

**FECHAMENTO PRECOCE DO ESTOMA DE
PROTEÇÃO APÓS CIRURGIA DE EXCIÇÃO
TOTAL DO MESORRETO (ETM) COM
PRESERVAÇÃO ESFINCTERIANA**

PAULA MENDONÇA TAGLIETTI

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Doutora
em Ciências da Saúde
Área de Concentração: Oncologia**

Orientador: Dr. Samuel de Aguiar Junior

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Taglietti, Paula Mendonça

Fechamento precoce do estoma de proteção após cirurgia de excisão total do mesorreto (ETM) com preservação esfinteriana /

Paula Mendonça Taglietti - São Paulo, 2018.

94p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Samuel de Aguiar Junior

Descritores: 1. Estomas Cirúrgicos/Surgical Stomas. 2. Neoplasias Retais/cirurgia/Rectal Neoplasms/surgery. 3. Ileostomia/Ileostomy. 4. Anastomose Cirúrgica/Anastomosis, Surgical. 5 Estudos Prospectivos/Prospective Studies

Desconfie do destino e acredite em você. Gaste mais sonhando, fazendo que planejando, vivendo que esperando, porque embora quem quase tenha morrido esteja vivo, quem quase vive já morreu.

Sarah Westphal

Não fiz o melhor, mas fiz tudo para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas não sou o que era antes.

Marthin Lutter King Jr

DEDICATÓRIA

A Deus, que sempre esteve presente em minha vida, e que me dá força diária para enfrentar todas as dificuldades e desafios.

À minha família, principalmente minha mãe e meu irmão, que sempre me ajudou na formação de meu carácter e personalidade, e que continua a me apoiar em minhas conquistas - por mais que não as aceitasse algumas vezes.

Ao apoio que sempre recebi de colegas da proctologia, onde fiz minha residência, principalmente à Dra. Tereza Vilarinö e ao Dr. Vinicius Falleiros.

A todos os amigos que fiz nesta instituição, e que me ajudaram na realização deste doutorado, especialmente a todo o grupo do núcleo de tumores colorretais e ao setor de endoscopia e colonoscopia do A.C.Camargo Cancer Center.

Às amigas que fiz durante esse percurso de mestrado e doutorado, Mariane Messias Lima e Bruna Catin.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Samuel Aguiar Junior, por ter me orientado desde o mestrado, por todos esses anos, e ter me dado a oportunidade de ser sua orientanda dentro desta instituição de ensino, confiando em mim e em meu trabalho como médica.

Aos Colegas do Departamento do Núcleo de Tumores Colorretais do A.C.Camargo Cancer Center, Prof. Dr Ademar Lopes, Dr. Wilson Toshihiko Nakagawa, Dr. Ranyell Spencer, Dr. Paulo Roberto Stevanato Filho, Dr. Tiago Santoro Bezerra e Dra. Renata Mayumi Takahashi.

À equipe médica e aos colaboradores do setor de Endoscopia e Colonoscopia do A.C.Camargo Cancer Center, por terem ajudado na realização das retossigmoidoscopias neste trabalho.

Às secretárias da pós-graduação pelo excelente trabalho realizado nesta instituição e pela orientação passada aos alunos.

À Biblioteca, onde fiz minhas pesquisas durante esse trabalho, o empenho para que conseguisse artigos que muito contribuíram para a confecção desse estudo, especialmente à Sra. Suely Francisco.

RESUMO

Taglietti MP. **Fechamento precoce do estoma de proteção após cirurgia de excisão total do mesorreto (ETM) com preservação esfinteriana.** São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

INTRODUÇÃO: A criação de uma anastomose esbarra no risco de fístulas anastomóticas, levando às reintervenções cirúrgicas, morbidade, longo tempo de hospitalização e mortalidade em alguns casos. A realização de um estoma de proteção diminui as consequências decorrentes de uma fístula.

METODOLOGIA: Trata-se de um estudo clínico observacional tipo coorte prospectiva, cujo **objetivo principal** é avaliar as taxas de complicações do fechamento precoce (dentro de 10-14 dias) e, **secundariamente**, o impacto do fechamento precoce do estoma de proteção sobre o tempo de início da quimioterapia adjuvante, e avaliar a taxa de fístula subclínica identificada pela retoscopia. Os critérios de inclusão utilizados foram: pacientes com adenocarcinomas de reto, submetidos a radio/quimioterapia, que realizaram cirurgia radical de ETM com preservação esfinteriana, anastomoses colorretais baixas por duplo grampeamento. Pacientes também apresentando no máximo complicações de graus I e II no pós-operatório de cirurgia radical de ETM, com preservação esfinteriana (conforme a classificação de Clavien Dindo). Todos eles em boas condições clínicas, definidos através da escala de performance de Karnofski - maior que 80% - e classificação de ASA até II. Os critérios de exclusão foram: pacientes em uso de corticosteroides, submetidos à preservação esfinteriana por meio de dissecação interesfinteriana e anastomose coloanal manual, e, foram também excluídos aqueles que apresentaram sinais de fístula pela retoscopia ou qualquer outro sinal clínico ou radiológico de fístula. Os pacientes que conseguiram realizar o fechamento da ileostomia, no período de até 14 dias, foram denominados de grupo 1; no período de 15 a 30 dias, de grupo 2, e, de 31 a 90 dias, de grupo 3. **RESULTADO:** No período de

setembro de 2015 a fevereiro de 2018, foram realizadas 136 cirurgias de ressecção anterior do reto, com ETM e preservação esfinteriana, em pacientes portadores de adenocarcinomas de reto médio e inferior (estádios clínicos cT2, T3-T4/ N+), e que realizaram tratamento neoadjuvante por radio e quimioterapia. Dos 136 pacientes - 61 elegíveis – apenas 15 conseguiram realizar o fechamento precoce. Os 15 pacientes foram caracterizados por apresentarem uma idade média de 54,5 anos, 66,7% serem do sexo masculino, 73,3% dos mesmos apresentarem tumores localizados entre 5 a 8 cm BA, nível médio do c.e.a de 13,4 ng/ml, estadiamento clínico: cT3 em 86,7%, N1 em 46,7%. A via de acesso utilizada foi robótica em 46,7%, estadiamento cirúrgico ypT0 46,7%, N0 em 86,7%. Retoscopia realizada entre 8 a 13 dias e o fechamento de 7 a 14 dias. As complicações do fechamento ocorreram em 26,7% dos pacientes e o intervalo entre a cirurgia e início da quimioterapia variou de 35 a 100 dias nesse grupo. **CONCLUSÃO:** O fechamento precoce das ileostomias em pacientes submetidos a ressecção anterior do reto com ETM é factível e tem mostrado ser seguro. O início da quimioterapia adjuvante foi mais precoce nos pacientes que realizaram o fechamento precoce *versus* acima de 30 dias. A presença de fístulas subclínicas pela retoscopia foi de 8,69%.

SUMMARY

Taglietti MP. **[Early closure of the protective stoma after total mesorectomy excision (TME) with sphincter preservation]**. São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

INTRODUCTION: The creation of an anastomosis runs the risk of anastomotic leaks, leading to surgical reoperation, morbidity, long hospitalization and mortality in some cases. Performing a protective stoma reduces the consequences of a fistula. **METHODS:** It is a prospective cohort-type clinical observational study, whose main objective is to evaluate the rates of early closure complications (within 10-14 days) and, secondarily, the impact of the early closure of the stoma protection on the time of onset adjuvant chemotherapy and to assess the rate of subclinical fistula identified in early retoscopy. The inclusion criteria used were: patients with adenocarcinomas of the rectum submitted to radio / chemotherapy, who underwent radical surgery of ETM with preservation of the sphincter, low colorectal anastomoses by double stapling, presenting in the maximum complications grades I and II postoperatively of the radical surgery of ETM with sphincter preservation (according to Clavien Dindo Classification), in good clinical conditions, defined as a Karnofski performance scale greater than 80% and ASA II classification. The exclusion criteria were patients using corticosteroids, submitted sphincter preservation through interphincteric dissection and manual coloanal anastomosis, and those who presented signs of fistula by retoscopy or any other clinical or radiological sign of fistula. The patients who were able to perform at the ileostomy closure within a period of up to 14 days were referred to as group 1, in the period from 15 to 30 days - group 2 and from 31 to 90 days - group 3. **RESULTS:** In the period of September 2015 to February 2018, 136 surgeries of anterior rectal resection with ETM and sphincter preservation were performed in patients with medium and inferior rectal adenocarcinomas, clinical stages cT2, T3-T4

