenoses; 3-microrretite
Venkatesh <i>et al</i> , 2002	americana	40	nr	nr (64-83)	1-1,5 L/min, 40-60 W	nr	97,5%	nr (3-30)	1-retenção urinária; 2-febre
Villavicencio <i>et al</i> , 2002	americana	21	retrospectivo	mediana 72,6 (58-86)	1,2-2,0 L/min, 45-50 W	mediana 1,7 (1-4)	95,0%	mediana 10,5 (1-29)	3-dor retal; 3-tenesmo
Fantin <i>et al</i> ., 1999	suiça	7	retrospectivo	mediana 73 (69-89)	3 L/ min 60 W	mediana 2 (2-4)	nr	mediana 24 (18-24)	sem complicações

Fonte: Sato et al ¹⁰, Swan et al ³, Tam et al ²⁵, Correa et al ²², Karamanolis et al ⁹, Latorre et al ⁴², Dees et al ¹⁸, Ben-Soussan et al ²⁴, Sebastian et al ³⁴, Ravizza et al ¹⁹, Rotondano et al ²⁰, Zinicola et al ⁸, Canard et al ²¹, Venkatesh et al ⁵³, Villavicencio et al ¹⁷ e Fantin et al ³⁰.

2 JUSTIFICATIVAS

2.1 Elevada frequência de complicações, especificamente as úlceras retais, pós-tratamento da proctopatia actínia crônica com APC utilizando fluxo de gás argônio de 2,0-2,5L/min e 40-50W de potência elétrica no Hospital de Câncer de Barretos.

2.2 Necessidade de determinar parâmetros do APC com eficácia elevada, mas com menor taxa de complicações.

2.3 Escassez de estudos comparando diferentes parâmetros do APC no tratamento da proctopatia actínica crônica.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Comparar a efetividade e as complicações do tratamento da proctopatia actínica crônica entre dois diferentes parâmetros de APC.

3.2 Específicos

3.2.1 Avaliar a resposta, as características do tratamento (número de sessões de APC e tempo de tratamento) e as complicações do APC com parâmetros de 1,2L/min e 40W.

3.2.2 Avaliar a resposta, as características do tratamento (número de sessões de APC e tempo de tratamento) e as complicações do APC com parâmetros de 2,0-2,5L/min e 40-50W.

3.2.3 Comparar os resultados entre os parâmetros dos objetivos anteriores.

3.2.4 Associar algumas características basais dos pacientes (idade, graduação de Zinicola, tabagismo, diabetes mellitus e uso de AAS) com algumas características das úlceras retais (tamanho e profundidade), número de sessões de APC, tempo de tratamento e graduações clínicas (Tam e Chutkan), em cada grupo de estudo.

3.2.5 Associar as características das úlceras retais com o tempo de tratamento em cada grupo de estudo.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Tipo de estudo: Ensaio clínico com controle histórico.

Estudo clínico, experimental, onde foram avaliadas as taxas de complicações e de sucesso clínico ao tratamento com APC com fluxo de 1,2L/min de gás argônio e 40W de potência elétrica em pacientes com proctopatia actínica crônica incluídos prospectivamente no estudo, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo 1).

Os achados deste estudo experimental foram comparados com os resultados do tratamento com APC com fluxo de gás argônio de 2,0-2,5L/min e 40-50W de potência elétrica de pacientes com proctopatia actínica crônica incluídos retrospectivamente (grupo controle histórico).

4.2 População de Estudo

4.2.1 Grupo controle histórico:

Trinta e nove pacientes com sangramento retal por proctopatia actínica crônica submetidos ao tratamento com APC (2,0-2,5L/min e 40-50W) entre Maio de 2010 até Maio de 2012 foram incluídos de forma retrospectiva através da busca ativa nos arquivos do Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos. Foi realizada a revisão dos prontuários desses pacientes.

4.2.2 Grupo experimental:

Quarenta e três pacientes com sangramento retal por proctopatia actínica crônica submetidos ao tratamento com APC (1,2L/min e 40W) entre Janeiro de 2013 e Abril de 2014 no Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos, foram incluídos prospectivamente. Os prontuários desses pacientes também foram revisados para a obtenção de algumas das variáveis estudadas.

4.2.2.1 Cálculo do tamanho amostral

No período de Maio de 2010 a Maio 2012 ocorreram 39 casos de proctopatia actínia crônica no Serviço de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos. Destes pacientes, 33 foram diagnosticados com úlcera retal decorrente do tratamento endoscópico com APC. Neste período, utilizava-se APC com potência elétrica de 40-50W e um fluxo de gás argônio de 2,0-2,5L/min no tratamento endoscópico.

Segundo Sato et al, ¹⁰ o tratamento da proctopatia actínia crônica com APC com parâmetros de 40W de potência elétrica e fluxo de gás argônio de 1,2L/min resultou em apenas 1 caso de úlcera retal dentre 65 pacientes.

Considerando as informações descritas acima, foi calculado o tamanho amostral necessário para a comparação entre os tratamentos (Grupo Controle Histórico - 40-50W e 2-2,5L/min; Grupo Experimental - 40W e 1,2L/min), considerando 0,05 de significância, variando o poder de teste (0,9 e 0,8) e a diferença relevante (de 5% a 25%). Os tamanhos amostrais para cada grupo estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Tamanho de amostra para cada grupo (grupos Controle Histórico e Experimental) para 0,05 de significância e variando o poder do teste e a diferença relevante.

Poder	Tamanho amostral para cada grupo (sig. 0,05)						
	80% vs 75%	80% vs 70%	80% vs 65%	80% vs 60%	80% vs 55%	80% vs 50%	80% vs 45%
0,90	1460	389	181	105	69	48	35
0,80	1099	293	137	79	52	36	27

Assim optou-se por uma diferença 80% vs 45%, totalizando 39 pessoas no grupo controle histórico e 35 pessoas no grupo experimental.

4.2.3 Critérios de inclusão

Diagnóstico endoscópico de proctopatia actínia crônica através de colonoscopia completa realizada em pacientes com queixa de sangramento retal que foram encaminhados ao Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos para tratamento com APC.

4.2.4 Critérios de exclusão

Outras causas de sangramento retal além da proctopatia actínica crônica, diagnosticadas através de colonoscopia completa, como câncer colorretal, doença inflamatória intestinal e pólipos colônicos maiores que 1,0 cm. Além disso, o uso de anticoagulantes orais e a realização de tratamento endoscópico prévio para a proctopatia actínica crônica.

4.3 Variáveis estudadas

Foram coletadas as seguintes variáveis para ambos os grupos: sexo, idade, neoplasia primária, antecedentes pessoais (diabetes mellitus, tabagismo, uso de AAS, doença inflamatória intestinal) tempo de radioterapia (data de início e término), sinais e sintomas da proctopatia actínica crônica (data de início), tratamento clínico da proctopatia actínica crônica, graduação endoscópica de Zinicola et al ⁸ (Figura 2), número de sessões de APC, intervalo de tempo entre as sessões e entre os exames, tempo de tratamento, sucesso clínico, complicações, características das úlceras retais (tamanho e profundidade), tempo médio de aparecimento das úlceras retais, persistência das úlceras retais, recidiva do sangramento retal (data e tratamento) e *follow-up*.

As seguintes variáveis foram coletadas apenas no grupo experimental: taxas de hemoglobina, graduação clínica da frequência do sangramento retal segundo Chutkan et al ¹⁴, graduação clínica da intensidade do sangramento retal segundo Tam et al ¹⁰ (Tabela 3). No grupo controle a coleta destas variáveis não foi possível devido ao caráter retrospectivo e ausência destes dados nos prontuários.

Vale ressaltar que todas as variáveis foram coletadas através do preenchimento de uma ficha clínica (anexo 3) e armazenadas em um banco de dados para análises estatísticas.

Tabela 3 - Graduações clínicas do sangramento retal.

Grau	Chutkan et al. ¹⁴	Tam et al. ²⁵
0	ausência de sangramento	sem queixa
1	sangramento no papel	sangramento intermitente
2	sangue vivo no vaso sanitário	sangramento diário leve
3	sangramento abundante com coágulos	sangramento diário moderado
4	necessidade de hemotransfusões	sangramento diário intenso

4.4 Método endoscópico

Todos os pacientes do grupo controle histórico, antes de iniciar o tratamento com APC, foram submetidos a colonoscopia completa prévia para excluir qualquer outra causa de sangramento retal que não a proctopatia actínica crônica. Da mesma forma, o grupo experimental também realizou colonoscopia prévia ao tratamento com APC.

O diagnóstico da proctopatia actínica crônica foi baseado na aparência endoscópica típica de telangiectasias retais, friabilidade mucosa e sangramento espontâneo ou de contato. Para a graduação endoscópica da severidade foi utilizada a graduação de Zinicola et al, ⁸ em ambos os grupos (tabela 1).

As úlceras retais foram classificadas de acordo com sua profundidade em rasas ou profundas e para o tamanho foi considerado o ponto de corte de 10 mm.

No grupo experimental, tanto a caracterização das úlceras como a classificação endoscópica, no diagnóstico, foram realizadas no momento do exame de colonoscopia, enquanto que no grupo controle histórico foram realizadas através da visualização retrospectiva das imagens capturadas (fotos endoscópicas) durante os exames, por dois médicos participantes do estudo.

Para a classificação clínica do sangramento retal, realizada apenas no grupo experimental, foram utilizadas as escalas de Chutkan ¹⁴ e Tam ²⁵ (Tabela 3).

Como definido pelo Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos, todo tratamento endoscópico com APC é sempre realizado pelo exame de colonoscopia com introdução do colonoscópio flexível até o cólon transverso para a troca de gases.

O preparo intestinal se inicia na véspera do exame com dieta líquida sem resíduos associada a ingestão oral de 10mg de bisacodil (5mg / drágea - Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda, São Paulo, Brasil) às 14hs e 18hs e 130ml de phosfoenema (16g de fosfato de sódio monobásico monoidratado e 6g de fosfato de sódio dibásico heptaidratado por 100ml - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, São Paulo, Brasil) diluído em 100ml de suco de laranja ou limão às 19hs. No dia do exame é administrado 130 ml de phosfoenema via retal imediatamente antes do exame.

Para a realização da colonoscopia com APC todos os pacientes foram previamente sedados com fentanil (0,05mg/ml - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, São Paulo, Brasil), midazolam (5mg/5ml - Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., Rio de Janeiro, Brasil) e propofol (10mg/ml - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, São Paulo, Brasil) endovenosos.

O equipamento de APC consiste de um gerador eletrocirúrgico de alta frequência combinado a uma fonte de gás argônio (SS601MC + Argon 4, WEM Equipamentos Eletrônicos Ltda, Ribeirão Preto, Brasil). Para cada aplicação de APC, um cateter flexível de 2,3 mm de diâmetro (WEM) revestido de teflon e com uma ponta de cerâmica resistente ao calor foi inserido através do canal de trabalho do colonoscópio e conectado ao gerador de corrente e fonte de gás.

A taxa de fluxo de gás argônio e de potência elétrica, no grupo controle histórico, foram 2,0-2,5L/min e 40-50W, respectivamente. Para o grupo experimental foram estabelecidos uma potência elétrica de 40W e um fluxo de gás argônio de 1,2L/min.

Como protocolado pelo Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos, a técnica de coagulação das telangiectasias sempre foi realizada de forma individual e pontual com pulsos de até 2 segundos evitando a "pintura" da parede retal e o limite distal da coagulação foi a linha denteada. O objetivo, durante as sessões, era coagular o máximo de telangiectasias, dando preferência para àquelas com sangramento ativo ou com estigmas de sangramento recente.

Para evitar a excessiva distensão gasosa do cólon e desconforto ao paciente após o exame, a aspiração frequente do gás foi realizada durante cada sessão de APC.

Também como rotina do Departamento de Endoscopia do HCB o intervalo entre os exames de colonoscopia para realização das sessões de APC foi de 4 semanas, podendo ter

sofrido variações tanto no tempo entre os exames quanto entre as sessões de APC em virtude do agendamento do departamento, disponibilidade dos pacientes e presença de extensas úlceras retais.

Vale ressaltar que a equipe médica responsável pela realização dos procedimentos tem a mesma experiência na terapêutica com APC e que no grupo controle histórico era composta por cinco profissionais. No grupo experimental foram apenas quatro médicos devido ao desligamento de um deles da instituição.

Foram coletados 5 ml de sangue de cada paciente do grupo experimental, em cada exame de colonoscopia, para avaliar a variação dos níveis de hemoglobina durante o tratamento.

4.5 Definições

Sucesso clínico: ausência de queixa de sangramento retal após tratamento com APC.

Anemia: hemoglobina < 12g/dL no sexo feminino e < 14g/dL no sexo masculino (baseado nos valores de normalidade do laboratório de análises clínicas do HCB onde foram realizados os exames de todos os pacientes).

Exames: colonoscopias realizadas em intervalos de tempo pré-determinados.

Sessões: realização de tratamento endoscópico com APC durante os exames.

Úlceras retais extensas: úlceras com tamanho > 10mm.

Úlceras retais pequenas: úlceras com tamanho ≤ 10mm.

Úlceras retais rasas: úlceras recobertas por tênue fibrina.

Úlceras retais profundas: úlceras recobertas por fibrina espessa.

Tempo de tratamento: intervalo de tempo entre o início do tratamento com APC até a data da alta.

Características basais: compreende as variáveis clínicas e demográficas (idade, graduação de Zinicola, tabagismo, diabetes mellitus, AAS e graduações de Tam e Chutkan) no momento do diagnóstico.

Recidiva: recorrência do sangramento retal após alta do tratamento endoscópico com APC.

4.6 Seguimento

Após a alta do tratamento endoscópico com APC, todos pacientes foram avaliados tanto clínico (sintomas de sangramento) como laboratorialmente (Hb) após 6 meses e seguidos até o final do estudo através da revisão de prontuários e contato telefônico.

4.7 Desfechos

4.7.1 Primários:

4.7.1.1 Ausência de sangramento retal pós-tratamento com APC.

4.7.1.2 Ocorrência de úlceras retais > 10 mm e profundas.

4.7.2 Secundários:

4.7.2.1 Número de sessões de APC para atingir o sucesso clínico.

4.7.2.2 Frequência de suspensões de sessões de APC por úlcera retal durante os exames.

4.7.2.3 Ocorrência de outras complicações que não a úlcera retal durante o tratamento.

4.7.2.4 Avaliação dos valores médios de hemoglobina (Hb) antes e depois do tratamento endoscópico com APC, no grupo experimental.

4.8 Análises estatísticas

Para registro e arquivo das informações, bem como o posterior processamento estatístico, foi criado um banco de dados informatizado para a inclusão dos dados através da ficha clínica.