/ N +, who underwent neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy. Out of 136 patients, 61 considered eligible, only 15 achieved early closure. These 15 were characterized by a mean age of 54.5 years, 66.7% of males, 73.3% with tumors located between 5 and 8 cm BA, mean level of cea of 13.4 ng / ml, staging clinical: cT3 in 86.7%, N1 in 46.7%, access route used was robotic in 46.7%, surgical staging and pT0 46.7%, N0 in 86.7%. Retroscopy performed between 8 to 13 days and closure of 8 to 14 days. The closure complications occurred in 26.7% of the patients and the interval between surgery and onset of chemotherapy ranged from 35 to 100 days in this group. **CONCLUSION:** Early closure of ileostomies in patients submitted to anterior resection of the rectum with ETM is feasible, and has shown to be safe. The onset of adjuvant chemotherapy was earlier in patients who completed early closure versus over 30 days. The presence of subcylical fistulas by retroscopy was 8.69%.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de Câncer de Reto – Doença Locorregional	34
Figura 2	Imagens de retossigmoidoscopias precoces com anastomoses, apresentando anastomoses íntegras	36
Figura 3	Imagens de retossigmoidoscopias precoces com anastomoses, apresentando fístulas ou falhas de anastomose.....	36
Figura 4	Fluxograma do estudo	39
Figura 5	Gráfico da distribuição de tempo de fechamento das ileostomias <i>versus</i> início da quimioterapia	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas pré-neoadjuvância/cirúrgica e sócio demográficas dos pacientes que fecharam as ileostomias em até 14 dias.....	41
Tabela 2	Estadiamento pós operatório.	42
Tabela 3	Tempo para início da adjuvância - pacientes que fecharam em até 14 dias.....	43
Tabela 4	Dados clínicos e desfecho dos pacientes com fechamento precoce.	44
Tabela 5	Características clínicas pré – neoadjuvância/ cirúrgica e sócio demográficas dos pacientes que fecharam as ileostomias entre o período de 15-30 dias.....	47
Tabela 6	Características clínicas pré-neoadjuvância/ cirúrgica e sócio demográficas dos pacientes que fecharam as ileostomias entre o período de 31-90 dias.....	50
Tabela 7	Associação entre os grupos e as complicações (Clavien Dindo).....	52
Tabela 8	Início da quimioterapia adjuvante entre os grupos	53

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluourouracil
ACS	American Cancer Society
APR	Amputação abdominoperineal do reto
ASA	American Society of Anesthesiology
BA	Borda Anal
CCR	Câncer colorretal
CD	Clavien Dindo
CEP	Comitê de ética em pesquisa
DM	Diabetes Mellitus
ETM	Excisão total do mesorreto
EUA	Estados Unidos da América
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
IC	de Confiança
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional do Câncer do Brasil
IRA	Insuficiência renal aguda
LP	Linha Pectínea
M	Metástases
N	Linfonodos
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C Reativa
RAR	Ressecção anterior do reto
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RR	Risco Relativo
STA	Sutura anastomose com Grampeadores
SUA	Sutura Anastomose Manual
T	Tumor
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Esclarecido
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Avaliação da integridade da anastomose	11
1.2	Considerações técnicas do fechamento da Ileostomia.....	20
2	OBJETIVOS	25
2.1	Objetivo Primário	25
2.2	Objetivo Secundário	25
3	METODOLOGIA	26
3.1	Tipo de estudo.....	26
3.2	Desfechos.....	26
3.3	Origem dos pacientes e amostras	26
3.4	Critérios de inclusão	27
3.5	Critérios de exclusão	27
3.6	Protocolo do estudo.....	28
3.7	Avaliação da integridade da anastomose	29
3.8	Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	30
3.9	Métodos e testes estatísticos	30
3.10	Padronização do tratamento.....	31
4	RESULTADOS	35
4.1	Motivos de atraso para o fechamento precoce (antes de 14 dias)	38
4.2	Pacientes que realizaram fechamento em até 14 dias	39
4.3	Pacientes que realizaram fechamento entre 15-30 dias (grupo 2)	45
4.4	Pacientes que realizaram fechamento entre 31-90 dias (grupo 3)	48
4.5	Complicações observadas nos grupos.....	51
4.6	Associação entre os grupos e o tempo para início de quimioterapia.	52
5	DISCUSSÃO	55

6	CONCLUSÃO	80
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

ANEXO

Anexo 1 Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

APÊNDICES

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

Apêndice 2 Questionário de Avaliação dos Casos

1 INTRODUÇÃO

A Sociedade Americana de Câncer estimou para 2017 cerca de 135.430 casos novos de câncer colorretal (CCR) e 50.260 mortes por essa doença. Embora a maioria dos casos novos ocorram (58%) em pessoas com 65 anos ou mais, 45% dos homens e 39% das mulheres são mais jovens que a idade de 65 anos (American Cancer Society-ACS 2017).

O CCR é o terceiro câncer mais comumente diagnosticado entre homens e mulheres nos Estados Unidos da América (EUA). A incidência e a mortalidade têm caído por várias décadas devido a mudanças históricas nos fatores de risco (queda no tabagismo, consumo de carnes vermelhas e aumento no uso de aspirinas), devido à introdução e disseminação de testes de rastreamento e também à melhora nos tratamentos e na mortalidade (ACS 2017).

A incidência geral do CCR em indivíduos acima de 50 anos, declinou entre 2009 e 2013, com uma queda anual excedendo 5% em 7 estados dos EUA. Contudo, a incidência do tumor de reto nos indivíduos entre 50 a 64 anos se manteve estável. Já entre os adultos com menos de 50 anos, a incidência do CCR aumentou cerca de 22% de 2000 a 2013, decorrente de tumores no cólon distal e reto (ACS 2017).

A estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o Brasil, é de 17.380 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e 18.900 em mulheres para cada ano do biênio de 2018/19. Esses valores correspondem

a um risco estimado de 16,83 casos novos a cada 100 mil homens e 17,90 para cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde 2018).

É evidente a ocorrência de uma transição nutricional em todo o mundo - o que afeta principalmente os países em desenvolvimento. Assim, os fatores de risco ligados ao estilo de vida são modificáveis e incluem o consumo de bebidas alcoólicas, a baixa ingestão de frutas e vegetais, o alto consumo de carnes vermelhas e de alimentos processados; a obesidade, o tabagismo e a inatividade física (Ministério da Saúde 2018).

O primeiro grande avanço na cirurgia do câncer de reto foi representado pela amputação do reto com os acessos perineal e abdominal, (AAPR) proposta por Ernest Miles, em 1908. Esse autor preconizou a ressecção do reto e todo o canal anal, obtendo controle local de 100% no primeiro ano de seguimento. Apesar da obrigatoriedade de uma colostomia definitiva, a técnica se popularizou, pois os resultados foram animadores. Depois desse marco, os grandes eventos na cirurgia do câncer de reto foram a ressecção anterior do reto (RAR), proposta por Dixon, a redução da margem distal para 2cm proposta por WILLIAMS et al. (1983), além da possibilidade de anastomose coloanal manual - difundida por PARKS e PERCY (1982) - que aumentou a chance de preservação esfinteriana (SARMENTO et al. 2008).

Em 1982, Heald et al. introduziram a excisão total do mesorreto (ETM) - o princípio cirúrgico mais importante citado por HEALD e RYALL (1986, p.1477), pois o mesorreto poderá abrigar depósitos tumorais acima de 4 cm caudal do nível inferior do tumor. A ETM consiste na dissecação

entre os planos visceral e parietal da fáscia endopélvica, confirmando a remoção dos linfonodos locorregionais contidos dentro do mesorreto, enquanto preserva os nervos autonômicos e controla a perda sanguínea. Vários estudos retrospectivos e de *coortes* têm mostrado que a ETM está associada à diminuição na frequência de recidiva local, como foi evidenciado no *Dutch TME Trial* (KAPITEIJN et al. 2001).

A superioridade da rádio e quimioterapia pré-operatória foi demonstrada por meio do *German Rectal Cancer Trial* (CAO/ARO/AIO 94 trial), mostrando que a abordagem pré-operatória resultou em melhora do controle local, menor toxicidade, mas sem diferenças significativas nas taxas de sobrevida geral (SAUER et al. 2004). A incidência de resposta completa varia de 10 a 30% e tem sido associada com uma diminuição da recorrência local, melhora da sobrevida livre de doença e aumento na preservação esfinteriana (KALADY et al. 2009).

Portanto, pode-se dizer que o tratamento do câncer de reto é multidisciplinar, sendo o procedimento cirúrgico optado de acordo com a preferência do paciente, localização tumoral e estágio da doença, o que permite o procedimento de preservação esfinteriana e ressecção anterior do reto. A ressecção anterior vem com três opções cirúrgicas: uma anastomose primária, uma anastomose com estoma de proteção, e um fechamento com colostomia terminal. Cada uma dessas opções tem vantagens e desvantagens e uma evolução correspondente (BAKKER et al. 2014).

A criação de uma anastomose esbarra no risco de fístula anastomótica, levando a reintervenções cirúrgicas, morbidade, longo tempo de hospitalização e mortalidade em alguns casos. Portanto, a realização de um estoma de proteção diminui as consequências decorrentes de uma fístula. No entanto, um estoma leva a dificuldades de cuidados e complicações relacionadas, como: hérnias paraestomal, readmissão para reidratação, reversão ou fechamento de ostomias, abscessos e complicações pós-operatórias após seu fechamento. Além do fato de que uma grande quantidade de estomas temporários nunca são revertidos e se tornam permanentes (BAKKER et al. 2014).