Inicialmente, realizou-se a análise descritiva dos dados. Depois foram calculados a média, desvio padrão, mínimo, máximo e quartis para as variáveis quantitativas e tabelas de frequência para as variáveis qualitativas.

A comparação entre os tratamentos foi realizada considerando o tipo de variável. O teste de Qui-Quadrado foi utilizado para variáveis qualitativas (quando os pressupostos teóricos para este teste não foram satisfeitos, utilizou-se o teste Exato de Fisher). Tratando-se de variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Mann-Whitney (quando os dados não possuíam normalidade) ou o Teste-t (caso os dados possuíssem normalidades).

Em todo estudo, foi utilizado a significância de 0,05 e os dados foram analisados utilizando o Software SPSS para Windows, versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL USA).

5 ASPECTOS ÉTICOS

No grupo controle histórico os paciente não foram submetidos, para fins de pesquisa, a qualquer procedimento extra ao procedimento diagnóstico e terapêutico de rotina, não oferecendo risco ou desconforto a eles. No grupo experimental foi utilizado um tratamento que já é feito de rotina no Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos, porém, com uma dose menor e que foi relatada na literatura com um menor índice de complicações (tabela 2). O procedimento e as complicações foram explicados aos pacientes através da aplicação do TCLE e o sigilo deles foi salvaguardado em todas as etapas do trabalho.

Este estudo foi aprovado pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) do Hospital de Câncer de Barretos sob o protocolo nº 662/2012) e também foi submetido ao Clinical Trials com Id: NCT02104271.

6 RESULTADOS

6.1 Características basais dos grupos de pacientes.

Neste estudo foram incluídos 82 pacientes entre Março de 2010 e Abril de 2014 (39 no grupo controle histórico e 43 no grupo experimental). No grupo experimental foram excluídos 2 (4,82%) pacientes por perda de seguimento. No grupo controle histórico, 6 (15,3%) pacientes foram excluídos, sendo dois deles por ter realizado outra modalidade de tratamento endoscópico que não o APC e quatro por perda de seguimento. As características basais dos dois grupos de pacientes foram similares e estão descritas na tabela 4.

A maioria dos pacientes de ambos os grupos era do sexo masculino e apresentava como neoplasia primária o câncer de próstata (90,9% no grupo controle e 85,4% no grupo experimental). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de estudo em relação à idade, gênero, neoplasia primária e antecedentes pessoais de tabagismo, diabetes mellitus ou uso de AAS (Tabela 4).

Tabela 4 - Perfil demográfico e clínico dos pacientes com proctopatia actínica crônica.

Variáveis	Grupo		Grupo		p
	Controle Histórico		Experimental		
	n	%	n	%	
Idade					0,092
< 63	7	21,2	13	31,7	
≥ 63 e ≤ 76	14	42,4	22	53,7	
> 76	12	36,4	6	14,6	
Sexo					0,723
Feminino	3	9,1	6	14,6	
Masculino	30	90,9	35	85,4	
Neoplasia Primária					0,846
Próstata	30	90,9	35	85,4	
Colo de útero	3	9,1	5	12,2	
Endométrio	0	0,0	1	2,4	
Tabagismo					0,801
Não	25	78,1	31	75,6	
Sim	7	21,9	10	24,4	
Diabetes Mellitus					0,588
Não	28	87,5	34	82,9	
Sim	4	12,5	7	17,1	
AAS					0,723
Não	28	87,5	37	90,2	
Sim	4	12,5	4	9,8	

Os dois grupos de pacientes também foram similares em relação à distribuição da gravidade endoscópica da proctopatia actínica crônica, de acordo com a classificação de Zinicola, e ao uso ou não de tratamento clínico prévio à terapêutica endoscópica (Tabela 4).

As graduações clínicas do sangramento retal de Tam e Chutkan, antes do tratamento, foram avaliadas apenas no grupo experimental. A maioria dos pacientes apresentava, no diagnóstico, grau 1 ou grau 2, em ambas as graduações (Tabela 5).

Tabela 5 – Graduação de Zinicola, tratamento clínico prévio e graduações clínicas do sangramento retal em pacientes com proctopatia actínica crônica, no diagnóstico.

Variáveis	Grupo Controle Histórico		Grupo Experimental		p
	n	%	n	%	
Graduação de Zinicola					0,425
A	8	24,2	9	22,0	
B	13	39,4	22	53,6	
C	12	36,4	10	24,4	
Tratamento Clínico					0,338
Não	13	81,2	37	92,5	
Sim	3	18,8	3	7,5	
Tipo de Tratamento Clínico					0,999
Anti-inflamatório	2	66,7	3	100,0	
Corticóides	1	33,3	0	0,0	
Graduação de Tam					
Grau 1	NA	NA	24	58,5	
Grau 2	NA	NA	7	17,1	
Grau 3	NA	NA	9	22,0	
Grau 4	NA	NA	1	2,4	
Graduação de Chutkan					
Grau 1	NA	NA	9	22,0	
Grau 2	NA	NA	27	65,8	
Grau 3	NA	NA	5	12,2	
Grau 4	NA	NA	0	0,0	

NA: não avaliado

Além disso, não houve diferença entre os grupos quanto às médias do tempo, em meses, entre o fim da radioterapia e início do sangramento retal (17,35 no grupo controle histórico e 19,33 no grupo experimental) e entre o fim da radioterapia e o diagnóstico da proctopatia actínica crônica (23,18 no grupo controle histórico e 22,16 no grupo experimental) ($p = 0,757$ e $p = 0,297$, respectivamente) (Tabela 6).

Tabela 6 - Tempos entre o fim da Radioterapia (RT) ao diagnóstico da proctopatia actínica crônica e ao início do sangramento retal para o grupo controle histórico (GCH) e grupo experimental (GE).

Variáveis	Média		DP		Mínimo		Máximo		p
	GCH	GE	GCH	GE	GCH	GE	GCH	GE	
Tempo entre o fim da RT e o diagnóstico da proctopatia actínica crônica (em meses)	23,18	22,16	15,58	10,37	3,13	7,07	67,70	55,69	0,757
Tempo entre o fim da RT e o início do sangramento retal (em meses)	17,35	19,33	12,22	10,30	2,43	5,10	60,76	54,51	0,297

A seguir foi avaliado se houve associação entre as graduações clínicas de sangramento retal e as demais características basais dos pacientes do grupo experimental. Foi demonstrado que apenas a classificação de Zinicola influenciou de maneira estatisticamente significativa ($p=0,009$) na graduação clínica de Tam, ou seja, 100% dos pacientes grau A de Zinicola referiram sangramento intermitente, ao passo que em pacientes grau C de Zinicola, 60% relataram sangramento diário moderado ou intenso (Tabela 7).

Tabela 7 – Associação entre a graduação clínica da frequência do sangramento retal e as demais características basais no grupo experimental.

Variáveis	Graduação da Frequência do Sangramento Retal (Tam)				p
	Intermitente	Diário Leve	Diário Moderado	Diário Intenso	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Idade					0,308
< 63	7 (53,8)	2 (15,4)	4 (30,8)	0 (0,0)	
≥ 63 e ≤ 76	15 (68,2)	4 (18,2)	3 (13,6)	0 (0,0)	
> 76	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	
Graduação de Zinicola					0,009
A	9 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
B	12 (54,5)	6 (27,3)	4 (18,2)	0 (0,0)	
C	3 (30,0)	1 (10,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	
Tabagismo					0,291
Não	19 (61,2)	6 (19,4)	6 (19,4)	0 (0,0)	
Sim	5 (50,0)	1 (10,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	
Diabetes Mellitus					0,672
Não	21 (61,8)	5 (14,7)	7 (20,6)	1 (2,9)	
Sim	3 (42,8)	2 (28,6)	2 (28,6)	0 (0,0)	
AAS					0,246
Não	22 (59,5)	5 (13,5)	9 (24,3)	1 (2,7)	
Sim	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Quando avaliada a intensidade do sangramento retal segundo Chutkan, também houve associação estatisticamente significativa apenas com a graduação de Zinicola ($p < 0,001$). Nos pacientes grau A de Zinicola, a maioria (66,7%), apresentava sangramento no papel enquanto todos os pacientes do grau C de Zinicola, ou apresentaram sangramento no vaso (50%) ou tinham sangramento com coágulos (50%) (Tabela 8).

Tabela 8 – Associação entre a graduação clínica de intensidade do sangramento retal e as demais características basais no grupo experimental.

Variáveis	Graduação da Intensidade do Sangramento Retal (Chutkan)			P
	Sangue no papel n (%)	Sangue no vaso n (%)	Sangue com coágulos n (%)	
Idade				0,175
< 63	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)	
≥ 63 e ≤ 76	4 (18,2)	17 (77,3)	1 (4,5)	
> 76	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	
Graduação de Zinicola				< 0,001
A	6 (66,7)	3 (33,3)	0 (0,0)	
B	3 (13,6)	19 (86,4)	0 (0,0)	
C	0 (0,0)	5 (50,0)	5 (50,0)	
Tabagismo				0,857
Não	6 (19,4)	21 (67,7)	4 (12,9)	
Sim	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)	
Diabetes Mellitus				0,147
Não	9 (26,5)	20 (58,8)	5 (14,7)	
Sim	0 (0,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	
AAS				0,999
Não	8 (21,6)	24 (64,9)	5 (13,5)	
Sim	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	

6.2 Características do tratamento endoscópico da proctopatia actínica crônica com APC nos grupos de pacientes.

Após o término do tratamento com APC, foram comparadas as médias do tempo total de tratamento, do tempo entre os exames de colonoscopia e do tempo entre as sessões de APC, dos dois grupos.

A média do tempo entre os exames e a média do tempo entre as sessões de APC foram significativamente menores no grupo experimental do que no grupo controle (31,60 dias x 37,44 dias e 31,70 dias x 46,28 dias, respectivamente; $p=0,001$) (Tabela 9).

No que tange ao número de sessões de APC, apesar do grupo controle histórico apresentar uma média maior que o grupo experimental (3,15 x 2,63), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,093$; Tabela 9).

A média do tempo de tratamento no grupo controle histórico foi significativamente maior do que no grupo experimental ($p<0,001$; Tabela 9).

Tabela 9 - Características do tratamento endoscópico da proctopatia actínica crônica com APC no grupo controle histórico (GCH) e grupo experimental (GE).

Variáveis	Média		DP		Mínimo		Máximo		p
	GCH	GE	GCH	GE	GCH	GE	GCH	GE	
Tempo entre os exames (em dias)	37,44	31,60	8,59	5,19	25,50	21,75	63,50	48,00	0,001
Tempo entre as sessões (em dias)	46,28	31,70	24,04	5,31	25,50	21,75	140,00	45,00	0,001
Número de Sessões de APC	3,15	2,63	1,35	1,11	1,00	1,00	6,00	5,00	0,093
Tempo de tratamento (em dias)	136,66	71,95	78,27	35,12	32,00	28,00	344,00	163,00	<0,001

6.3 Impacto das características basais nas características do tratamento endoscópico dos pacientes do estudo.

Em seguida foi investigado se as características basais dos dois grupos, tais como demográficas, antecedentes pessoais e graduação de Zinicola, assim como as graduações clínicas de Tam e Chutkan, apresentaram impacto no número de sessões e no tempo de tratamento. Esta análise foi realizada separadamente para cada grupo.

O número de sessões de APC foi maior nas proctopatias de maior gravidade segundo a classificação de Zinicola. No grupo experimental, a proctopatia grau C apresentou uma média de 3,44 sessões comparada com uma média de 2,22 sessões na proctopatia grau A ($p=0,028$). No grupo controle histórico essa diferença também ocorreu, contudo não foi estatisticamente significativa (3,58 sessões no grau C e 2,25 sessões no grau A; $p=0,081$) (Tabela 10).

Tanto a graduação de Tam como a de Chutkan foram avaliadas apenas no grupo experimental e ambas influenciaram de maneira significativa no número de sessões de APC. Nos pacientes com sangramento intermitente a média de sessões foi de 2,25, ao passo que, nos que tiveram sangramento diário intenso, a média foi de 3,0 sessões de APC ($p=0,002$). Já em relação a graduação de Chutkan, os pacientes que referiram sangramento no papel tiveram uma média de 1,67 sessões comparada com a média de 3,4 sessões nos pacientes que referiram sangue com coágulos ($p=0,002$; Tabela 10).

Não ocorreu associação entre as demais características basais com o número de sessões, em cada grupo (Tabela 10).

Tabela 10 - Associação entre as características basais e o número de sessões de APC do Grupo Controle Histórico (GCH) e Grupo Experimental (GE) para o tratamento da proctopatia actínica crônica.

Variáveis	n	n° sessões GCH		p	n	n° sessões GE		p
		média	DP			média	DP	
Idade				0,639				0,712
< 63	7	3,14	1,35		13	2,46	1,27	
≥ 63 e ≤ 76	14	2,93	1,21		22	2,73	1,03	
> 76	12	3,42	1,56		6	2,67	1,21	
Graduação de Zinicola				0,081				0,028
A	8	2,25	1,04		9	2,22	0,97	
B	13	3,31	1,32		22	2,45	1,14	
C	12	3,58	1,38		10	3,44	0,84	
Tabagismo				0,363				0,377
Não	25	3,20	1,32		31	2,52	1,00	
Sim	7	2,71	1,38		10	3,00	1,41	
Diabetes Mellitus				0,109				0,494
Não	28	2,96	1,34		34	2,59	1,16	
Sim	4	4,00	0,82		7	2,86	0,90	
AAS				0,255				0,665
Não	28	3,00	1,25		37	2,62	1,16	
Sim	4	3,75	1,89		4	2,75	0,50	
Graduação de Tam								0,002
Intermitente	NA	NA	NA		24	2,25	1,03	
Diário leve	NA	NA	NA		7	2,43	0,79	
Diário moderado	NA	NA	NA		9	3,78	0,83	
Diário intenso	NA	NA	NA		1	3,00		
Graduação de Chutkan								0,002
Sangue no papel	NA	NA	NA		9	1,67	0,71	
Sangue no vaso	NA	NA	NA		27	2,81	1,11	
Sangue com coágulos	NA	NA	NA		5	3,40	0,55	
Transfusão de sangue	NA	NA	NA		0	0,00	0,00	

NA: não avaliado

Em relação ao tempo de tratamento, houve associação estatisticamente significativa, dentre as características basais, apenas com a idade no grupo controle histórico. Nos pacientes com menos de 63 anos a média do tempo de tratamento foi 186 dias, comparado com a média de 96,64 dias no grupo de pacientes com idade entre 63 e 76 anos ($p=0,026$).