O retorno de uma ostomia, após o período de 6 a 12 semanas, pode se prolongar se o paciente for para quimioterapia adjuvante. Isto ocorre em cerca de 1/3 dos pacientes e expõe os mesmos à significativa morbidade, tendo impacto na qualidade de vida e custos econômicos consideráveis. Portanto, a reversão precoce em poucos dias, depois de uma anastomose primária, reduz o tempo de exposição das morbidades associadas ao estoma e melhora a qualidade de vida, reduzindo os custos e, ainda assim, protegendo as anastomoses distais (LASITHIOTAKIS et al. 2016).

Estudos prospectivos e retrospectivos mostram que complicações relacionadas ao estoma aumentam em torno de 5% a mais de 30% a partir do 10º dia até o 3º mês de seguimento (LASITHIOTAKIS et al. 2016).

PETTERS et al. (2005) pontuaram que a falta de um estoma de proteção seria um fator de risco para fístulas anastomóticas sintomáticas em pacientes submetidos a excisão total do mesorreto para o câncer retal. Uma

ileostomia é preferível a colostomia por alguns cirurgiões, devido à facilidade de confecção e fechamento sem o risco de lesão da arcada vascular cólica, e, portanto, menos problemas com prolapso (ALVES et al. 2008).

Por outro lado, uma ostomia é um fardo tanto para o paciente quanto para a sociedade e, portanto, o seu fechamento precoce é desejável para amenizar sua alta morbidade. Alguns estudos prospectivos e um único randomizado e controlado (Alves et al, 2008) têm mostrado que o fechamento em menos de duas semanas está associado com uma morbidade baixa ou igual, comparada com o fechamento tardio (HINDEMBURG e ROSEMBERG 2010).

A fístula anastomótica é uma complicação séria, em potencial, após ressecção anterior do reto por câncer retal e tem sido relatado que ocorra em torno de 5-20% dos casos. Quando ocorre, o risco de mortalidade pós-operatória aumenta cerca de 6-22%. Alguns associam essa fístula à recidiva tumoral, diminuição da sobrevida, câncer específica, e à pobre evolução funcional (SHIOMI et al. 2014).

A literatura ainda é muito confusa sobre o momento ideal para reversão ou fechamento de uma ostomia. A reversão de uma ileostomia temporária é geralmente associada a uma baixa mortalidade, contudo, pode levar a reoperações. Uma recente publicação de HINDEMBURG e ROSEMBERG (2010) encontrou complicações maiores variando entre 0 a 9% e menores variando entre 4 a 30% (HINDEMBURG e ROSEMBERG 2010).

Muitos pacientes realizam o fechamento da ostomia por meio de uma incisão periestoma, porém, em 3,7% dos casos, ocorre a necessidade de uma laparotomia para realizar esse fechamento. Foi evidenciado que a taxa de morbidade associada ao fechamento foi de 17,3%, e uma mortalidade de 0,4% (CHU et al. 2015).

As complicações mais frequentes relacionadas ao fechamento foram: 5% de infecção de ferida operatória, 7,2% de obstrução do intestino delgado e também foi observado que os pacientes fumantes aumentaram o risco de infecção de ferida no pós-operatório em mais de duas vezes (CHU et al. 2015).

Outras análises vêm sendo realizadas com o objetivo de avaliar a morbidade/mortalidade no fechamento mais precoce das ostomias de proteção – mais precoce quando comparado ao tempo padrão estabelecido de 12 semanas - como avaliado em ALVES et al. (2008), através do estudo com 186 pacientes.

ALVES et al. (2008) foi um estudo randomizado, controlado com dois grupos comparados. Alguns casos com fechamento precoce ocorrendo após 8-10 dias, e, outros, tardio, após 62-69 dias. Não houve diferença estatística significativa na frequência das complicações (15% para ambos), mas houve diferenças significantes entre os tipos de complicações. Os pacientes do grupo de fechamento precoce tiveram, significativamente, mais complicações de ferida operatória, enquanto aqueles pacientes do grupo de fechamento tardio tiveram, significativamente, mais casos de obstrução de intestino delgado (DANIELSEN et al. 2011). Outra questão avaliada foi que o enema

contrastado, que falhou em mostrar fístulas anastomóticas em 14/186 (7,5%) dos pacientes (ALVES et al. 2008).

Há complicações menores e maiores na literatura: as menores são definidas como diretamente relacionadas ao estoma, que ocorrem após ele ser fechado, mas que não necessitam ser reoperados. As complicações menores incluem íleo, sepse e abscesso. Tais complicações ocorrem, na maioria das outras análises, numa frequência de 4 a 30% (HINDEMBURG e ROSEMBERG 2010). ALVES et al. (2008) descreveu que, após dois meses, quase metade dos pacientes (48%) tiveram complicações menores após fechamento do estoma, se comparado ao fechamento de 8 dias, que apresentou 34%.

Outros dois estudos prospectivos de MENEGAUX et al. (2002) e JORDI-GALAIS et al. (2003), feitos com 14 e 15 pacientes, mostraram que é possível fechar a ostomia no 10^o dia. O critério para isso foi incluir pacientes em boas condições físicas, que não tenham recebido esteroides e que não apresentem infecção de ferida ou sepse após construção de estoma. Nenhum desses mostrou um aumento na morbidade com fechamento precoce, exceto por pequenos abscessos que respondem a tratamento conservador.

BAKX et al. (2004), retrospectivo, evidenciou que 42% dos pacientes apresentaram complicações relacionadas ao estoma. Em duas semanas, 6% já apresentavam complicações, e após 8 semanas, 30% já as tinham desenvolvido também.

Algo semelhante foi observado em ROBERTSEN et al: prospectivo de 2005, que incluiu 408 pacientes acompanhados por um período de 2 anos, mostrou que o número de hérnias paraestomais, prolapso e irritação da pele aumentaram do 10º dia para o segundo mês e progressivamente para o segundo ano de seguimento.

Alguns estudos não relatam a necessidade de reoperações, enquanto outros relatam que entre 7 a 9% dos casos esta seja uma necessidade. Como observado em ALVES et al. (2008), em que os pacientes submetidos a fechamento precoce evoluíram mais frequentemente com estenose, quando comparados com o grupo de fechamento tardio, que necessitaram de reoperações devido a lesões nos ureteres e intestinais (HINDEMBURG e ROSEMBERG 2010).

Outro estudo realizado com o objetivo de avaliar a morbidade/mortalidade nos pacientes que realizaram fechamento precoce foi o estudo de (DANIELSEN et al. 2016). Tratou-se de um estudo randomizado, controlado, multicêntrico, que incluiu 127 pacientes com ressecção retal, todos submetidos a fechamento precoce (8-13 dias) e seguidos por 12 meses. Dos 127 pacientes foram utilizados apenas 112, e, posteriormente, randomizados em dois grupos: um com fechamento precoce (grupo de intervenção) e outro dentro do padrão ou tardio (acima de 12 semanas) 55 *versus* 57 pacientes.

No grupo precoce, o tempo médio de fechamento foi de 11 dias *versus* 148; no grupo tardio o número de complicações foi de 1,24 *versus* 2,88 no tardio. Com uma frequência de complicações no grupo de

intervenção x controle de 0,42 (95% CI 0,32- 0,57), $P < 0.0001$. No entanto, quando comparado às complicações mais severas (Clavien Dindo igual ou superior a III a), não houve diferença entre os dois grupos, sendo de 0,22 para o grupo intervenção (precoce) *versus* 0,29 para o controle ($p=0,32$). Comparado a outros estudos, o número de complicações foi inferior e acreditam estar relacionado à melhor seleção dos pacientes, por meio dos critérios de inclusão e de exclusão (DANIELSEN et al. 2017).

Outras duas análises randomizados e controlados, de LASITHIOTAKIS et al. (2016) e de SHAH et al. (2016), incluíram pacientes não oncológicos para avaliar as complicações relacionadas ao fechamento precoce *versus* tardio. Lasithiotakis et al verificaram que não houve mais complicações no grupo precoce quando comparado ao tardio. SHAH et al. (2016) avaliou pacientes que fecharam a ileostomia no período de 2, 4 e 8 semanas e a complicação mais frequente nos 3 grupos foi a presença de fístulas anastomóticas encontradas em 3 (9,37%), 3 (6,81%) e 8 (3,86%) respectivamente. A incidência relatada de fístula entérica para os casos com fechamentos precoces e tardios na literatura é maior que o encontrado. Isto deve ser devido à técnica utilizada de retirar a parte edematosa e o final infectado da ostomia, antes de realizar a anastomose. (SHAH 2016).