Além disso, ambas as graduações clínicas tiveram um impacto significativo no tempo de tratamento do grupo experimental. Pacientes com sangramento intermitente tiveram em média 60,5 dias de tratamento enquanto os pacientes com sangramento diário moderado

esse tempo foi de 106,6 dias ($p=0.009$). Nos pacientes que referiram sangue no papel, o tempo de tratamento foi de 47,1 dias, em média; já nos pacientes que referiram sangue com coágulos, o tempo de tratamento foi, em média, de 99,2 dias ($p=0,017$; Tabela 11).

Todavia, não houve associação do tempo de tratamento com as demais variáveis, incluindo a graduação de Zinicola e antecedentes pessoais, tanto no grupo controle histórico, quanto no grupo experimental (Tabela 11).

Tabela 11 - Associação entre características basais e o tempo de tratamento (em dias) da proctopatia actínica crônica no Grupo Controle Histórico (GCH) e Grupo Experimental (GE).

Variáveis	n	Tempo de tto GCH		p	n	Tempo de tto GE		p
		média	DP			média	DP	
Idade				0,026				0,749
< 63	7	186,00	96,33		13	67,92	39,03	
≥ 63 e ≤ 76	14	96,64	54,10		22	72,41	30,88	
> 76	12	154,58	73,24		6	79,00	45,92	
Graduação de Zinicola				0,352				0,123
Grau A	8	114,50	65,61		9	60,11	23,18	
Grau B	13	124,62	78,64		22	67,64	35,91	
Grau C	12	164,50	83,45		10	92,10	36,89	
Tabagismo				0,584				0,660
Sim	7	109,71	44,65		10	77,40	37,47	
Não	25	139,04	82,19		31	70,19	34,80	
Diabetes Mellitus				0,266				0,729
Sim	4	160,75	63,44		7	75,57	33,66	
Não	28	128,61	77,73		34	71,21	35,87	
AAS				0,279				0,644
Sim	4	169,50	52,44		4	74,75	26,25	
Não	28	127,36	78,02		37	71,65	36,23	
Graduação de Tam								0,009
Intermitente	NA	NA	NA		24	60,54	29,85	
Diário leve	NA	NA	NA		7	68,43	33,96	
Diário moderado	NA	NA	NA		9	106,67	31,03	
Diário intenso	NA	NA	NA		1	58,00		
Graduação de Chutkan								0,017
Sangue no papel	NA	NA	NA		9	47,11	15,11	
Sangue no vaso	NA	NA	NA		27	75,18	34,35	
Sangue com coágulos	NA	NA	NA		5	99,20	42,72	
Transfusão de sangue	NA	NA	NA		0	0,0	0,0	

NA: não avaliado; tto = tratamento

6.4 Resposta do tratamento da proctopatia actínica crônica com APC nos dois grupos de pacientes.

O sucesso clínico foi atingido em 100% nos pacientes de ambos os grupos de estudo.

No momento da segunda sessão de APC, 31 (75,6%) dos 41 pacientes tiveram melhora estatisticamente significativa dos sintomas clínicos ($p < 0,001$) sendo que 19 (46,3%) deles tornaram-se assintomáticos.

Quando comparada com o momento da primeira sessão de APC, a melhora clínica na sessão 2 ocorreu em 17 (70,8%) dos 24 pacientes do grau 1 (tornaram-se grau 0), em 7 (100%) dos 7 pacientes do grau 2 (14,3% para grau 0 e 85,7% para grau 1), em 6 (66,7%) dos 9 pacientes de grau 3 (11,1% para grau 0 e 55,6% para grau 1) e no único (100%) paciente que apresentava grau 4 (para grau 2) (Figura 4).

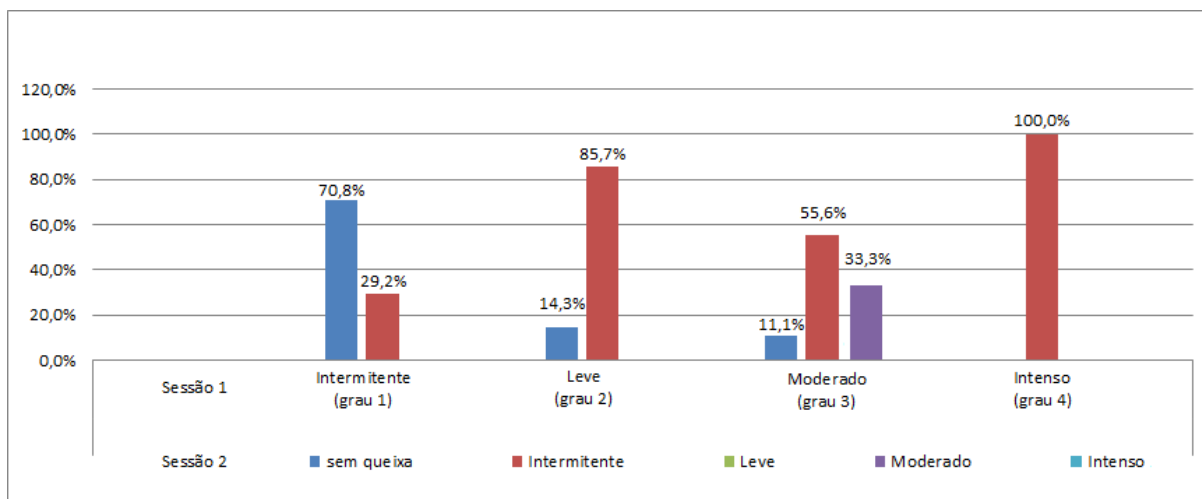


Figura 4 – Comparação entre a frequência da queixa de sangramento retal (graduação de Tam), no grupo experimental, entre a primeira e a segunda sessão de APC.

No que tange a intensidade do sangramento retal (graduação de Chutkan), da mesma forma que para a graduação de Tam, quando comparado com a primeira sessão, houve melhora clínica estatisticamente significativa em 29 (70,7%) dos 41 pacientes no momento da segunda sessão de APC ($p < 0,001$) e 17 (41,5%) deles, tornaram-se assintomáticos.

Essa melhora ocorreu em 8 (88,9%) dos 9 pacientes do grau 1 (tornaram-se grau 0), em 17 (62,9%) dos 27 pacientes do grau 2 (33,3% para grau 0 e 29,6% para grau 1) e em 4 (80%) dos 5 pacientes do grau 3 (para grau 2) (Figura 5).

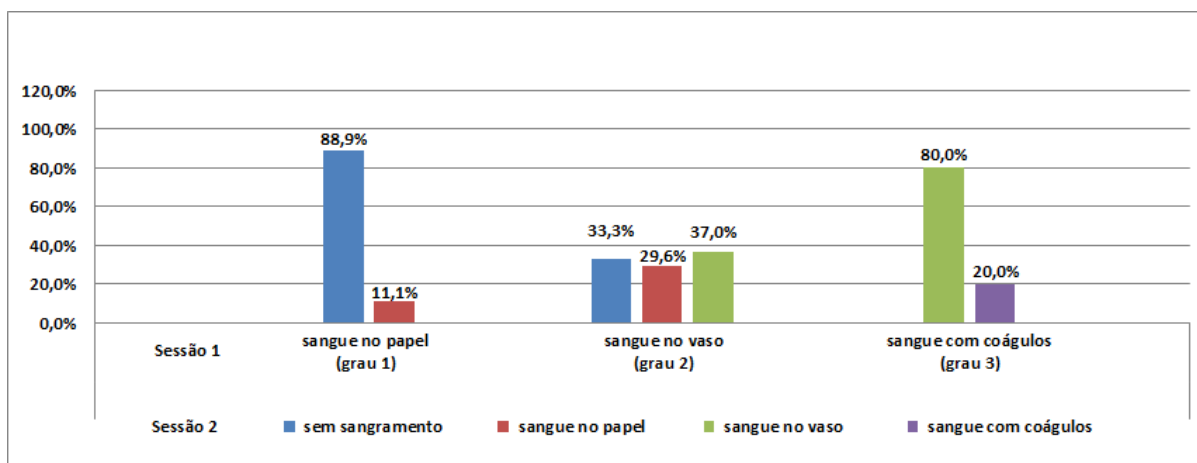


Figura 5 – Comparação da intensidade do sangramento retal (gradação de Chutkan), no grupo experimental, entre a primeira e a segunda sessão de APC.

A média do grau da frequência do sangramento retal reduziu de 2,68 (variado do grau 1 ao 4) antes do início do tratamento com APC para 1,68 (variando do grau 0 ao 3) após a 1ª sessão, sendo estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Nesse mesmo intervalo de tempo, a média do grau da intensidade do sangramento retal caiu de 1,90 (variando do grau 1 ao 3) para 0,97 (variando do grau 0 ao 3), tendo também significância estatística ($p < 0,001$).

Os valores de Hb foram avaliados antes e após o tratamento com APC em 39 dos 41 pacientes incluídos no grupo experimental. Antes do tratamento a anemia esteve presente em 22 (56,4%) dos 39 pacientes, com mediana 13,0 g/dL (variando de 5,5-16,0 g/dL) e apenas um paciente (2,4%) necessitou de transfusão de sangue. Houve um aumento estatisticamente significativo dos níveis de hemoglobina após o tratamento com APC, com mediana neste momento de 13,9 g/dL (variando de 8,4-15,8 g/dL) ($p = 0,029$; Figura 6).

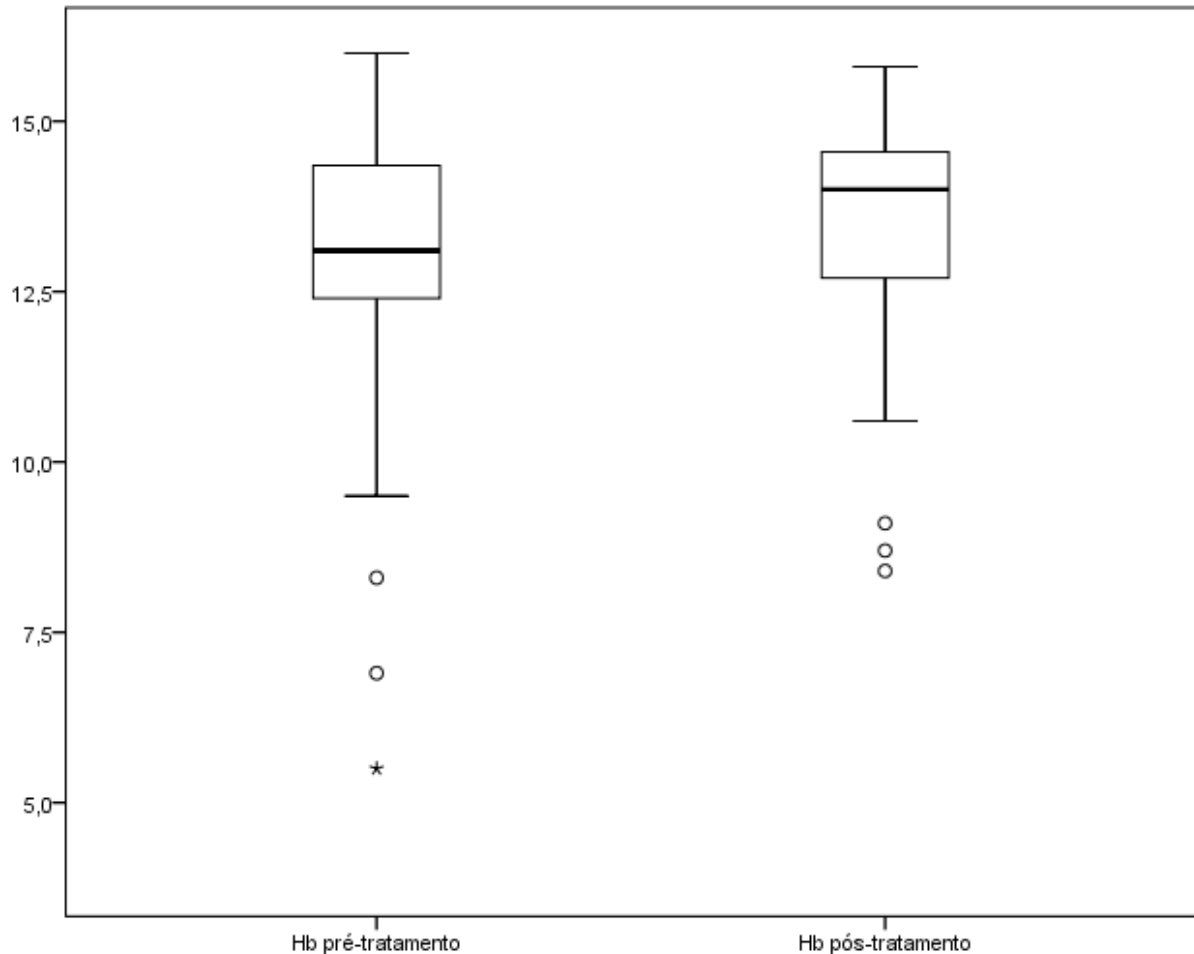


Figura 6 - Gráfico de boxplot mostrando a distribuição dos níveis de hemoglobina pré e pós-tratamento endoscópico com APC dos pacientes com proctopatia actínica crônica do grupo experimental ($p=0,029$).

6.5 Complicações do tratamento da proctopatia actínica crônica com APC nos dois grupos de pacientes.

A estenose retal apareceu em apenas 1 (3%) dos 33 pacientes do grupo controle histórico e em nenhum do grupo experimental. O único paciente que evoluiu com estenose retal era do sexo masculino, portador de neoplasia de próstata e, no momento do diagnóstico da proctopatia actínica crônica, tinha 56 anos e fora classificado como grau C de Zinicola. Durante o tratamento, realizou 7 exames e 3 sessões de APC sendo percorridos 344 dias até o momento da alta. Após a realização de duas sessões de APC apresentou úlcera retal extensa e profunda que evoluiu para estenose após sua cicatrização que ocorreu no

sétimo exame. A referida estenose foi assintomática e não necessitou de nenhum tratamento.

Nesse estudo, não houve complicações graves como explosão do cólon, sangramento maciço, necrose da parede retal e fístulas.

6.5.1 Úlceras retais durante o tratamento da proctopatia actínica crônica com APC.

Todos (33/33, 100%) os pacientes do grupo controle histórico apresentaram úlceras retais, assim como a grande maioria dos pacientes do grupo experimental (39/41, 95,1%) durante o tratamento com APC.