Em 2017, LI e OZUNER realizaram o fechamento das ileostomias em 358 pacientes. Sendo que destes, 179 realizaram com menos de 3 meses, e 179 com mais de 3 meses. Foi verificado que os pacientes que realizaram o fechamento com menos de 3 meses tiveram uma evolução semelhante aos que o fizeram após 3 meses. Verificou-se também que as complicações

relacionadas ao fechamento (infecção de ferida operatória, abscesso intra-abdominal, íleo, obstrução intestinal e fistula anastomótica, reoperações, readmissões, transfusão sanguínea no pós-operatório) foram similares nos dois grupos ($p > 0,05$) (LI e OZUNER 2017).

Outro fato importante é que a mortalidade não está diretamente relacionada ao fechamento da ostomia, mas à doença de base ou doenças preexistentes. MELEAGROS et al. (1995) relata menor sobrevida nos pacientes que tiveram seu estoma revertido com menos de dois meses quando comparado ao fechamento tardio.

Uma alta mortalidade de 5% também foi encontrada em GOOSZEN et al. (1998). Duas mortes ocorreram devido a fístulas anastomóticas e peritonite, e outro óbito devido a metástases pulmonares. NAGELL et al. (2005), com fechamento dentro de duas semanas mostrou mortalidade de aproximadamente 3%. Contudo, um dos estudos mais recentes - o de Danielsen – conclui que o fechamento de uma ileostomia está associado a uma baixa mortalidade, porém a morbidade pode ser maior que 20% (DANIELSEN et al. 2017).

Existe muita discussão ainda sobre o fato de o fechamento precoce da ileostomia poder atrasar o início da quimioterapia, caso exista alguma complicação relacionada a este procedimento.

Acredita-se que 90% dos pacientes neste contexto iniciem a quimioterapia dentro de 8 semanas após a cirurgia de fechamento da ostomia, e apresentam taxa de complicações dentro do esperado na

literatura. Complicações maiores variando entre 0 a 9%, e menores variando entre 4 a 30% (HINDEMBURG e ROSEMBERG 2010).

KYE et al. (2014) mostraram que o fechamento do estoma durante a quimioterapia adjuvante não é mais danoso que o fechamento após o término da mesma.

Múltiplos fatores podem levar a atrasos no agendamento do fechamento de um estoma. TAYLOR e VARMA (2012) identificaram 4 principais fatores: 1-idade avançada, 2-necessidade de tratamento posterior do câncer, 3-complicações da cirurgia e do estoma, 4-tipo de estoma (TAYLOR e VARMA 2012, KYE et al. 2014).

O fechamento precoce é seguro e realizável. Não aumenta a morbidade e reduz significativamente o tempo em que o paciente fica com o estoma - conseqüentemente diminui as complicações relacionadas ao mesmo (LI e OZUNER 2017).

Sendo assim, é possível afirmar que a seleção cuidadosa dos pacientes é crucial para manter uma baixa morbidade geral no pós-operatório. Este é um objetivo da reversão precoce e não é recomendável para pacientes em uso de esteroides ou com altos riscos de complicações pós-operatórias (LASITHIOTAKIS et al. 2016).

1.1 AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DA ANASTOMOSE

A cicatrização de uma anastomose gastrointestinal passa por uma primeira fase chamada de *inflamatória*. Nesta primeira fase ocorre

vasoconstrição, seguida de vasodilatação e aumento da permeabilidade dos vasos e diapedese, com formação de edema, principalmente na região subepitelial da mucosa e submucosa. O edema pode persistir por mais 2 semanas (MUNIREDDY et al. 2010).

A segunda fase, conhecida como *proliferativa*, é marcada pelo aparecimento de um tecido de granulação na ferida da anastomose. Portanto, a anastomose está sob risco de fístula e deiscência durante os primeiros 3 a 10 dias. Gradualmente, fibroblastos e células da musculatura lisa começam a sintetizar colágeno, o que aumenta a força da anastomose (MUNIREDDY et al. 2010).

A pressão de ruptura de uma anastomose é a pressão intraluminal em que a anastomose rompe. Nos animais, a pressão é menor durante os três primeiros dias após a formação da anastomose, aumentando progressivamente. Tal pressão é 50 % do normal no 2º, 3º dias e alcança 100 % no 7º dia (MUNIREDDY et al. 2010).

As fases finais da *cicatrização* incluem maturação e remodelamento do colágeno, o que resulta numa anastomose fina mais forte.

Desta forma, para avaliar a integridade das anastomoses, os cirurgiões têm utilizado várias técnicas com o objetivo de minimizar os riscos de complicações pós-operatórias (MUNIREDDY et al. 2010). Essa avaliação pode ser iniciada no intraoperatório com a verificação de vazamento de ar pela anastomose, com a verificação da patência - realizada por meio da saída de ar, de solução salina ou do azul de metileno e na qual a

anastomose é então analisada por meio da utilização de uma técnica de ocluir o lúmen proximal e encher a cavidade intraluminal com ar ou fluidos.

Dois estudos randomizados, realizados por Beard et al. (1991) e Ivanov et al. (2011), citados por WU et al. 2016, p. (1415) foram avaliados conjuntamente em uma revisão sistemática que abraçou um total de 203 pacientes. Tais pacientes foram submetidos ao teste do “borracheiro” *versus* sem teste e encontraram 3 necessitando de reoperação. Um deles morreu após a reoperação. Por outro lado, o grupo controle teve um total de 5 reoperações e 2 mortalidades. O risco de fístula clínica no grupo teste foi de 5,8% quando comparado a 16 % no grupo controle ($p < 0,05$).

Geralmente, antes de realizar o fechamento de uma ileostomia, é realizado um exame de enema contrastado para avaliar a integridade da anastomose e determinar estenoses ou sinus, ou ainda, excluir obstrução distal. As ileostomias são fechadas rotineiramente, três meses após a cirurgia de ressecção anterior do reto. 2 a 3 semanas antes da reversão é realizado uma avaliação das anastomoses pélvicas por meio do exame de toque retal, proctoscopia ou do enema contrastado (SHALABI et al. 2016).

Estudos prévios têm mostrado que os exames contrastados são inúteis para detectar fístulas assintomáticas antes da reversão de uma ileostomia, como evidenciado nos estudos de KALADY et al. (2008) e SHALABI et al. (2016).

O enema contrastado raramente irá revelar uma fístula oculta ou estenose que não tenham sido identificadas pelo exame retal ou pela proctoscopia. A incidência de fístulas anastomóticas para anastomose

coloanal e íleo anal varia de 3 a 12%. No entanto, baseado em alguns estudos, pode-se dizer com 95% de certeza, que é de 1,5 % a chance de haver fístula oculta. Se considerarmos apenas as anastomoses colo anais, a chance é de 2,5% com IC (índice de confiança) de 95%. Se olharmos apenas para bolsa ileal, a chance é de 4,5 % (IC 95%). Este número é substancialmente baixo para se considerar não usar de rotina (sem sintomas) o enema contrastado, antes do fechamento de uma ileostomia (KALADY et al. 2008).

KALADY et al. (2008) avaliaram 211 pacientes com ileostomia protetora e anastomose coloanal após ressecção anterior do reto (57%), outras doenças (12%) ou para proteger uma bolsa ileal (31%). Todos os pacientes foram avaliados por meio de exame físico de toque retal, proctoscopia e enema contrastado antes do fechamento da ileostomia. Foi verificado que as imagens tiveram uma correlação com a situação clínica dos pacientes (KALADY et al. 2008).

O mesmo foi verificado em SHALABI et al. (2016), que avaliou, retrospectivamente, 312 pacientes submetidos à ressecção anterior do reto com ileostomia temporária após neoadjuvância com radio e quimioterapia, entre 2006 e 2013. A anastomose foi avaliada por toque retal, proctoscopia e enema contrastado. 10 pacientes (3%) apresentaram fístula anastomótica no período pós-operatório precoce, destes, 6 tiveram saída de ar positiva na avaliação intraoperatória (“manobra do borracheiro”). No seguimento 12 pacientes, (4%) apresentaram estenose e em 11 dos 12 pacientes, o enema contrastado mostrou estenose (SHALABI et al. 2016).

Em termos de defeitos anastomóticos, sinus foi documentado em 2 pacientes (0.6%), enquanto o exame retal e proctoscopia estavam normais. Não foram relatadas complicações sépticas tardias relacionadas com as anastomoses colorretais após o fechamento. A sensibilidade do exame retal e da proctoscopia para o diagnóstico de defeitos da anastomose foi de 99% (SHALABI et al. 2016). Nesse contexto, foi considerado anastomose intacta se um dedo e o retoscópio passam e a linha de grampeamento for sentida e visualizada intacta, caso contrário, com defeito. Consideram-se as anastomoses com estenose quando nem o dedo ou o retoscópio forem capazes de passar através da anastomose, mas sem defeitos na linha de grampeamento (SHALABI et al. 2016).

No entanto, é importante dizer que não existe um consenso claro sobre qual é a melhor modalidade de avaliação da integridade da anastomose e se deve ser feito de rotina (HABIB et al. 2015).