O tempo médio de aparecimento das úlceras retais foi de 35 dias (variando de 20 a 103 dias) no grupo controle histórico e de 35,7 dias (variando de 24 a 111 dias) no grupo experimental, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,610$). Vale ressaltar que em ambos os grupos a maioria dos pacientes já apresentavam úlcera retal após a primeira sessão de APC. No grupo controle histórico elas ocorreram em 31 (93,9%) dos 33 pacientes após a primeira sessão e em 2 (6,1%) dos 33 pacientes após a segunda sessão. Já no grupo experimental, as úlceras retais surgiram após a primeira sessão em 35 (89,7%) dos 39 pacientes e após a segunda sessão em 4 (10,3%) dos 39 pacientes.

Entretanto, quando foi comparado o tempo de persistência das úlceras retais em ambos os grupos, observou-se que no grupo controle histórico as úlceras retais persistiram por mais tempo do que aquelas do grupo experimental ($p=0,006$). Como mostra a figura 5, 80,3% dos pacientes do grupo controle histórico ainda perpetuavam as úlceras retais após 4 meses do surgimento das mesmas, enquanto no grupo experimental isso ocorreu em apenas 16% (Figura 7).

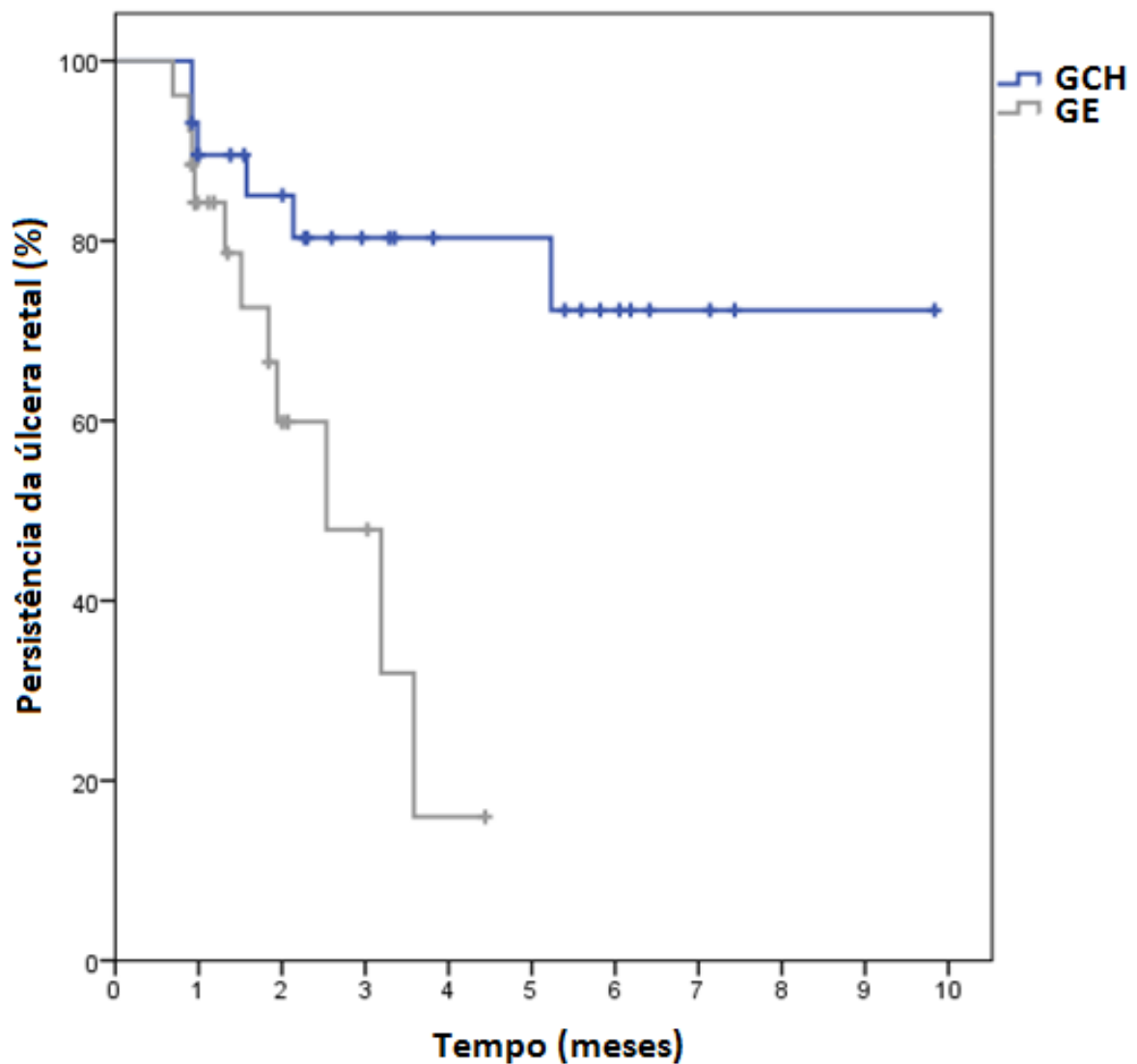


Figura 7 – Avaliação da porcentagem de persistência da úlcera retal, em meses, no grupo controle histórico (GCH) e no grupo experimental (GE).

Em relação as características das úlceras retais, a frequência de úlceras profundas e extensas tanto no momento do diagnóstico como em algum momento durante o tratamento com APC, foi significativamente maior no grupo controle histórico do que no grupo experimental ($p < 0,001$; Tabela 12; Figura 8).

Tabela 12 - Características das úlceras retais do tratamento da proctopatia actínica crônica com APC nos grupos de pacientes.

Variáveis	Grupo Controle Histórico		Grupo Experimental		p
	n	%	n	%	
Úlcera					0,999
Não	0	0	2	4,9	
Sim	33	100	39	95,1	
Tamanho da Úlcera					<0,001
- durante o tratamento					
≤ 10 mm	5	15,2	22	56,4	
> 10 mm	28	84,8	17	43,6	
- no diagnóstico					<0,001
≤ 10 mm	9	27,3	27	69,2	
> 10 mm	24	72,7	12	30,8	
Profundidade da Úlcera					<0,001
- durante o tratamento					
Rasa	7	21,2	36	92,3	
Profunda	26	78,8	3	7,7	
- no diagnóstico					<0,001
Rasa	10	30,3	37	94,9	
Profunda	23	69,7	2	5,1	

Apesar destas diferenças, a frequência de suspensão de sessões de APC durante os exames não foi estatisticamente significativa entres os dois grupos. No grupo experimental, 22% das sessões de APC foram suspensas devido à presença de úlceras retais, ao passo que, no grupo controle histórico essa taxa foi de 29% (p=0,192).

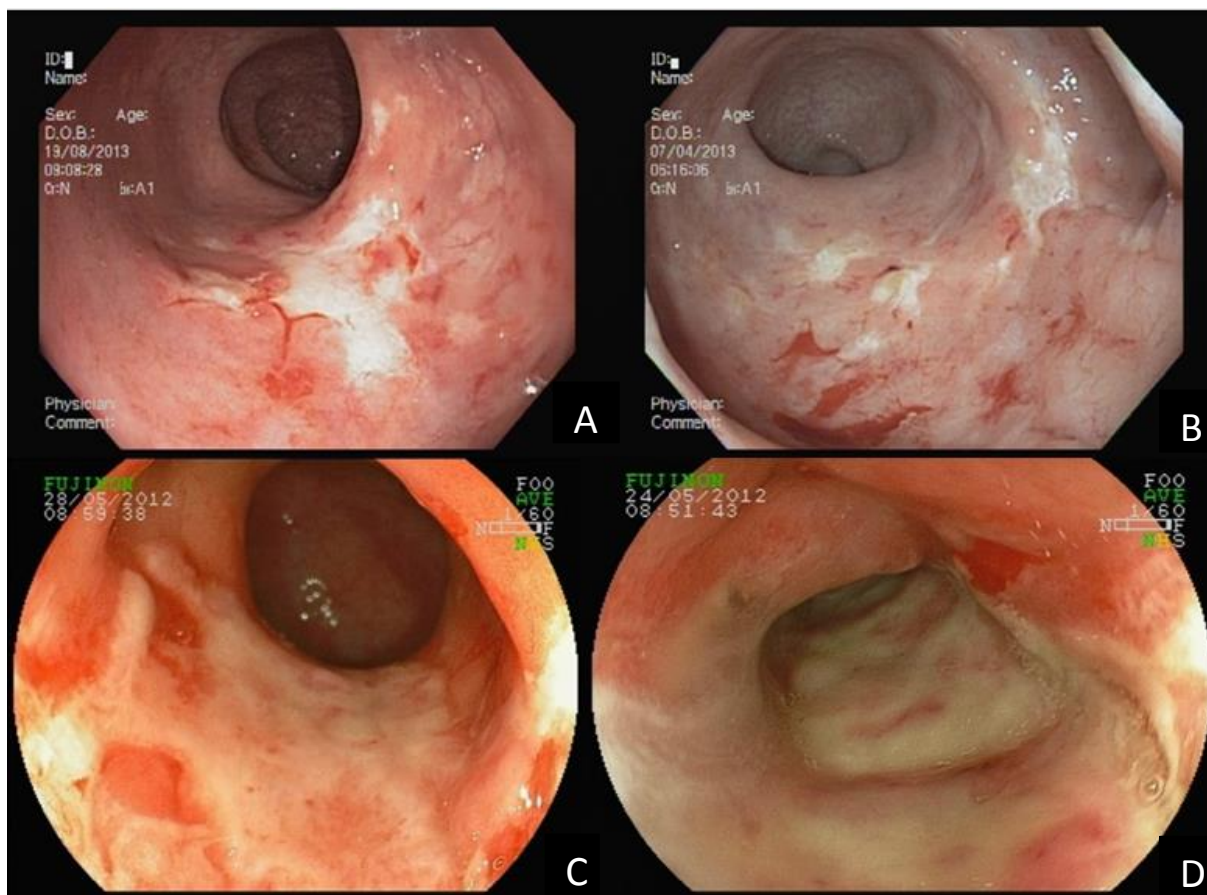


Figura 8 – Características das úlceras retais pós-APC no GE (A e B) e GCH (C e D).

Posteriormente, foram associados os tamanhos e as profundidades das úlceras retais pós APC com as características basais nos dois grupos de pacientes, separadamente.

Quando analisada as úlceras retais na suas maiores gravidades (profundidade e extensão) consequentes ao tratamento ao APC, somente a idade teve impacto significativo e apenas no grupo controle histórico, ou seja, em pacientes mais idosos as úlceras retais foram mais profundas ($p=0,041$) (Tabela 13). No grupo controle histórico, todos os pacientes com idade superior a 76 anos apresentaram úlceras retais profundas comparadas com apenas 57,1% dos pacientes com idade inferior a 63 anos. No grupo experimental todos os pacientes com menos de 63 anos tiveram úlceras retais rasas, assim como 66,7% dos pacientes com mais de 76 anos (Tabela 13).

Tabela 13 - Associação entre algumas características basais com a profundidade das úlceras retais durante o tratamento com APC, no Grupo Controle Histórico (GCH) e Grupo Experimental (GE).

Variáveis	Profundidade da úlcera GCH		p	Profundidade da úlcera GE		p
	Rasa n (%)	Profunda n (%)		Rasa n (%)	Profunda n (%)	
Idade			0,041			0,080
< 63	3 (42,9)	4 (57,1)		12 (100,0)	0 (0,0)	
≥ 63 e ≤ 76	4 (28,6)	10 (71,4)		20 (95,2)	1 (4,8)	
> 76	0 (0,0)	12 (100,0)		4 (66,7)	2 (33,3)	
Graduação de Zinicola			0,485			0,999
A	3 (37,5)	5 (62,5)		8 (100,0)	0 (0,0)	
B	2 (15,4)	11 (84,6)		19 (90,5)	2 (9,5)	
C	2 (16,7)	10 (83,3)		9 (90,0)	1 (10,0)	
Tabagismo			0,632			0,999
Não	5 (20,0)	20 (80,0)		27 (90,0)	3 (10,0)	
Sim	2 (28,6)	5 (71,4)		9 (100,0)	0 (0,0)	
Diabetes Mellitus			0,552			0,999
Não	7 (25,0)	21 (75,0)		29 (90,6)	3 (9,4)	
Sim	0 (0,0)	4 (100,0)		7 (100,0)	0 (0,0)	
AAS			0,552			0,999
Não	7 (25,0)	21 (75,0)		32 (91,4)	3 (8,6)	
Sim	0 (0,0)	4 (100,0)		4 (100,0)	0 (0,0)	

Por outro lado, nenhuma das demais variáveis estudadas (demográficas, gravidade da proctopatia actínica e antecedentes pessoais), interferiu de forma significativa no tamanho das úlceras, em ambos os grupos (Tabela 14).

Tabela 14 - Associação entre algumas características basais com o tamanho das úlceras retais durante o tratamento com APC, no Grupo Controle Histórico (GCH) e Grupo Experimental (GE).

Variáveis	Tamanho da úlcera GCH		p	Tamanho da úlcera GE		p
	≤10mm n (%)	>10mm n (%)		≤10mm n (%)	>10mm n (%)	
Idade			0,156			0,131
< 63	1 (14,2)	6 (85,8)		8 (66,7)	4 (33,3)	
≥ 63 e ≤ 76	4 (28,6)	10 (71,4)		13 (61,9)	8 (38,1)	
> 76	0 (0,0)	12 (100,0)		1 (16,7)	5 (83,3)	
Graduação de Zinicola			0,600			0,576
A	2 (25,0)	6 (75,0)		5 (62,5)	3 (37,5)	
B	1 (7,7)	12 (92,3)		13 (61,9)	8 (38,1)	
C	2 (16,7)	10 (83,3)		4 (40,0)	6 (60,0)	
Tabagismo			0,296			0,999
Não	3 (12,0)	22 (88,0)		17 (56,7)	13 (43,3)	
Sim	2 (28,6)	5 (71,4)		5 (55,5)	4 (44,5)	
Diabetes Mellitus			0,999			0,999
Não	5 (17,9)	23 (82,1)		18 (56,2)	14 (43,8)	
Sim	0 (0,0)	4 (100,0)		4 (57,1)	3 (42,9)	
AAS			0,999			0,618
Não	5 (17,9)	23 (82,1)		19 (54,3)	16 (45,7)	
Sim	0 (0,0)	4 (100,0)		3 (75,0)	1 (25,0)	

Por fim, foi avaliado se o tamanho e a profundidade das úlceras retais apresentaram algum impacto no tempo de tratamento.

No grupo controle histórico, tanto o tamanho como a profundidade das úlceras retais tiveram um impacto significativo no tempo de tratamento ($p=0,010$ e $p=0,041$ respectivamente). Entretanto, no grupo experimental, apesar da média do tempo de tratamento ter sido maior nos pacientes com úlceras maiores que 10 mm e mais profundas, essas associações não foram estatisticamente significativas (Tabela 15).