O enema contrastado é frequentemente usado em algumas análises e apresenta uma especificidade de 95,4%, um valor preditivo negativo de 98,4%, com moderada sensibilidade (79,9%) e um valor preditivo positivo; 64,6% na detecção de problemas na anastomose com significância clínica. O toque retal também é altamente correlacionado com o enema contrastado (96,7%) (HABIB et al. 2015).

Outro estudo retrospectivo, com 81 pacientes submetidos a ressecção anterior do reto, avaliou o uso do enema contrastado em 69 dos 81 pacientes. Relataram 3,7% de fistulas e 5,8% de fístulas subclínicas no enema. O resultado deles também mostrou que o papel do exame

contrastado está indicado para os casos com suspeita clínica de fístula anastomótica (KHAIR et al. 2007).

TANG E SEOW-CHOEN (2005), prospectivo, com 129 pacientes avaliados num período de 3 a 6 semanas de pós-operatório, comparou o toque retal *versus* enema contrastado na detecção de fístulas e evidenciou: 6,4% de falso positivo (nos pacientes com toque retal normal e enema anormal) e 3,5% de falso negativo (nos pacientes com enema normal e toque retal anormal). A sensibilidade do exame de toque retal na detecção de fístulas foi de 98,4% em mãos experientes e pode ser mais importante que o enema. O enema não foi fiel em 20 pacientes e apenas mostrou mais informações em três deles que tinham fístula (TANG e SEOW-CHOEN 2005).

O mesmo ocorreu em LARSSON et al. (2015), retrospectivo, com 95 pacientes submetidos a ressecção anterior do reto, avaliados entre 2007 a 2009. Relatou-se que o controle da anastomose, usando o enema contrastado, o toque retal e a retoscopia, foi de 53% (50/95), 98% (93/95) e 69% (66/95), respectivamente. 6 pacientes demonstraram fístulas detectadas antes da reversão, sendo 2 por detecção radiológica e 4 por sintomas. 03 desenvolveram fístula, apesar do exame pré-operatório normal e 02 tiveram fístula retovaginal. O estudo relata que o exame de enema contrastado não provê informações adicionais, quando a proctoscopia e o exame de toque retal forem normais (4 a 12 semanas de pós-operatório) (LARSSON et al. 2015).

Há também outros relatos sobre a excessiva pressão criada ao redor da anastomose quando o contraste líquido é injetado sob pressão e que poderia causar deiscência. Uma alternativa é o uso de cateter através da abertura distal do estoma desfuncionalizado, permitindo preencher a área da anastomose (SHORTHOUSE et al. 1982; TANG e SEOW-CHOEN 2005).

A avaliação endoscópica, tanto com sigmoidoscópio rígido ou flexível, tem mostrado ser seguro e pode ser realizado cedo, 24 horas após a cirurgia. A presença de deiscência na anastomose é geralmente indicada por uma quebra na linha de sutura na avaliação direta, ou na detecção de material purulento no lúmen ao redor da área de anastomose. Na presença de contaminação (sepse), disseminação de infecção através de excessiva insuflação de ar pode levar tanto a infecção hematogênica quanto a perfuração livre, necessitando de laparotomia (WALDMANN et al. 1981; CAPPELL et al. 1995; TANG e SEOW-CHOEN 2005).

Um total de 5 estudos controlados, não randomizados, com 950 pacientes (sendo 509 no grupo teste) foram avaliados por meio de uma revisão sistemática, utilizando a endoscopia intra-operatória para análise da integridade das anastomoses. Foi verificado nesses pacientes uma incidência de fístula de 7,7% no grupo teste positivo, 7,3% no grupo teste negativo, e 5,9 % no grupo controle. Não houve diferença no pós-operatório em relação à frequência de fístulas no grupo teste e no controle. Isso pode ser notado pois, a frequência de fístulas no grupo teste positivo pode ter sido falsamente reduzida por intervenções intraoperatórias após a descoberta de um teste positivo (HANNA et al. 2015).

O uso da tomografia com contraste retal é utilizado também para documentar deiscência de anastomose e apresenta problemas similares à rotina com enema. Porém, tem a vantagem de, no caso de haver abscesso, possibilitar a drenagem percutânea ou através da região anal (SCHECHTER et al. 1994; TANG e SEOW-CHOEN 2005). Já o toque retal, por outro lado, é fácil de ser realizado, não necessita de preparo e nem apresenta risco para o paciente (TANG e SEOW-CHOEN 2005).

GOETZ et al. (2017), mais recente, retrospectivo, avaliou o uso do enema contrastado entre 2005 e 2011 e teve a extração de dados de 364 pacientes e 413 exames. Após critérios de inclusão, participaram 252 pacientes e 274 exames. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: Grupo I, com 225 pacientes e 244 exames (89%), e em que a ileostomia foi fechada. Destes, 15% realizaram avaliação radiológica apenas, em 36% enema contrastado e um ou mais outros métodos diagnósticos. Em outros 36% os exames contrastados não foram relevantes; Grupo II, com 27 pacientes (11%) e 30 exames e que não realizaram o fechamento da ileostomia (GOETZ et al. 2017).

Foi verificado estenose em 74 de 274 exames (27%). Antiespasmódico foi realizado em 59 de 74 exames (80%), persistindo em 20 de 59 pacientes (34%) e foi definido como estenose real. Fístula foi descrita em 15/274 exames, posteriormente confirmado com tomografia 8/15. Outros 8/ 266 sem evidência de fístula. Incontinência documentado em 80/274 (29%), e desses, em 73/80 o fechamento foi realizado, sem consequências (GOETZ et al. 2017).

GOYA et al. (2012) tem relatado recentemente que a tomografia computadorizada por colonografia anterógrada, para avaliação de anastomoses baixas e do espaço ao redor dela, é mais acurada que a fluoroscopia anterógrada. Usando a tomografia com contraste solúvel em água, DANIELSEN et al. (2017) relataram resultados falso negativos nas avaliações radiológicas.

Mais recentemente, a análise de microcirculações ganhou mais popularidade. Essa técnica permite a análise do fluxo sanguíneo e perfusão tecidual, possibilitando aos cirurgiões acessar áreas de isquemia, e, com isso, mudar o local inicial da anastomose. KUDSZUS et al. (2010) usaram a angiografia com fluorescência e indocianina verde para avaliar retrospectivamente a perfusão das anastomoses colorretais. Uma larga *coorte* de 402 pacientes foram identificados, sendo 201 no grupo teste e 201 no controle. Verificaram que 28/201 no grupo teste tiveram margens de ressecção revisadas e apenas 7/201 tiveram fístulas clínicas *versus* 15/201 no grupo controle que fistulizaram e necessitaram de reoperações. Além disso, no grupo teste, 5/201 tiveram uma impressão clínica de isquemia que não foi mostrada por angiografia com fluorescência, e, por isso, não foram revisados e fistulizaram (LUSTOSA et al. 2002).

1.2 CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS DO FECHAMENTO DA ILEOSTOMIA

A criação de uma ileostomia derivativa é um procedimento cirúrgico que geralmente é recomendado para reduzir as complicações de uma anastomose baixa. Após a cicatrização completa dessa anastomose, essa ileostomia será fechada (LOFFLER et al. 2015).

Existem várias técnicas de fechamento de uma ileostomia e existem opiniões diferentes entre os cirurgiões sobre a forma ideal para realizar esse fechamento. Os apoiadores de cada técnica falam de suas vantagens, incluindo menor risco de complicações e evolução cirúrgica favorável. Rotineiramente, esse fechamento pode ser realizado tanto manual, término terminal, usando apenas um plano de sutura, interrompido ou contínuo, ou usando outras técnicas como a utilização de grampeadores (SAJID et al. 2013).

Os defensores da utilização dos grampeadores relatam que essa técnica está associada a um maior diâmetro da anastomose, e que, portanto, há menor risco de obstrução intestinal, especialmente no pré-operatório recente. Há também menor risco de fístula, além de menor tempo operatório e melhor evolução econômica (SAJID et al. 2013).

Similarmente, os defensores da técnica manual relatam essa ser mais econômica, igualmente efetiva, segura e confiável. Alguns estudos têm examinado várias técnicas de fechamento de ileostomia com o objetivo de identificar o método que minimiza as morbidades perioperatórias. Para tanto,

são avaliados os seguintes aspectos: obstrução intestinal, infecção de ferida operatória, fístula anastomótica, tempo de cirurgia, evolução pós-operatória, tal como o tempo para o primeiro flato, primeira defecação, tempo para iniciar a ingesta oral e duração de tempo no hospital (SAJID et al. 2013).

A obstrução do intestino delgado é a principal complicação, com uma grande relevância tanto clínica quanto econômica e uma incidência de 7,2%. Infecção de ferida operatória está relatada em 5% dos pacientes (GONG et al. 2013).

A metanálise de GONG et al. (2013) avaliou 14 estudos para verificar as diferenças entre as técnicas de fechamento de uma ileostomia em alça, manual ou com uso de grampeadores. A análise mostrou que o fechamento com grampeadores está associado com menor frequência de obstrução intestinal (OR=0,56, $p<0,00001$) e menor tempo no intraoperatório (11,21, $p=0,01$) e de internação (1,22, $p<0,0001$). No entanto, não foi verificada diferença entre as duas técnicas em termos de aparecimento de fístulas anastomóticas, infecção de ferida operatória, complicações gerais e custo.

A infecção de ferida operatória foi comparável nas duas técnicas, na metanálise de GONG et al. (2013). Acredita-se que o manejo da ferida, e não o tipo de anastomose, tenha um maior impacto no risco de infecção. Porém, há muita heterogeneidade entre os estudos, incluindo fechamento primário, "purse string suture", feridas mantidas abertas ou não, e uma mistura dessas possibilidades (GONG et al. 2013).

A aproximação subcuticular circunferencial da ferida (semelhante à "purse string") é um método de fechamento utilizado para reversão do

estoma, e tem sido relatado por apresentar menor frequência de infecção e evolução estética mais favorável (**Figura 1 e 2**). LOPEZ et al. (2015), 121 pacientes foram seguidos por 30 dias após a cirurgia de reversão e apresentaram 1,6% de infecção de ferida operatória *versus* 10% nos pacientes submetidos à técnica convencional.

Essa técnica foi proposta por MILANCHI et al. (2009) como uma forma de diminuir o tamanho da ferida e proporcionar cicatrização mais rápida, e, como intenção secundária, melhor evolução estética.

Acredita-se que a menor frequência de infecção, ao se usar essa técnica de fechamento da ferida operatória, pode ser atribuída ao fato de que permite a drenagem de material potencialmente infectado (LOPEZ et al. 2015).

Uma recente metanálise com a utilização da técnica de *"purse string"* para fechamento levou a uma significativa diminuição de infecção de ferida operatória, e obteve melhor evolução cosmética após reversão do estoma - quando comparado com o fechamento convencional primário, que também pode levar um tempo maior para a cicatrização (HSIEH et al. 2015). Não obstante, apesar do método de fechamento da pele, continua ser controverso. Essa técnica deverá ser utilizada para os fechamentos precoces (MILANCHI et al. 2009; HABBE et al. 2014).

A incidência de fístula anastomótica foi baixa na metanálise de LOFFLER et al. (2015), aproximadamente 1,9%. Além disso, não houve diferença entre as técnicas (RR=0,87 [0,13, 6,00], em 3 estudos e p=0,89 I²=37% (GONG et al. 2013).

Outra metanálise por SAJID et al. (2013) avaliou quatro estudos randomizados e controlados, que recrutaram 645 pacientes, sendo 327 submetidos a fechamento com a utilização de grampeadores e 318 com anastomose manual.

Este estudo verificou que havia significativa heterogeneidade entre eles (SAJID et al. 2013). O tempo cirúrgico foi menor (-1,02; 95% IC-1,89, 0,15, $p < 0,02$) no grupo que usou grampeadores, quando comparado ao grupo com anastomose manual, exatamente como verificado nas demais metanálises citadas previamente. O risco de obstrução intestinal também foi menor nos pacientes com a utilização de grampeadores (OR 0,54; 95% IC 0,3- 0,95; $p < 0,03$) (SAJID et al. 2013).

O risco de fístula foi semelhante entre as técnicas analisadas (OR 0,87; 95% IC 0,12; 6,33, $p = 0,89$). Infecção de ferida operatória, reoperação e readmissão foram similares entre STA (anastomose com grampeadores) e SUA (anastomose manual) nos pacientes submetidos a fechamento de ileostomia (SAJID et al. 2013).

Portanto, independente da técnica cirúrgica utilizada, a decisão de fechar uma ileostomia precoce ainda é um assunto discutível. Por um lado, conseguimos evitar as complicações decorrentes da permanência prolongada de uma ileostomia, como a desidratação, os distúrbios hidroeletrólíticos, os custos relacionados a essa. Há uma melhora na qualidade de vida desses pacientes e o fato de que poderão iniciar a quimioterapia adjuvante mais precocemente.

Por outro lado, o fechamento precoce poderá apresentar complicações decorrentes do fechamento da ileostomia, e, como consequência, haveria um atraso no início da quimioterapia. Com isso, estudos devem ser realizados para esclarecer os riscos e benefícios de realizar o fechamento de uma forma precoce.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo principal do estudo é avaliar a morbidade do fechamento precoce (10-14 dias) do estoma de proteção.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar o impacto do fechamento precoce da ileostomia sobre o tempo para início da quimioterapia adjuvante.

Avaliar taxa de fístula subclínica identificada através da retoscopia.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional tipo *coorte* prospectiva.

3.2 DESFECHOS

Primário- avaliar complicações pós-operatórias determinadas pela escala de Clavien Dindo. Complicações menores a graus I, II e maiores a III, IV e V.

Secundário- avaliar o intervalo de tempo entre a ETM e início da quimioterapia adjuvante, e também avaliar taxa de fístula subclínica pela retoscopia.

3.3 ORIGEM DOS PACIENTES E AMOSTRAS

Pacientes portadores de adenocarcinoma de reto médio e baixo (definido como até 8cm da linha pectínea por retoscopia), tratados na instituição, estadiados clinicamente como cT3, T4 e ou N+ qualquer T; candidatos a tratamento neoadjuvante por rádio e quimioterapia, seguidos de cirurgia radical com ETM e preservação esfinteriana serão candidatos a esse protocolo. De acordo com o protocolo do departamento, todos esses pacientes terão ileostomia de proteção.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com adenocarcinomas de reto, submetidos a radioterapia/quimioterapia neoadjuvante;
- Cirurgia radical (ETM) com preservação esfinteriana, por vias aberta, laparoscópica ou robótica;
- Anastomoses colorretais baixas por duplo grampeamento;
- Apresentando no máximo complicações graus I e II no pós operatório da cirurgia radical de ETM, com preservação esfinteriana (conforme a Classificação de Clavien Dindo);
- Em boas condições clínicas, definidos como escala de performance de Karnofski maior que 80% e classificação de ASA até II.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes que estejam tomando corticosteroides;
- Pacientes submetidos à preservação esfinteriana por meio de dissecação interesfinteriana e anastomose coloanal manual;
- Pacientes que apresentarem sinais de fístula pela retoscopia ou qualquer outro sinal clínico ou radiológico de fístula.

3.6 PROTOCOLO DO ESTUDO

Pacientes candidatos foram submetidos à realização da retoscopia dentro de 9 dias após ETM com preservação esfinteriana, e quando anastomose íntegra foi confirmada, foram submetidos a fechamento precoce (no período de 10-14 dias).

Os pacientes que conseguiram realizar o fechamento da ileostomia no período de até 14 dias foram denominados de grupo 1, e, os demais, ou seja, que sofreram algum atraso para realizar esse fechamento foram avaliados posteriormente quanto ao início da quimioterapia e das complicações decorrentes do fechamento da ileostomia. Esses foram definidos como grupo 2- os que realizaram o fechamento no período de 15 a 30 dias e grupo 3, os que realizaram no período de 31 a 90 dias.

No pós-operatório do fechamento do estoma, os grupos foram avaliados quanto às complicações existentes. Se menores, que são definidas como complicações diretamente relacionadas ao estoma, e que ocorrem após ser fechado, mas que não necessita de reoperação. Para graduar as complicações operatórias foi utilizada a Classificação de Clavien Dindo.

A classificação de Clavien Dindo foi graduada de I a V, porém, com 7 graus (I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb e V). A introdução das subclasses a e b permitiu a contração da classificação em 5 graus, dependendo do tamanho da população observada no estudo. Complicações que tenham o potencial

para incapacidades por longo tempo serão descritas com um sufixo d". Este sufixo indica que um seguimento será necessário (CLAVIEN et al. 2009).

Grau 0-sem complicações

Grau I-qualquer desvio do curso operatório normal, sem necessidade de intervenção além da administração de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia. Inclui, também, infecção de ferida operatória.

Grau II-complicações requerendo uso de tratamento farmacológico além dos descritos no grau 1. Transfusão sanguínea e nutrição parenteral também incluídos.

Grau III-complicações requerendo intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica. **IIIa**-sem anestesia geral e **IIIb**-com anestesia geral.

Grau IV-complicações com perigo de vida, requerendo admissão em UTI.

IVa-disfunção de 1 órgão, incluindo diálise. **IVb**-Múltiplos órgãos.

Grau V- morte do paciente

3.7 AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DA ANASTOMOSE

A definição de fístula anastomótica é de uma comunicação entre os compartimentos intra e extraluminal, devido a um defeito na integridade da parede da anastomose (proposta pelo grupo de estudo internacional de Câncer de reto (RAHBARI et al. 2010).