Tabela 15 - Associação entre as características das úlceras retais durante o tratamento com APC e o tempo de tratamento da proctopatia actínica crônica com APC no Grupo Controle Histórico (GCH) e Grupo Experimental (GE).

Variáveis	n	Tempo de tratamento GCH		p	n	Tempo de tratamento GE		p
		média (dias)	DP			média (dias)	DP	
Tamanho da úlcera				0,010				0,116
≤10 mm	5	63,20	4,66		22	64,68	29,70	
>10 mm	28	149,79	77,98		17	86,18	37,81	
Profundidade da úlcera				0,041				0,316
Rasa	7	88,29	57,46		36	71,19	30,29	
Profunda	26	149,69	78,85		3	108,33	70,32	

Considerando que 28 (84,8%) pacientes do grupo controle histórico e 17 (43,6%) pacientes do grupo experimental tiveram úlcera retal > 10 mm, com $\alpha=5\%$, o poder de teste foi de 95,4%. Por outro lado, se for considerado que 26 (78,8%) pacientes do grupo controle histórico e 3 (7,7%) pacientes do grupo experimental tiveram úlcera retal profunda, com $\alpha=5\%$, o poder de teste foi de 99,9%.

6.6 Seguimento dos pacientes com proctopatia actínica crônica tratados com APC.

Após a alta do tratamento endoscópico com APC, os pacientes do grupo controle histórico foram acompanhados por um período médio de 28,91 (3,42-49,31) meses, enquanto os pacientes do grupo experimental 11,44 (1,02-19,28) meses. A recidiva do sangramento retal ocorreu em 4 (14,8%) pacientes do grupo controle histórico e em 4 (10,5%) dos pacientes do grupo experimental, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,709$). O tempo médio de recorrência do sangramento retal foi de 17,87 (0,95-33,75) meses no grupo controle histórico e de 7,01 (4,18-10,20) meses no grupo experimental, também não tendo significância estatística ($p=0,885$).

Nenhum dos oito pacientes que tiveram recidiva do sangramento retal precisaram de transfusão sanguínea; cinco deles apresentaram sangramento de leve intensidade e esporádico, cessando espontaneamente. Três pacientes necessitaram de apenas uma sessão de APC para controle do sangramento, sendo dois do grupo experimental e um do grupo controle histórico.

7 DISCUSSÃO

A proctopatia actínica crônica é uma enfermidade decorrente da radiação e, vem se tornando uma situação clínica cada vez mais comum, em virtude do aumento do uso da radioterapia no tratamento de neoplasias pélvicas. ^{4, 26}

O principal sintoma é o sangramento retal que pode manifestar-se desde pequenos volumes que melhoram espontaneamente até sangramentos importantes causadores de anemia ferropriva e que prejudicam demasiadamente a qualidade de vida do paciente.

Os estudos relacionados ao tratamento da proctopatia actínica crônica ainda são limitados, notadamente no que tange à comparação de métodos. Dentre as várias opções de tratamento, destacam-se as terapêuticas clínicas, endoscópicas e cirúrgicas, sendo a escolha determinada pela disponibilidade de materiais e experiência de cada serviço. ²

O tratamento medicamentoso mostrou-se ineficaz com seus variados agentes pesquisados ^{15, 27-32} e a intervenção cirúrgica é, atualmente, o último recurso terapêutico devido à elevada morbimortalidade. ^{1, 2, 4, 33}

A terapia endoscópica é uma boa opção para o controle do sangramento retal e dentre as modalidades existentes, o APC é o que vem ganhando mais destaque desde o seu primeiro relato no tratamento da proctopatia actínica crônica em 1997 ¹⁴. É um tratamento de baixo custo, ^{15, 23, 24} de fácil manuseio e aplicação, ^{8, 10, 23-25} bem tolerado, ^{10, 15, 34} portátil, ³⁵⁻³⁷ seguro e eficaz; ^{8, 10, 17, 20, 22-25, 30} dessa forma, é considerado por muitos autores como tratamento de primeira escolha para a proctopatia actínica crônica. ^{2, 4, 15, 18, 29, 38}

Apesar de vários autores mostrarem boa eficácia do APC com diferentes parâmetros de APC, ainda não há consenso na literatura quanto aos seus valores ideais. Nos estudos, observa-se a variação de 0,8 a 3,0L/min de fluxo de gás argônio e de 30 a 80W de potência elétrica. (Tabela 1).

Em nosso estudo, 74 pacientes com proctopatia actínica crônica foram incluídos. Desses, 41 pacientes foram tratados prospectivamente, utilizando parâmetros de 1,2L/min de fluxo de gás argônio e 40W de potência elétrica. Comparamos então os resultados com os do grupo controle histórico onde 33 pacientes haviam sido tratados previamente com parâmetros de 2,0-2,5L/min e 40-50W e onde foram observadas uma elevada frequência de úlceras retais extensas e profundas (dados não publicados). Foi este o motivo para a investigação de parâmetros que levassem a resposta semelhante ou ainda melhor na

terapêutica da proctopatia actínica crônica com APC, mas com menor gravidade das úlceras retais.

Em ambos os grupos, foi realizada a mesma técnica de coagulação pontual das telangiectasias, pois alguns autores acreditam que a técnica “em pintura” está relacionada com o maior risco de formação de úlceras e estenoses retais.^{24,32}

Em relação aos vários trabalhos publicados na literatura² e até onde é de nosso conhecimento, este estudo é um dos maiores em tamanho amostral e um dos raros que compara³⁹, mesmo que com um grupo retrospectivo, diferentes parâmetros de APC no tratamento da proctopatia actínica crônica.

7.1 Homogeneidade dos grupos de comparação

A comparação do tratamento com APC entre os dois grupos do estudo foi possível porque estes foram equivalentes em relação a diferentes características basais como as variáveis demográficas, gravidade endoscópica da proctopatia e tempo de diagnóstico da proctopatia.

A predominância do sexo masculino e da neoplasia de próstata demonstrada nos dois grupos, também foi observada em outros estudos.^{3, 18, 19, 23, 28, 34, 40, 41} A idade média no grupo controle histórico foi de 72,61 anos (variando de 48,53 a 85,24 anos) e no grupo experimental de 70,30 anos (variando de 54,70 a 83,01 anos) assemelhando-se à referida por outros autores que variou de 40 a 87 anos.^{3, 8, 9, 20, 22, 41}

Outra semelhança também identificada entre os grupos foi o intervalo de tempo entre o fim da radioterapia e início do sangramento retal, com médias de 17,35 meses no grupo controle histórico e 19,33 meses no experimental. Esses valores então dentro da variação de médias relatadas em outros trabalhos entre 16 a 23 meses.^{3, 10, 20}

Além disso, os grupos também foram homogêneos em relação à distribuição dos pacientes segundo a graduação endoscópica, estando a maioria de cada grupo classificada como grau B de Zinicola, assim como mostrado em outros trabalhos.^{3, 10, 13}

Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significativa entres os dois grupos em relação à realização ou não de tratamento clínico antes do tratamento com APC (18,8% dos pacientes do grupo controle histórico e 7,5% dos pacientes do grupo experimental). Entretanto, a frequência do uso de tratamento clínico observado neste

estudo foi inferior ao relatado na literatura que variou de 20 a 62,9%.^{3, 13, 19} Tal diferença pode ser explicada pelo curto intervalo de tempo entre o diagnóstico colonoscópico da proctopatia actínica crônica e a programação da terapêutica endoscópica com APC no Hospital de Câncer de Barretos e assim, o fácil acesso a este tratamento, somado ao baixo índice de sucesso do tratamento medicamentoso.

7.2 Eficácia do tratamento da proctopatia actínica crônica com APC nos dois grupos de comparação.

Uma vez caracterizada a homogeneidade entre os grupos de comparação, a primeira avaliação da resposta ao tratamento com APC nos dois parâmetros estudados foi referente à resolução completa do sangramento referido pelos pacientes.

O tratamento endoscópico da proctopatia actínica crônica com APC, nesse estudo, alcançou sucesso clínico em 100% dos casos, ou seja, todos os pacientes, de ambos os grupos, independentemente do parâmetro utilizado, tiveram a resolução completa dos sintomas de sangramento retal. Outros autores também observaram 100% de sucesso clínico após tratamento com APC, mesmo utilizando diferentes parâmetros. Dentre estes, podemos citar Rotondano et al²⁰ que utilizaram parâmetros de 0,8-1,2L/min e 40W em 24 pacientes, Tam et al²⁵ com parâmetros de 2,0L/min e 60W em 15 pacientes, de la Serna Higuera et al³² com 1,5-2,0L/min e 60W em 10 pacientes e Kaassis et al com 0,6L/min e 40W em 16 pacientes. Esses dados sugerem que o APC é altamente eficaz em uma diversidade de fluxo de gás argônio e potência elétrica.

O sucesso clínico foi alcançado nos dois grupos com médias semelhantes de número de sessões de APC (3,15 e 2,63 no grupo controle e experimental, respectivamente). Os valores de médias de sessões observadas neste estudo foram similares aos relatados em outros estudos que variaram de 1,3 a 3,7 sessões.^{3, 8, 13, 15-22} Realizar uma comparação mais pormenorizada com outros estudos, no entanto, é difícil devido a grande diferença metodológica entre eles, notadamente no que tange à definição da alta do tratamento. Muitos autores interromperam o tratamento endoscópico com APC após a melhora ou diminuição do sangramento retal,^{15, 25} enquanto outros, somente após a erradicação das telangiectasias.¹³ Nesse estudo, a alta somente ocorreu após a ausência de queixa de sangramento retal acompanhada ou não da erradicação completa das telangiectasias.

Utilizando essa mesma metodologia de critério de alta, Karamanolis et al,⁹ estudaram 56 pacientes com parâmetros de APC de 2,0L/min e 40W, valores próximos aos utilizados pelo presente estudo, necessitando de uma média de 2 sessões de APC para alcançar a resposta.

Nesse contexto, especificamente no grupo experimental, foi estudado a melhora clínica do sangramento retal usando as classificações clínicas de Tam²⁵ e Chutkan,¹⁴ assim como os níveis de hemoglobina durante as sessões de APC. Esses resultados não puderam ser comparados com os do grupo controle histórico em virtude da ausência de informações necessárias nos prontuários dos pacientes deste grupo.

No momento do diagnóstico, a média da graduação de Tam foi de 2,68, similar as relatadas por Tam²⁵ e Swan³ em seus estudos que foram de 3,2 e 2,0 respectivamente. Para a graduação de Chutkan, a mediana de 2,0 foi idêntica ao estudo de Sato et al.¹⁰ Vale ressaltar que a gravidade clínica do sangramento retal no diagnóstico, em ambas as graduações, esteve diretamente associada com a gravidade endoscópica de acordo com a graduação de Zinicola.

Nesse estudo a melhora clínica foi demonstrada pelas duas graduações. Observamos que depois de uma sessão de APC, 75,6% dos pacientes reduziram o sangramento retal na graduação de Tam e 70,7% na graduação de Chutkan. Correa et al²² ao estudarem 46 pacientes com parâmetros de APC de 1,5-2,5L/min e 60W descreveram que 46% deles melhoraram na escala de Chutkan após a primeira sessão APC. Por outro lado, Swan et al³ utilizando 1,4-2,0L/min e 50W referiram melhora no grau de Tam em 34 (68%) dos 50 pacientes estudados, após a primeira sessão de APC, assemelhando-se com os nossos resultados. De qualquer forma, a melhora clínica do sangramento retal, após a primeira sessão, foi alcançada em mais de 40% dos pacientes de variados estudos, utilizando valores diferentes de fluxo de gás argônio e potência elétrica.

A melhora clínica também foi demonstrada, no grupo experimental, através dos valores de Hb antes e após o tratamento. Os resultados mostraram uma melhora significativa dos níveis de hemoglobina após o tratamento com APC, da mesma forma que descrito por outros autores. Entretanto, a comparação com outros estudos é difícil devido as diferenças do momento de avaliação, ou mesmo, por este não ter sido especificado.^{19, 20, 25, 34, 40, 42}

Assim como descrito por Sato et al,¹⁰ identificou-se nesse estudo, que o número de sessões de APC sofreu a influência da graduação endoscópica de Zinicola. No entanto,

somente no grupo experimental houve significância estatística. Esta diferença pode ser explicada pela maneira como a classificação endoscópica de Zinicola foi realizada no grupo controle histórico. Diferentemente do grupo experimental, onde a classificação ocorreu durante o exame diagnóstico, o grupo controle histórico foi estudado de forma retrospectiva, através da visualização de fotos endoscópicas.

Apesar de ainda não existir uma classificação endoscópica universalmente aceita, alguns autores ^{8,9} mostraram que a classificação de Zinicola pode ser um instrumento de predição da resposta ao tratamento com APC. Na primeira vez de sua descrição, Zinicola et al ⁸ ao estudarem 16 pacientes revelaram que o tratamento com APC foi menos eficaz nos pacientes com graus endoscópicos mais avançados. Corroborando esses dados, Karamanolis et al ⁹ mostraram em 56 pacientes que a graduação endoscópica de Zinicola modificada também conseguiu prever a resposta ao tratamento através dos níveis de hemoglobina. Em contraste, Swan et al ³ não conseguiram demonstrar ser a classificação de Zinicola um fator preditivo de resposta. Essa divergência de resultados pode ser resultante das diferenças nas graduações clínicas e endoscópicas usadas por esses autores, assim como dos tamanhos amostrais, sugerindo que estudos prospectivos, incluindo um maior número de casos devam ser realizados para melhor elucidação desses dados.

Assim como a graduação endoscópica, as graduações clínicas também tiveram impacto no número de sessões, no grupo experimental. Alguns autores também mostram que a graduação clínica pré-tratamento pode estar associada ao maior número de sessões. Nesse contexto, Sato et al ¹⁰, estudando 65 pacientes, encontraram associação entre a classificação clínica de Chutkan e o número de sessões de APC. No trabalho de Swan et al ³ incluindo 50 pacientes, foi relatado uma tendência a um maior número de sessões de APC nos pacientes de maior graduação clínica de Tam.

Além de influenciar no número de sessões, as graduações clínicas de Tam e Chutkan, no diagnóstico, também interferiram significativamente no tempo de tratamento e, até onde se sabe, este é o primeiro estudo que mostra essa associação. Esses resultados sugerem que as classificações clínicas podem, assim como a classificação de Zinicola, prever a resposta ao tratamento com APC.

7.3 Segurança do tratamento da proctopatia actínica crônica com APC nos dois grupos de comparação.

Assim como demonstrado na eficácia, ambos os parâmetros mostraram-se seguros, neste trabalho. Nos dois grupos estudados não ocorreu nenhuma complicação grave como descrita por outros autores: explosão do cólon (1,8 a 7,4%),^{9, 24} sangramento retal maciço (2,1 a 3,3%),^{21, 22} necrose da parede retal (3,3%),²¹ perfuração (3,3%)²¹ e fístulas (4,1%).²⁰

Dentre todos os pacientes incluídos, apenas um (3%) paciente, do grupo controle histórico, apresentou estenose retal. Importante citar que a mesma foi assintomática e não precisou de qualquer tratamento. Na literatura, a estenose retal pós-APC é descrita em 0,8 a 18,2% dos casos e pode estar acompanhada ou não de sintomas.^{8, 16, 20, 21, 25, 43} Swan et al,³ utilizando parâmetros de 1,4-2,0L/min e 50W mostraram de maneira semelhante que somente um dos 50 pacientes estudados desenvolveu estenose retal pós-APC, sendo assintomática e não necessitando dilatação.

7.4 Diferenças nas características das úlceras retais pós tratamento com APC entre os dois grupos de comparação.

Diferentemente das complicações graves, as úlceras retais consequentes ao APC foram observadas neste estudo em mais de 95% dos casos. Esta frequência é muito mais elevada do que àquela relatada na literatura que varia de 1,5 a 52%.^{10, 16, 19, 44, 45} Esta discordância pode ser explicada por dois motivos: o primeiro seria que realmente a frequência de úlceras retais nos outros estudos é muito menor quando comparada com a que encontramos neste estudo; o segundo está baseado nos autores que relataram frequências baixas não reconhecerem toda e qualquer úlcera retal pós APC como complicação, e por isto, não relataram todos os casos. Visto que os parâmetros utilizados neste estudo não diferem muito dos outros estudos, a segunda possibilidade parece mais plausível.

O aparecimento da úlcera retal faz parte da história natural da desejada erradicação das telangiectasias pela coagulação com APC e, também, como resultado do dano tecidual consequente a uma terapêutica térmica em um tecido que é frágil e comprometido em vascularização.⁴⁶

Ravizza et al¹⁹ foram dos poucos pesquisadores que descreveram as úlceras retais pós-APC e referiram que o surgimento das mesmas pode estar associado com os valores de fluxo

do gás argônio e potência elétrica utilizada, método de aplicação do APC, intervalo de tempo entre as sessões e o número de sessões. Estudaram 27 pacientes que foram submetidos ao tratamento da proctopatia actínica crônica com APC nos parâmetros de 40W / 2L/min e 60W / 3L/min e observaram uma elevada frequência (52% dos casos) de úlceras retais como complicação do tratamento. Considerando os casos onde eles utilizaram os maiores parâmetro de APC, as taxas de úlceras retais foram ainda mais frequentes, atingindo 59% dos pacientes. Além disso, os autores referem que esses dados podem estar subestimados pois após a alta do tratamento com APC, 41% dos pacientes estudados não realizaram exame endoscópico de seguimento.

No presente estudo, todos os pacientes do grupo controle histórico, onde foram utilizados fluxo de gás argônio de 2,0-2,5L/min e potência elétrica de 40-50W, apresentaram úlceras retais em algum momento durante o tratamento, sendo a maioria extensa (84,8%) e profunda (78,8%), necessitando de suspensão temporária do tratamento com APC em 29% das sessões.

Ainda no grupo controle histórico, houve correlação significativa entre a idade e a profundidade das úlceras retais, não ocorrendo no grupo experimental. A hipótese para tal ocorrência é que pacientes idosos podem ter uma maior probabilidade de apresentar úlceras mais graves em decorrência do retardo na cicatrização. Alguns estudos clínicos multicêntricos apontam a idade como fator de risco para a cicatrização.^{47, 48} Além disso, pesquisadores demonstraram que em idosos existe atraso de epitelização⁴⁹ e baixa concentração de colágeno, tanto do tipo I quanto do tipo III.^{50, 51} Cristofalo e Pignolo⁵² mostraram que fibroblastos senescentes respondem menos a estímulos mitogênicos. Por outro lado, uma das limitações desse estudo que pode ser responsável por esta diferença encontrada entre os grupos, foi ter usado como controle um grupo de inclusão retrospectiva onde a caracterização das úlceras retais aconteceu através da visualização de imagens (fotos endoscópicas). Contra essa hipótese está fato de que a associação das características das úlceras retais com as demais variáveis não diferiram entre os dois grupos. De qualquer forma, até onde se sabe, não há relato na literatura que a idade pode interferir na gravidade das úlceras retais consequentes ao APC.

Como referido anteriormente, ainda não há um consenso na literatura quanto aos parâmetros ideais de APC no tratamento da proctopatia actínica crônica. Todavia, Sato et al

¹⁰, ao estudarem diferentes potências elétricas primeiramente em mucosa suína e, posteriormente em humanos, sugeriram que o valor ideal para uma eficiente coagulação com profundidade segura seria de 40W durante 2 segundos. Observaram também, que o fluxo de gás argônio não influencia sobremaneira na profundidade da cauterização e que taxas de 0,8 a 1,2L/min são geralmente suficientes para obtenção de um bom arco elétrico. Mencionaram ainda que fluxos acima de 1,2L/min além de não influenciar na eficiência da cauterização, podem resultar em grande volume de gás insuflado durante o exame e redução da tolerabilidade do paciente.

Sendo assim, com o intuito de reduzir a profundidade de coagulação e, por conseguinte, a frequência de úlceras retais demonstrada no grupo controle histórico, optamos por utilizar no grupo experimental, os mesmos parâmetros sugeridos por Sato et al ¹⁰, ou seja, fluxo de 1,2L/min e potência elétrica de 40W. Como resultados, observamos ainda uma elevada frequência de úlceras retais (95,1%), porém estas foram menores ($p < 0,001$), mais rasas ($p < 0,001$) e persistiram por menos tempo ($p = 0,006$) quando comparadas às do grupo controle histórico.

Vale ressaltar que, nos dois grupos, a maioria das úlceras retais já estava presente no momento da segunda sessão (93,9% no grupo controle histórico e 89,7% no grupo experimental), com tempos médios de aparecimento semelhantes (35,0 dias no grupo controle histórico e 35,7 dias no grupo experimental, $p = 0,610$). Ravizza et al ¹⁹ descreveram um tempo médio maior de surgimento das úlceras retais de 54 dias, porém com variação semelhante (30-105 dias). Ainda semelhante ao estudo de Ravizza et al, ¹⁹ todas as úlceras retais apareceram com até duas sessões de APC.

No grupo controle histórico, onde foram utilizados parâmetros mais elevados de APC, o tempo de persistência das úlceras retais foi maior do que no grupo experimental. Ravizza et al, ¹⁹ ao acompanharem a cicatrização das úlceras retais durante o tratamento de 7 pacientes com APC, observaram que 2 destes pacientes ainda apresentavam úlcera retal após a média de 475 dias e sugeriram que a não cicatrização foi devido a sessões subsequentes de APC, após a detecção das mesmas.

Todavia, em nosso estudo, as características mais graves das úlceras retais durante o tratamento foram observadas em sua maioria e, em ambos os grupos, após a realização de uma sessão de APC, ou seja, no surgimento, grande parte das úlceras já se apresentava com

as piores características que assumiriam durante todo o tratamento. Dessa forma, pode-se inferir que não foram nem o número de sessões nem o tempo de tratamento que influenciaram na gravidade das úlceras retais e estudos necessitam ser realizados para elucidar especificamente esta hipótese.

Ademais, as úlceras retais foram responsáveis pela suspensão de 29% das sessões de APC durante os exames do grupo controle histórico e 22% no grupo experimental. Apesar desta diferença não ter sido significativa, a suspensão das sessões de APC para permitir a cicatrização das úlceras retais antes da continuação do tratamento, resultou em um maior intervalo de tempo entre as sessões no grupo controle histórico quando comparado ao grupo experimental (46,28 dias x 31,70 dias, respectivamente; $p=0,001$). Visto que não houve diferença no número de sessões de APC entre os dois grupos, o intervalo de tempo entre as sessões pode ter sido o responsável pelo maior tempo de tratamento observado no grupo controle histórico. Mesmo com essa diferença estatística entre o intervalo de tempo entre as sessões, os resultados dos dois grupos foram similares aos relatados em outros estudos que variaram de 28 a 56 dias.^{20, 23}

Corroborando esta hipótese, tanto o tamanho como a profundidade das úlceras retais associaram-se positivamente com o tempo de tratamento do grupo controle histórico. Por outro lado, no grupo experimental isso não se reproduziu. Mais uma vez, a avaliação retrospectiva através da visualização de fotos pode ter influenciado neste resultado. Enfim, mesmo que a resposta ao tratamento com APC não tenha sido diferente nos dois grupos estudados, um tempo maior de tratamento pode significar maior custo para a instituição e menor aderência do paciente, mas que deveria ser melhor avaliados em estudos de custo-efetividade e de aderência ao tratamento.

7.5 Ausência de diferença na frequência de recidivas durante o seguimento dos dois grupos de comparação.

Depois da alta do tratamento endoscópico com APC, ambos os grupos apresentaram 4 pacientes com recidiva do sangramento retal (14,8% no grupo controle histórico e 10,5% no grupo experimental). Estes valores são semelhantes aos descritos por outros autores, onde a variação de frequência foi de 3,7% a 13,3%, mesmo utilizando diferentes parâmetros de fluxo de gás argônio e potência elétrica.^{9, 15, 21, 24, 32, 38} O tempo médio de recorrência do

sangramento retal no grupo controle histórico foi de 17,87 meses e no grupo experimental de 7,01 meses, similares ao mostrado por Sato et al ¹⁰ que relataram recidiva do sangramento retal após 10, 13 e 15 meses da alta do tratamento com APC. Dentre esses pacientes com recorrência do sangramento retal, nenhum era usuário de AAS. Vale ressaltar que, neste estudo, o uso do AAS não interferiu em nenhuma das variáveis associadas (número de sessões, tempo de tratamento, graduação de Tam, graduação de Chutkan, tamanho da úlcera e profundidade da úlcera), em ambos os grupos.

É importante levar em consideração, no entanto, que o tempo médio de seguimento dos pacientes do grupo experimental foi menor (11,44 meses) do que os pacientes do grupo controle histórico (28,62 meses), apesar de estar dentro do intervalo de seguimento relatado por outros autores, de 10,5 a 34,6 meses. ^{3, 8-10, 15, 17, 19, 24, 33} Dessa forma, seria necessário seguir por um tempo maior os pacientes do grupo experimental para poder comparar as frequências de recidivas entre os dois grupos.

7.6 Limitações do estudo e considerações finais

Este estudo mostrou que o tratamento da proctopatia actínica crônica com APC é seguro e eficaz, independentemente dos parâmetros de fluxo de gás argônio e potência elétrica utilizados, bem como da gravidade endoscópica e clínica no diagnóstico. Entretanto, os nossos dados de comparação entre os parâmetros de APC estudados sugerem que a utilização de parâmetros mais elevados estão relacionados com maior gravidade das úlceras retais, provavelmente por decorrência do maior dano tecidual causado, resultando em um tempo total de tratamento maior quando comparado com parâmetros menores.

A principal limitação do nosso estudo foi o fato de ter usado como grupo de comparação, o controle histórico. Por outro lado, diante da eficácia e segurança obtida com os parâmetros do APC no grupo experimental e pela maior gravidade as úlceras retais no grupo controle, acreditamos que um estudo prospectivo e randomizado entre os dois parâmetros estudados, neste momento, não parecem se justificar eticamente.

Considerando-se a limitação do estudo, os resultados obtidos nesse estudo sugerem que a proctopatia actínica crônica deve ser tratada com APC nos parâmetros de 1,2 L/min / 40W ao invés de 2,0-2,5 L/min / 40-50W. No entanto, torna-se necessário um maior tempo

de seguimento dos pacientes do grupo experimental para melhor avaliação da recidiva com estes novos parâmetros.

8 CONCLUSÕES

Considerando os resultados desse estudo pode-se concluir que:

a) O APC é efetivo e seguro no tratamento da proctopatia actínica crônica independentemente dos parâmetros estudados e das gravidades endoscópicas e clínicas.

b) A utilização de parâmetros maiores de fluxo de gás argônio e potência elétrica resultaram em uma maior frequência de úlceras retais extensas e profundas, como também, em maior tempo de persistência delas.

c) O tempo de tratamento foi maior no grupo controle histórico do que no grupo experimental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

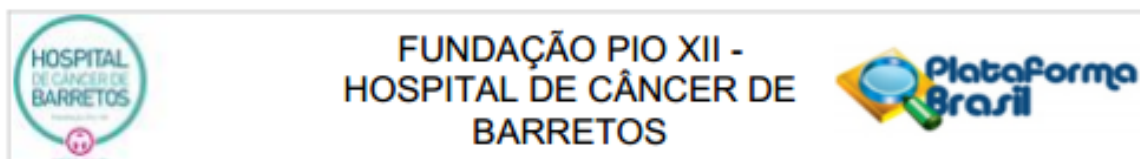
1. Do NL, Nagle D, Poylin VY. *Radiation proctitis: current strategies in management*. **Gastroenterol Res Pract**. 2011;2011:917941.
2. Rustagi T, Mashimo H. *Endoscopic management of chronic radiation proctitis*. **World J Gastroenterol**. 2011;17(41):4554-62.
3. Swan MP, Moore GT, Sievert W, Devonshire DA. *Efficacy and safety of single-session argon plasma coagulation in the management of chronic radiation proctitis*. **Gastrointest Endosc**. 2010;72(1):150-4.
4. Tagkalidis PP, Tjandra JJ. *Chronic radiation proctitis*. **ANZ J Surg**. 2001;71(4):230-7.
5. Hasleton PS, Carr N, Schofield PF. *Vascular changes in radiation bowel disease*. **Histopathology**. 1985;9(5):517-34.
6. Kennedy GD, Heise CP. *Radiation colitis and proctitis*. **Clin Colon Rectal Surg**. 2007;20(1):64-72.
7. Gilinsky NH, Burns DG, Barbezat GO, Levin W, Myers HS, Marks IN. *The natural history of radiation-induced proctosigmoiditis: an analysis of 88 patients*. **Q J Med**. 1983;52(205):40-53.
8. Zinicola R, Rutter MD, Falasco G, Brooker JC, Cennamo V, Contini S, et al. *Haemorrhagic radiation proctitis: endoscopic severity may be useful to guide therapy*. **Int J Colorectal Dis**. 2003;18(5):439-44.
9. Karamanolis G, Triantafyllou K, Tsiamoulos Z, Polymeros D, Kalli T, Misailidis N, et al. *Argon plasma coagulation has a long-lasting therapeutic effect in patients with chronic radiation proctitis*. **Endoscopy**. 2009;41(6):529-31.
10. Sato Y, Takayama T, Sagawa T, Hirakawa M, Ohnuma H, Miyanishi K, et al. *Argon plasma coagulation treatment of hemorrhagic radiation proctopathy: the optimal settings for application and long-term outcome*. **Gastrointest Endosc**. 2011;73(3):543-9.
11. Rossi BM, Nakagawa WT, Fernandes JA, Lopes A, Paegle LD. *Treatment of severe actinic rectitis*. **Sao Paulo Med J**. 1998;116(1):1629-33.
12. Alfadhli AA, Alazmi WM, Ponich T, Howard JM, Prokopiw I, Alaqeel A, et al. *Efficacy of argon plasma coagulation compared to topical formalin application for chronic radiation proctopathy*. **Can J Gastroenterol**. 2008;22(2):129-32.
13. Lenz L, Tafarel J, Correia L, Bonilha D, Santos M, Rodrigues R, et al. *Comparative study of bipolar electrocoagulation versus argon plasma coagulation for rectal bleeding due to chronic radiation coloproctopathy*. **Endoscopy**. 2011;43(8):697-701.