Os critérios avaliados são: 1-saída aparente de gás, fezes ou pus pelo dreno abdominal ou pélvico, 2-defeito na anastomose confirmado pela proctoscopia, tomografia usando contraste para avaliar, ou o toque retal (apenas para anastomoses baixas), 3-confirmadas durante relaparotomia.

3.8 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O estudo teve início após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. O projeto de pesquisa nº 2059/15 - foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente - Hospital do Cancer- A. C. Camargo/SP e foi aprovado no dia 18/08/2015. **(Anexo 1)**

3.9 MÉTODOS E TESTES ESTATÍSTICOS

Os dados foram coletados, armazenados, analisados, e, o software IBM SPSS versão 24 foi usado, por meio dele utilizou-se o teste do qui-quadrado e o exato de Fisher para avaliar a associação entre variáveis. Em todos os testes de hipóteses o nível de significância será fixado em 5%. Assim, resultados cujos valores são menores que 0,05 serão considerados estatisticamente significativos.

Com o intuito de avaliar uma possível associação entre duas variáveis qualitativas, o teste de independência (teste de Qui-quadrado ou

o teste exato de Fisher) foi aplicado. Para a comparação das variáveis quantitativas em relação a dois ou mais grupos independentes o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou o Kruskal-Wallis foram aplicados, respectivamente.

A casuística foi descritiva, por meio da frequência simples dos desfechos e variáveis. O desfecho primário foi avaliar: taxa de complicações. Os desfechos secundários foram: avaliar o intervalo de tempo entre a ETM com preservação esfinteriana e o início da quimioterapia adjuvante.

3.10 PADRONIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Após o diagnóstico e estadiamento dos pacientes com câncer de reto extraperitoneal, todos foram submetidos a tratamento neoadjuvante com rádio e quimioterapia.

Para os casos de neoplasia de reto médio e baixo fixas ou semifixas ao toque (T3/T4 N0, ou qualquer T N+). **(Figura 1)**, a radioterapia foi realizada até dose total de 5040 cGy, fracionamento diário de 180 cGy, em campos, cinco vezes por semana, sendo 4500cGy na pelve, incluindo o sítio primário e drenagem linfática, seguido por *boost* de 540cGy em 3 frações.

Para quimioterapia concomitante à radioterapia foi utilizado um dos seguintes esquemas: 5-fluorouracil na dose de 1g por m² ao dia durante 5 dias, em infusão contínua de 120 horas, na primeira e na quinta semanas de radioterapia; ou capecitabina oral.

Quatro semanas após o término da radioterapia, foi realizada nova retoscopia sem biópsia para avaliação clínica da resposta. A cirurgia foi realizada dentro de oito a doze semanas após o término do tratamento neoadjuvante. A cirurgia obedecerá aos princípios clássicos de tratamento oncológico. Resumidamente, a ligadura dos pedículos arterial foi efetuada 1,0cm acima da emergência da artéria mesentérica inferior da aorta e a veia mesentérica inferior foi ligada na altura do ligamento de Treitz. Em alguns casos, foi realizada ligadura baixa dos pedículos vasculares, com preservação do tronco da artéria mesentérica inferior e da artéria cólica esquerda.

Todos os pacientes foram submetidos a liberação do ângulo esplênico no intraoperatório, para que a anastomose não ficasse tensa, interferindo de forma a aumentar a possibilidade de fístulas anastomóticas.

A excisão total do mesorreto foi realizada completamente até o assoalho pélvico, mantendo-se a integridade da fáscia própria do reto e com preservação da inervação autonômica pélvica sempre que possível. Nos tumores localmente avançados, que ultrapassaram os limites da fáscia própria do reto, foi realizada a extensão lateral da ressecção, além da fáscia endopélvica, para se obter margens radiais negativas. Para os tumores mais distais, foi obedecido margem distal de 1,0cm, considerando-se a medida antes do tratamento neoadjuvante. Portanto, em pacientes portadores de tumores, com sinais de invasão, o esfíncter anal externo foi submetido a amputação abdomino-perineal do reto, independente da resposta ao tratamento pré-operatório. Tumores com limite distal menor ou

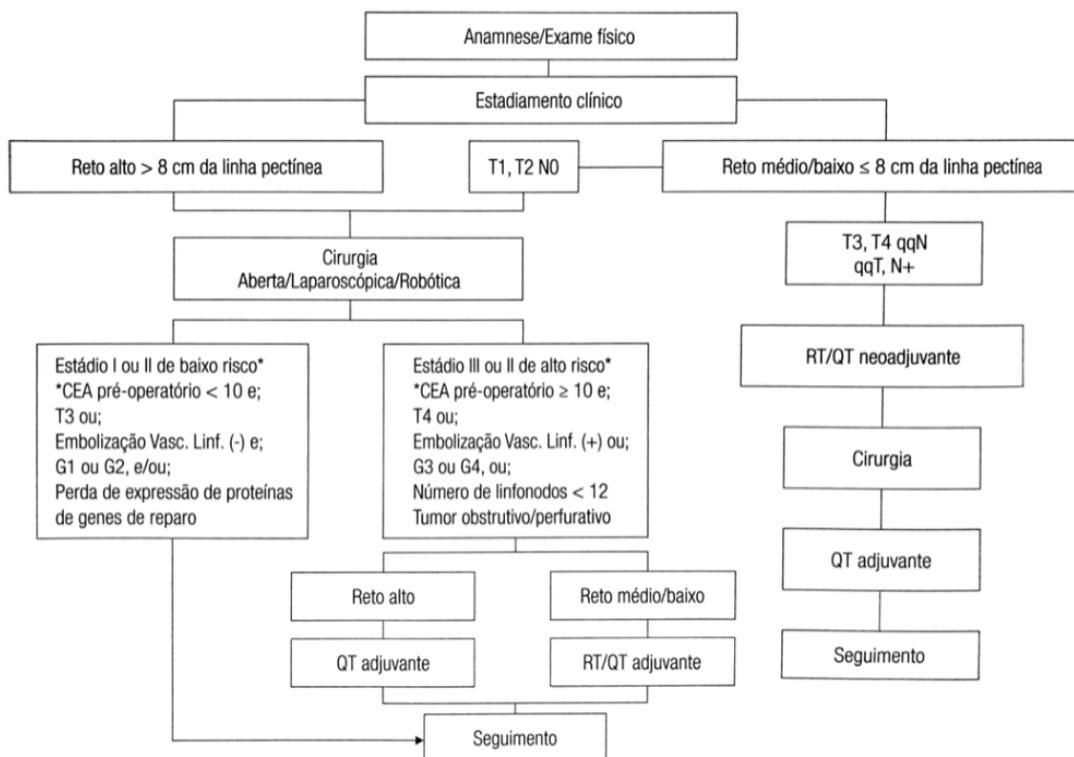
igual a 1,0 cm em relação à linha pectínea, com espaço interesfincteriano livre, são candidatos a preservação do esfíncter por dissecção interesfincteriana, com anastomose coloanal manual, a depender da função esfíncteriana prévia. Todos os pacientes foram submetidos à ileostomia de proteção e drenagem pélvica. Foi facultada a via de acesso convencional, laparoscópica ou robótica.

Após a cirurgia de ETM com preservação esfíncteriana e ileostomia protetora, os pacientes são encaminhados para o serviço de oncologia clínica para realizar quimioterapia adjuvante, conforme o protocolo do serviço. Em alguns casos, o fechamento da ostomia ocorre antes do início da quimioterapia.

Todos os pacientes foram submetidos à técnica de fechamento da ileostomia através da anastomose latero-lateral mecânica, conhecida como técnica de Barcelona (Ravitch e Steichen 1987, citados por RUSSELL et al. 2015, p.2271).

Quando pós radio e quimioterapia, a cirurgia para tumores de reto médio e baixo, ou para tumores de alto risco (pT4, N+), empregar FOLFOX 6 por 12 ciclos (8 ciclos se recebeu quimioterapia neoadjuvante concomitante a radioterapia). Para tumores de baixo risco (estádio II de alto risco) – considerar apenas 5 FU+ leucovorin (Esquema Mayo Clinic) por 4 ciclos.

Outra opção de quimioterapia utilizada no serviço é a utilização de capecitabina – 2.000 mg/m² dia, VO, D1 a D14, dividir a dose em duas tomadas diárias. Repetir a cada 21 dias, por 8 ciclos.



Fonte: AGUIAR JÚNIOR et al. (2017)

Figura 1 - Fluxograma de Câncer de Reto – Doença Locorregional

4 RESULTADOS

No período de setembro de 2015 a fevereiro de 2018, foram realizadas 136 cirurgias de ressecção anterior do reto com ETM e preservação esfinteriana no núcleo de tumores colorretais do A.C. Camargo Cancer Center, em pacientes portadores de adenocarcinomas de reto médio e inferior, estadios clínicos cT2, T3-T4/ N+, que realizaram tratamento neoadjuvante por radio e quimioterapia.