14. Chutkan R LA, Waye J. . *The Argon Plasma Coagulator: a new and effective modality for treatment of radiation proctitis*. **Gastrointest Endosc** 1997;45(4):AB27.
15. Kaassis M, Oberti E, Burtin P, Boyer J. *Argon plasma coagulation for the treatment of hemorrhagic radiation proctitis*. **Endoscopy**. 2000;32(9):673-6.
16. Taieb S, Rolachon A, Cenni JC, Nancey S, Bonvoisin S, Descos L, et al. *Effective use of argon plasma coagulation in the treatment of severe radiation proctitis*. **Dis Colon Rectum**. 2001;44(12):1766-71.
17. Villavicencio RT, Rex DK, Rahmani E. *Efficacy and complications of argon plasma coagulation for hematochezia related to radiation proctopathy*. **Gastrointest Endosc**. 2002;55(1):70-4.
18. Dees J, Meijssen MA, Kuipers EJ. *Argon plasma coagulation for radiation proctitis*. **Scand J Gastroenterol Suppl**. 2006(243):175-8.
19. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, Crosta C. *Frequency and outcomes of rectal ulcers during argon plasma coagulation for chronic radiation-induced proctopathy*. **Gastrointest Endosc**. 2003;57(4):519-25.
20. Rotondano G, Bianco MA, Marmo R, Piscopo R, Cipolletta L. *Long-term outcome of argon plasma coagulation therapy for bleeding caused by chronic radiation proctopathy*. **Dig Liver Dis**. 2003;35(11):806-10.
21. Canard JM, Vedrenne B, Bors G, Claude P, Bader R, Sondag D. *[Long term results of treatment of hemorrhagic radiation proctitis by argon plasma coagulation]*. **Gastroenterol Clin Biol**. 2003;27(5):455-9.
22. Correa P LE, Averbach M, Popoutchi P. *Efficacy and Safety of Argon Plasma Coagulation for the Treatment of Hemorrhagic Radiation Proctitis*. **Gastrointest Endosc**. 2009:AB280.
23. Tormo V, Wikman Jorgensen P, Garcia del Castillo G, Ruiz F, Martinez Egea A. *Effectiveness of argon plasma coagulation in the treatment of chronic actinic proc*. **Rev Esp Enferm Dig**. 2009;101(2):91-3, 4-6.
24. Ben-Soussan E, Antonietti M, Savoye G, Herve S, Ducrotte P, Lerebours E. *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;16(12):1315-8.
25. Tam W, Moore J, Schoeman M. *Treatment of radiation proctitis with argon plasma coagulation*. **Endoscopy**. 2000;32(9):667-72.
26. Haboubi NY, El-Zammar O, O'Dwyer ST, James RJ. *Radiation bowel disease: pathogenesis and management*. **Colorectal Dis**. 2000;2(6):322-9.
27. Donner CS. *Pathophysiology and therapy of chronic radiation-induced injury to the colon*. **Dig Dis**. 1998;16(4):253-61.

28. Smith S, Wallner K, Dominitz JA, Han B, True L, Sutlief S, et al. *Argon plasma coagulation for rectal bleeding after prostate brachytherapy*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2001;51(3):636-42.
29. Hong JJ, Park W, Ehrenpreis ED. *Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy*. **Aliment Pharmacol Ther**. 2001;15(9):1253-62.
30. Fantin AC, Binek J, Suter WR, Meyenberger C. *Argon beam coagulation for treatment of symptomatic radiation-induced proctitis*. **Gastrointest Endosc**. 1999;49(4 Pt 1):515-8.
31. Taylor JG, Disario JA, Bjorkman DJ. *KTP laser therapy for bleeding from chronic radiation proctopathy*. **Gastrointest Endosc**. 2000;52(3):353-7.
32. de la Serna Higuera C, Martin Arribas M, Rodriguez Gomez S, Perez Villoria A, Martinez Moreno J, Betancourt Gonzalez A. *Efficacy and safety of argon plasma coagulation for the treatment of hemorrhagic radiation proctitis*. **Rev Esp Enferm Dig**. 2004;96(11):758-64.
33. Tjandra JJ, Sengupta S. *Argon plasma coagulation is an effective treatment for refractory hemorrhagic radiation proctitis*. **Dis Colon Rectum**. 2001;44(12):1759-65; discussion 71.
34. Sebastian S, O'Connor H, O'Morain C, Buckley M. *Argon plasma coagulation as first-line treatment for chronic radiation proctopathy*. **J Gastroenterol Hepatol**. 2004;19(10):1169-73.
35. Grund KE, D Storek, Farin G. *Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy*. **Endosc Surg Allied Technol**. 1994;2:42-6
36. Grund KE, Straub T, Farin G. *Clinical application of argon plasma coagulation in flexible endoscopy*. **Endosc Digest**. 1998;10:1543-54
37. Wayne JD, Grund KE, Farin G. *Argon plasma coagulation (APC). Clinical usefulness in flexible endoscopy*. **Gastrointest Endosc**. 1996;46(A):306.
38. Silva RA, Correia AJ, Dias LM, Viana HL, Viana RL. *Argon plasma coagulation therapy for hemorrhagic radiation proctosigmoiditis*. **Gastrointest Endosc**. 1999;50(2):221-4.
39. Hanson B, MacDonald R, Shaikat A. *Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review*. **Dis Colon Rectum**. 2012;55(10):1081-95.
40. Jensen DM, Machicado GA, Cheng S, Jensen ME, Jutabha R. *A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation telangiectasia*. **Gastrointest Endosc**. 1997;45(1):20-5.
41. Maunoury V, Brunetaud JM, Cortot A. *Bipolar electrocoagulation treatment for hemorrhagic radiation injury of the lower digestive tract*. **Gastrointest Endosc**. 1991;37(4):492-3.

42. Latorre Sanchez M, Sempere Garcia-Arguelles J, Barcelo Cerda S, Huguet Malaves JM, Canelles Gamir P, Quiles Teodoro F, et al. *[Evaluation of the endoscopic response to argon plasma coagulation in patients with chronic radiation proctopathy]*. **Rev Esp Enferm Dig.** 2008;100(10):619-24.
43. Gheorghe C, Gheorghe L, Iacob R, Iacob S, Simionov I, Bancila I. *Argon plasma coagulation for radiation proctitis*. **Rom J Gastroenterol.** 2003;12(2):107-12.
44. Pandolfi M, Martino M, Bizzotto A, Rea R, Costamagna G, Petruzzello L. *Long Term Follow-Up in a Large Series of Patients with Chronic Radiation Induced Proctitis Treated By Argon Plasma Coagulation*. **Gastrointest Endosc.** 2009;69(5):AB280.
45. Rolachon A, Papillon E, Fournet J. *Is argon plasma coagulation an efficient treatment for digestive system vascular malformation and radiation proctitis?* **Gastroenterol Clin Biol.** 2000;24:1205-10.
46. American, Society, for, Gastrointestinal, Endoscopy. *Endoscopic therapy of anorectal disorders*. **Gastrointest Endosc** 2001;53:867-70.
47. Riou JP, Cohen JR, Johnson H, Jr. *Factors influencing wound dehiscence*. **Am J Surg.** 1992;163(3):324-30.
48. Carlson MA. *Acute wound failure*. **Surg Clin North Am.** 1997;77(3):607-36.
49. Holt DR, Kirk SJ, Regan MC, Hurson M, Lindblad WJ, Barbul A. *Effect of age on wound healing in healthy human beings*. **Surgery.** 1992;112(2):293-7; discussion 7-8.
50. Ashcroft GS, Kielty CM, Horan MA, Ferguson MW. *Age-related changes in the temporal and spatial distributions of fibrillin and elastin mRNAs and proteins in acute cutaneous wounds of healthy humans*. **J Pathol.** 1997;183(1):80-9.
51. Reed MJ, Corsa A, Pendergrass W, Penn P, Sage EH, Abrass IB. *Neovascularization in aged mice: delayed angiogenesis is coincident with decreased levels of transforming growth factor beta1 and type I collagen*. **Am J Pathol.** 1998;152(1):113-23.
52. Cristofalo VJ, Pignolo RJ. *Replicative senescence of human fibroblast-like cells in culture*. **Physiol Rev.** 1993;73(3):617-38.
53. Venkatesh KS, Ramanujam P. *Endoscopic therapy for radiation proctitis-induced hemorrhage in patients with prostatic carcinoma using argon plasma coagulator application*. **Surg Endosc.** 2002;16(4):707-10.

Anexo 1 – Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Câncer de Barretos.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo comparativo entre diferentes parâmetros da coagulação com plasma de argônio no tratamento da retite actínica

Pesquisador: Thiago Rabelo da Cunha

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 09114412.5.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 185.481

Data da Relatoria: 16/01/2013

Apresentação do Projeto:

Adequado.

Objetivo da Pesquisa:

Adequado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequado.

RISCOS E DESCONFORTOS PARA OS PARTICIPANTES

Risco do procedimento endoscópico: Sendo esse um estudo observacional, os riscos e benefícios estarão diretamente relacionados ao procedimento para tratamento da retite actínica. Os desconfortos que normalmente o paciente apresenta no tratamento com plasma de argônio são dor abdominal e as complicações incluem sangramento, estenoses e úlceras.

Risco da coleta de sangue: o paciente pode sentir tontura e apresentar queda da pressão durante a punção da veia. O local da punção pode ficar roxo e dolorido.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

O principal benefício deste estudo para o paciente está na possibilidade de redução na ocorrência de úlceras retais mantendo a eficácia do tratamento na interrupção do sangramento retal da retite

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-6600 **Fax:** (17)3321-6629 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



FUNDAÇÃO PIO XII -
HOSPITAL DE CÂNCER DE
BARRETOS



actínica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado.

Recomendações:

Sem recomendações após últimas alterações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII e Hospital do Câncer de Barretos ANALISOU as pendências do referido projeto e decidindo que o mesmo encontra-se APROVADO.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios parciais previstos para 15/01/2014.
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
4. Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o Biobanco para início do processamento.
5. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-6600

Fax: (17)3321-6629

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



FUNDAÇÃO PIO XII -
HOSPITAL DE CÂNCER DE
BARRETOS



BARRETOS, 15 de Janeiro de 2013

Assinador por:
José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani
(Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-6600

Fax: (17)3321-6629

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br

Anexo 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação em pesquisa.

Titulo do Projeto: **“Comparação entre dois diferentes parâmetros de coagulação com plasma de argônio (APC) no tratamento da proctopatia actínica crônica: ensaio clínico com controle histórico”**.

INVESTIGADORES DO ESTUDO

Hospital de Câncer de Barretos, Brasil

Thiago Rabelo da Cunha

Identificação do participante

Número do prontuário médico

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo que será realizado no Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII.

Este Termo de Consentimento explica porque este estudo está sendo realizado e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também descreve os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar. Após analisar as informações com a pessoa que explica este Termo de Consentimento, e esclarecer suas dúvidas, você deverá ter o conhecimento necessário para tomar uma decisão esclarecida sobre sua participação ou não neste estudo.

JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO

A radioterapia é uma importante opção de tratamento nos tumores da pelve, como o da próstata e o do colo do útero. Entretanto, a radioterapia pode causar como efeito indesejado uma alteração no reto denominada proctopatia actínica que pode vir acompanhada de sangramento nas fezes. A proctopatia actínica ocorre em 5 a 20% dos pacientes que fizeram radioterapia e pode levar a anemia. Um dos tratamentos do sangramento da proctopatia actínica é a cauterização do reto com o gás argônio combinado a uma corrente elétrica. Este tratamento é usado frequentemente no Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos. Entretanto, nas doses no qual este tratamento vem sendo usado, tem causado úlceras no reto que podem estar associadas à dor e sangramento anal. Este estudo pretende avaliar um novo protocolo do Departamento

de Endoscopia para a proctopatia actínica usando o tratamento com gás de argônio, porém em doses mais baixas.

OBJETIVO DO ESTUDO

Este estudo tem como objetivo final a redução da ocorrência de úlceras no reto pós-cauterização da proctopatia actínica com doses menores de gás argônio, mantendo eficácia semelhante a do tratamento prévio.

PROCEDIMENTOS E METODOLOGIA

O exame é o mesmo que é feito de rotina no Departamento de Endoscopia para tratamento endoscópico com plasma de argônio.

Serão incluídos 35 pacientes com proctopatia actínica encaminhados para o Departamento de Endoscopia. Serão coletados dados clínicos de cada paciente para posterior análise estatística.

Para a realização da coagulação com plasma de argônio, é necessária uma colonoscopia. Para este exame deverá ser pega uma veia (punção venosa). O paciente receberá uma sedação (remédio na veia para dormir) e durante todo o procedimento o estará dormindo; ao término irá acordar, mas poderá permanecer sonolento (a) durante o dia todo. Os pacientes serão seguidos por pelo menos 6 meses após a alta do tratamento até o final do estudo para avaliação de recorrência da proctopatia actínica.

Serão coletados 5ml (½ colher de sopa) de sangue apenas para análise de anemia (hemoglobina e hematócrito).

Todo o material coletado durante este estudo e os dados obtidos durante o estudo não serão utilizados para outros fins além daqueles explicados neste Termo de Consentimento.

RISCOS E DESCONFORTOS PARA OS PARTICIPANTES

Risco do procedimento endoscópico: Sendo esse um estudo observacional, os riscos e benefícios estarão diretamente relacionados ao procedimento para tratamento da proctopatia actínica. Os desconfortos que normalmente o paciente apresenta no tratamento com plasma de argônio são dor abdominal e as complicações incluem sangramento, estenoses e úlceras.

Risco da coleta de sangue: o paciente pode sentir tontura e apresentar queda da pressão durante a punção da veia. O local da punção pode ficar roxo e dolorido.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

O principal benefício deste estudo para o paciente está na possibilidade de redução na ocorrência de úlceras retais mantendo a eficácia do tratamento na interrupção do sangramento retal da proctopatia actínica.

INTERRUPÇÃO DO ESTUDO

Este estudo poderá ser encerrado antes do prazo se houver dúvidas relativas à sua segurança, eficácia ou por razões administrativas. Qualquer que seja o motivo, o estudo

somente será interrompido depois da avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos que o aprovou, a não ser que existam razões de segurança que exijam a interrupção imediata do estudo.

LIBERDADE DE RECUSA

A sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória. Você pode aceitar participar do estudo e depois desistir a qualquer momento, sem causar prejuízo ao seu tratamento ou assistência neste hospital. Vale ressaltar que o tratamento da proctopatia actínica será o mesmo caso você aceite ou não participar do estudo. Sua participação será para avaliação dos resultados do tratamento. Você também poderá pedir a qualquer momento que as suas informações sejam excluídas completamente deste estudo e que elas não sejam usadas para mais nada.

GARANTIA DE SIGILO

O Hospital de Câncer de Barretos tomará todas as medidas para manter suas informações pessoais (como nome, endereço e outras) em sigilo. Durante todo o estudo e mesmo depois que terminar, quando os resultados deste estudo forem publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos ou reuniões, a sua identidade será guardada em segredo, não sendo revelada qualquer informação a seu respeito que possa identificar você publicamente. Contudo, durante o estudo, algumas pessoas do Hospital de Câncer de Barretos envolvidas diretamente na pesquisa poderão ter acesso aos seus dados. Mesmo assim, os seus dados serão preservados e não serão divulgados publicamente.

CUSTOS, REMUNERAÇÃO E INDENIZAÇÃO

A participação neste estudo não terá custos a mais para você. Os custos relacionados diretamente com o estudo serão pagos pela instituição que está participando deste estudo. Também não haverá qualquer tipo de pagamento devido à sua participação (mesmo que haja patentes ou descobertas). Se você sofrer algum dano a sua saúde como resultado da sua participação nesse estudo nesta instituição, o Hospital de Câncer de Barretos será responsável por lhe dar todo o tratamento necessário e de forma gratuita. Ao assinar este Termo de Consentimento, você não perderá nenhum direito, inclusive o de obter indenização por dano a sua saúde se isto acontecer.

ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS, SUGESTÕES E RECLAMAÇÕES

Você poderá tirar qualquer dúvida sobre o estudo, fazer críticas, sugestões e reclamações diretamente com o pesquisador no Hospital de Câncer de Barretos, Thiago Rabelo da Cunha, no telefone (17) 3321-6600, ramal: 6777. Você também poderá entrar em contato com Sérgio Vicente Serrano, coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos (CEP-HCB), localizado na Rua Antenor Duarte Vilela, 1331 – telefone (17) 3321-6600, ramal 6894 – e-mail: cep@hcancerbarretos.com.br

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Entendi o estudo. Tive a oportunidade de ler o Termo de Consentimento ou alguém o leu para mim. Tive a oportunidade de pensar, fazer perguntas e falar a respeito do documento com outras pessoas quando precisei. Autorizo a minha inclusão neste estudo. Ao assinar este Termo de Consentimento, não renuncio a nenhum dos meus direitos legais. Este

documento será assinado em duas vias, sendo que uma cópia ficará comigo e outra com o pesquisador.

DESTINO DOS MATERIAIS BIOLÓGICOS/ USO EM PESQUISAS FUTURAS

Autorizo o uso de todos os materiais biológicos coletados durante este estudo (sangue) para os fins explicados neste Termo de Consentimento.

Nome por extenso do sujeito de pesquisa ou do representante legal

Data

Assinatura

Nome por extenso do responsável que explicou e obteve o Termo de Consentimento

Data

Assinatura

Nome por extenso da testemunha imparcial (para casos de analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Data

Assinatura

Anexo 3 - Ficha clínica da Proctopatia Actínica Crônica - Hospital de Câncer de Barretos.

1	Identificação	1	
2	Registro Hospitalar	2	
3	Iniciais	3	
4	Data de nascimento DD/MM/AAAA	4	
5	Sexo 1- Feminino; 2- Masculino	5	
6	Neoplasia Primária 1- Próstata; 2- Colo de útero; 3- Outro _____; 88- NA	6	
ANTECEDENTES PESSOAIS			
7	Tabagismo 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	7	
8	Diabetes Melitus 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	8	
9	Doença Inflamatória Intestinal prévia 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	9	
10	AAS 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	10	
11	Anti Coagulante 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	11	
RADIOTERAPIA			
12	Data do Início DD/MM/AAAA	12	
13	Data do Término DD/MM/AAAA	13	
14	Dose cGy	14	
SINTOMATOLOGIA			
15	Dor 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	15	
16	Data da dor DD/MM/AAAA	16	
17	Tenesmo 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	17	
18	Data do Tenesmo DD/MM/AAAA	18	
19	Diarréia 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	19	
20	Data da Diarréia DD/MM/AAAA	20	
21	Sangramento 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	21	
22	Data do Sangramento DD/MM/AAAA	22	
23	Outro ESPECIFIQUE	23	
24	Data do outro sintoma DD/MM/AAAA	24	
TRATAMENTO			
25	Clínico 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	25	
26	Qual? 1-Antiinfl.; 2- Cort.; 3- ATB; 4- Sucralfato; 5- O2 Hiperb.; 6-AntiOxi; 7- Outro; 99- Ignorado	26	
27	Data do Início DD/MM/AAAA	27	
28	Data do Término DD/MM/AAAA	28	
ENDOSCOPIA DIAGNÓSTICA			
29	Data DD/MM/AAAA	29	
30	Queixa de Sangramento 1-Sem queixa; 2- Intermitente; 3- Diário Leve; 4- Diário Moderado; 5- Diário Intenso	30	
31	Extensão das Telangiectasias 1-≤10cm BA; 2->10cm BA; 99- Ignorado	31	

32	Porcentagem da Circunferência 1- ≤50%; 2->50%; 99- Ignorado	32	
33	Avaliação Endoscópica do Sangramento 0- Não; 1-Espontâneo; 2- Ao toque do aparelho; 99- Ignorado	33	
34	Classificação de Zinicola 1- A; 2- B;3- C;99- Ignorado	34	
35	Hb 99- Ignorado	35	
ENDOSCOPIA TERAPEUTICA (1ª SESSÃO)			
36	Data DD/MM/AAAA	36	
37	Parâmetros 1- 2,5 L/min e 40W; 2- 1,2 L/min e 40W	37	
38	Queixa de Sangramento 1-Sem queixa; 2- Intermitente; 3- Diário Leve; 4- Diário Moderado; 5- Diário Intenso	38	
39	Grau de Sangramento 0- sem; 1-sangueno papel; 2-sangue novaso; 3-sangue com coágulos; 4-transfusões	39	
40	Avaliação Endoscópica do Sangramento 0- Não; 1-Espontâneo; 2- Ao toque do aparelho; 99- Ignorado	40	
41	Hb 99- Ignorado	41	
ENDOSCOPIA TERAPEUTICA (2ª SESSÃO)			
42	Data DD/MM/AAAA	42	
43	HB 99- Ignorado	43	
44	Queixa de Sangramento 1-Sem queixa; 2- Intermitente; 3- Diário Leve; 4- Diário Moderado; 5- Diário Intenso	44	
45	Grau de Sangramento 0- sem; 1-sangueno papel; 2-sangue novaso; 3-sangue com coágulos; 4-transfusões	45	
46	Complicação 0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	46	
47	Qual? 1- Úlcera; 2- Estenose; 3- Dor; 99- Ignorado	47	
48	Tamanho da Úlcera 1- ≤10mm; 2->10mm; 99- Ignorado	48	
49	Avaliação Endoscópica do Sangramento 0- Não; 1-Espontâneo; 2- Ao toque do aparelho; 99- Ignorado	49	
50	Tratamento com Argon? 0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	50	
ENDOSCOPIA TERAPEUTICA (3ª SESSÃO)			
51	Data DD/MM/AAAA	51	
52	HB 99- Ignorado	52	
53	Queixa de Sangramento 1-Sem queixa; 2- Intermitente; 3- Diário Leve; 4- Diário Moderado; 5- Diário Intenso	53	
54	Grau de Sangramento 0- sem; 1-sangueno papel; 2-sangue novaso; 3-sangue com coágulos; 4-transfusões	54	
55	Complicação 0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	55	
56	Qual? 1- Úlcera; 2- Estenose; 3- Dor; 99- Ignorado	56	
57	Tamanho da Úlcera 1- ≤10mm; 2->10mm; 99- Ignorado	57	
58	Avaliação Endoscópica do Sangramento 0- Não; 1-Espontâneo; 2- Ao toque do aparelho; 99- Ignorado	58	
59	Tratamento com Argon? 0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	59	
ENDOSCOPIA TERAPEUTICA (4ª SESSÃO)			
60	Data DD/MM/AAAA	60	
61	HB 99- Ignorado	61	
62	Queixa de Sangramento 1-Sem queixa; 2- Intermitente; 3- Diário Leve; 4- Diário Moderado; 5- Diário Intenso	62	
63	Grau de Sangramento 0- sem; 1-sangueno papel; 2-sangue novaso; 3-sangue com coágulos; 4-transfusões	63	

64	Complicação	0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	64	
65	Qual?	1- Úlcera; 2- Estenose; 3- Dor; 99- Ignorado	65	
66	Tamanho da Úlcera	1- ≤10mm; 2->10mm; 99- Ignorado	66	
67	Avaliação Endoscópica do Sangramento	0- Não; 1-Espontâneo; 2- Ao toque do aparelho; 99- Ignorado	67	
68	Tratamento com Argon?	0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	68	
ENDOSCOPIA TERAPEUTICA (5ª SESSÃO)				
69	Data	DD/MM/AAAA	69	
70	HB	99- Ignorado	70	
71	Queixa de Sangramento	1-Sem queixa; 2- Intermitente; 3- Diário Leve; 4- Diário Moderado; 5- Diário Intenso	71	
72	Grau de Sangramento	0- sem; 1-sangueno papel; 2-sangue novaso; 3-sangue com coágulos; 4-transfusões	72	
73	Complicação	0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	73	
74	Qual?	1- Úlcera; 2- Estenose; 3- Dor; 99- Ignorado	74	
75	Tamanho da Úlcera	1- ≤10mm; 2->10mm; 99- Ignorado	75	
76	Avaliação Endoscópica do Sangramento	0- Não; 1-Espontâneo; 2- Ao toque do aparelho; 99- Ignorado	76	
77	Tratamento com Argon?	0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	77	
ENDOSCOPIA TERAPEUTICA (6ª SESSÃO)				
78	Data	DD/MM/AAAA	78	
79	HB	99- Ignorado	79	
80	Queixa de Sangramento	1-Sem queixa; 2- Intermitente; 3- Diário Leve; 4- Diário Moderado; 5- Diário Intenso	80	
81	Grau de Sangramento	0- sem; 1-sangueno papel; 2-sangue novaso; 3-sangue com coágulos; 4-transfusões	81	
82	Complicação	0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	82	
83	Qual?	1- Úlcera; 2- Estenose; 3- Dor; 99- Ignorado	83	
84	Tamanho da Úlcera	1- ≤10mm; 2->10mm; 99- Ignorado	84	
85	Avaliação Endoscópica do Sangramento	0- Não; 1-Espontâneo; 2- Ao toque do aparelho; 99- Ignorado	85	
86	Tratamento com Argon?	0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	86	
ENDOSCOPIA TERAPEUTICA (7ª SESSÃO)				
87	Data	DD/MM/AAAA	87	
88	HB	99- Ignorado	88	
89	Queixa de Sangramento	1-Sem queixa; 2- Intermitente; 3- Diário Leve; 4- Diário Moderado; 5- Diário Intenso	89	
90	Grau de Sangramento	0- sem; 1-sangueno papel; 2-sangue novaso; 3-sangue com coágulos; 4-transfusões	90	
91	Complicação	0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	91	
92	Qual?	1- Úlcera; 2- Estenose; 3- Dor; 99- Ignorado	92	
93	Tamanho da Úlcera	1- ≤10mm; 2->10mm; 99- Ignorado	93	
94	Avaliação Endoscópica do Sangramento	0- Não; 1-Espontâneo; 2- Ao toque do aparelho; 99- Ignorado	94	
95	Tratamento com Argon?	0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	95	
ALTA				

96	Data	DD/MM/AAAA	96	
SEGUIMENTO (4 SEMANAS)				
97	Data	DD/MM/AAAA	97	
98	HB	99- Ignorado	98	
99	Complicação	0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	99	
100	Qual?	1- Úlcera; 2- Estenose; 3- Dor; 99- Ignorado	100	
101	Tratamento da complicação	DESCREVER	101	
102	Tamanho da Úlcera	1- ≤10mm; 2->10mm; 99- Ignorado	102	
103	Classificação do Bem-Estar Pós-Tratamento	1- Melhorou; 2- Piorou; 3- Não Mudou	103	
SEGUIMENTO (6 MESES)				
104	Data	DD/MM/AAAA	104	
105	HB	99- Ignorado	105	
106	Complicação	0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	106	
107	Qual?	1- Úlcera; 2- Estenose; 3- Dor; 99- Ignorado	107	
108	Tratamento da complicação	DESCREVER	108	
109	Tamanho da Úlcera	1- ≤10mm; 2->10mm; 99- Ignorado	109	
110	Classificação do Bem-Estar Pós-Tratamento	1- Melhorou; 2- Piorou; 3- Não Mudou	110	
RECIDIVA				
111	Recidiva?	0- Não; 1- Sim	111	
112	Data da recidiva	DD/MM/AAAA ; 99- Ignorado	112	
113	Tratamento para recidiva	0- Não; 1- Sim;99- Ignorado	113	
114	Qual tratamento para a recidiva?	1- APC; 2- Clínico; 99- Ignorado	114	
FOLLOW-UP				
115	Data do último follow-up	DD/MM/AAAA	115	
116	"Status" do paciente	1- vivo; 2- óbito	116	
117	Data do óbito	DD/MM/AAAA	117	