Após avaliar os critérios de inclusão e exclusão, entre os 136 pacientes, 44 foram excluídos no pré-operatório: 13 foram excluídos por terem sido submetidos à cirurgia de preservação esfinteriana por meio de dissecação esfinteriana e anastomose coloanal manual e outros 31 foram excluídos por apresentarem classificação de ASA III ou IV ou tumor avançado.

Dos 92 pacientes potencialmente candidatos, 31 foram excluídos após a cirurgia.

Desses 31 pacientes, 01 foi excluído por ter recusado o fechamento precoce. Trinta pacientes apresentaram algum sinal de complicação peri-anastomótica, assim descritos: 08/92 (8,69%) apresentaram fístulas subclínicas identificadas pela retoscopia; 1 fístula identificada por TC; 08/92 (8,69%) apresentaram coleção pré sacral drenadas por tomografia computadorizada (TC), sem falha identificada na anastomose; 08 /92 (8,69%) apresentaram débito de dreno purulento ou pequena coleção

tratada apenas com antibioticoterapia, sem confirmação de fístula anastomótica. 05 (5,43%) necessitaram de relaparotomias. Considerando os casos de fístulas confirmadas, a taxa de fístula foi de 15,2% nessa amostra (14/92), sendo 9 casos de fístula subclínica (9,8%) e 5 de fístulas com repercussão clínica relevante (5,4%).

Figura A**Figura B**

Figura 2 - Imagens de retossigmoidoscopias precoces apresentando anastomoses íntegras (A e B).

Figura C**Figura D**

Figura 3 - Imagens de retossigmoidoscopias precoces com anastomoses apresentando fístulas ou falhas de anastomoses. (C e D)

Após excluir os pacientes com os critérios de exclusão já citados previamente, conseguimos selecionar 61 pacientes para iniciar o estudo nesse período de avaliação.

Desses 61 pacientes, 15 conseguiram realizar o fechamento precoce conforme o objetivo do estudo, em até 14 dias. Denominamos esse grupo de grupo 1. 12 pacientes realizaram o fechamento precoce no período de 15 a 30 dias, denominados de grupo 2. Outros 17 pacientes realizaram o fechamento no período de 31 a 90 dias, denominados de grupo 3. 13 pacientes realizaram o fechamento após 90 dias, esses foram encaminhados direto para quimioterapia e realizaram o fechamento posteriormente. Estes iniciaram a quimioterapia num período que variou de 23-158 dias (média de 49,4 dias) e o fechamento variou de 185- 300 dias, com uma média de 253,54 dias.

Em relação à morbidade no último grupo, 03 pacientes apresentaram CD1 (01- infecção de ferida operatória, 1- constipação e 01 com diarreia) e 02 com CD2 (01- íleo prolongado , 01- suboclusão intestinal).

04 pacientes não fecharam até o término da análise dos pacientes (6,56%), pois 03 estavam em tratamento com quimioterapia adjuvante e um caso que já estava programado para realizar o fechamento.

4.1 MOTIVOS DE ATRASO PARA O FECHAMENTO PRECOCE (ANTES DE 14 DIAS)

Dentre os 61 pacientes potencialmente candidatos a fechamento precoce, 46 não o realizaram em até 14 dias.

Esses 46 pacientes que foram previamente selecionados, após realizar a cirurgia de ressecção anterior do reto com ETM, e não conseguirem realizar o fechamento precoce, apresentaram fatores de atraso para o estudo, tais como: 15 pacientes foram encaminhados diretamente para quimioterapia adjuvante, 11 apresentaram íleo prolongado, 11 com falha de protocolo (incluindo os que fecharam até 30 dias) devido a dificuldade para realizar a retoscopia no período adequado, ou dificuldade de autorização dos convênios para realizar o procedimento, e, outros 5, por complicações clínicas no pós operatório, tais como: dor no cóccix, hematúria, desidratação, IRC agudizada, sangramento retal e sacral. Outros 04 pacientes não realizaram o fechamento até o término da análise (03 em tratamento com quimioterapia e 01 estava em programação para realizar o fechamento).

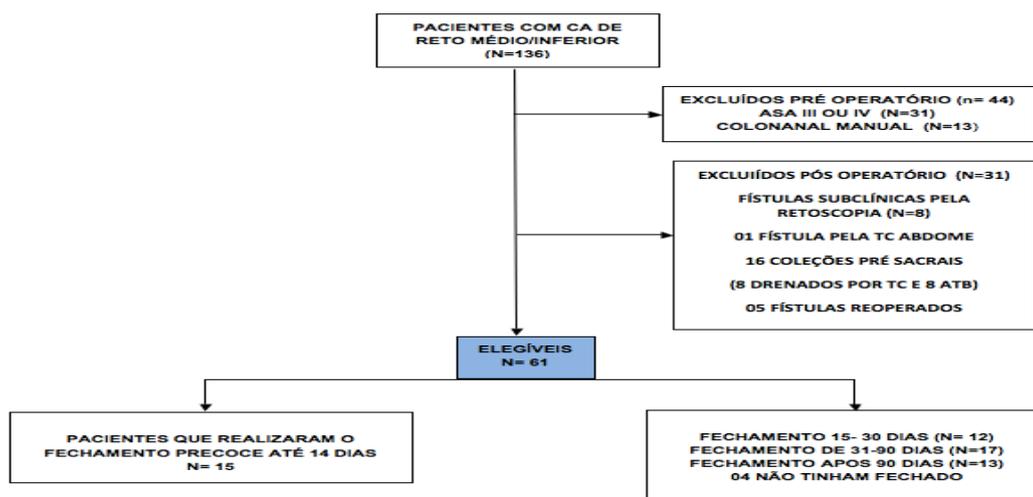


Figura 4 – Fluxograma do estudo

4.2 PACIENTES QUE REALIZARAM FECHAMENTO EM ATÉ 14 DIAS

No estudo, apenas 15 pacientes conseguiram realizar o fechamento precoce (dentro do prazo de 14 dias após a confecção da ileostomia temporária), variando de 8 a 14 dias. As características clínico demográficas e cirúrgicas desses pacientes encontram – se na **Tabela 1**.

Em relação à idade, apresentavam uma variação de 30 a 67 anos, com média de idade de 54 anos, mediana de 56. Eram do sexo masculino 10 (66,7%) e 5 do sexo feminino (33,3%). Quando avaliados quanto à distância da linha pectínea, 4 (26,7%) estavam localizados até 4cm da LP, os outro 11 (73,3%) entre 5 a 8cm LP.

O c.e.a (antígeno carcinoembriogênico) variou de um mínimo de 0,5 ng/mL, até um máximo de 136 ng/mL, com média de 13,4 e mediana de 2,05 ng/ml.

Em relação ao T do estadiamento clínico, 02 (13,3%) pacientes após exames foram considerados cT2 e os outros 13 (86,7%) cT3. N0 6 (40%) pacientes, N1 outros 7 (46,7%) e 2 casos N2 (13,3%). M0 (100%) todos os pacientes.

Todos os 15 pacientes foram submetidos à neoadjuvância e à ressecção anterior do reto, com excisão total do mesoreto e ileostomia protetora. A via de acesso foi: 06 (40%) casos por via videolaparoscópica, 07 (46,7%) robótica e 2 (13,3%) convencional (aberta).

Tabela 1 - Características clínica pré – neoadjuvância/cirúrgica e sócio demográficas dos pacientes que fecharam as ileostomias em até 14 dias.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FREQUÊNCIA (N) (%)
SEXO	
MASCULINO	10 (66,7%)
FEMININO	5 (33,3%)
IDADE (min-max)	
	30-67 anos
Média	média 54 anos, mediana 56
ASA	
ASA I	4 (26,7%)
ASA II	11 (73,3%)
LOCALIZAÇÃO TUMOR	
RETO 0 A 4,0CM	4 (26,7%)
RETO 4,1 A 8CM	11 (73,3%)
ESTADIAMENTO CLÍNICO	
cT2	2 (13,3%)
cT3	13 (86,7%)
cT4	0 (0%)
ESTADIAMENTO N	
N0	6 (40%)
N1	7 (46,6%)
N2	2 (13,3%)
ESTADIAMENTO M	
M0	15 (100%)
M1	0 (0%)
VIA DE ACESSO	
ABERTA	2 (13,3%)
VIDEOLAPAROSCÓPICA	6 (40%)
ROBÓTICA	7 (46,7%)
DOSAGEM DO CEA (min- max)	
	0,5 ng/mL – 136ng/mL
Média	(13,4ng/m)

Em relação ao estadiamento cirúrgico, 07 (46,7%) pacientes ypT0, 01 (6,7%) ypT1, 03 (20%) ypT2 e 04 (26,7%) ypT3. N0 em 13 (86,7%) dos pacientes operados e N1 em 01 caso (6,7%) e N2 em outro caso (6,7%). Todos M0 (100%). **(Tabela 2)**

A data de realização da retoscopia com finalidade de avaliar a anastomose variou de 8 a 13 dias. O fechamento ocorreu entre o 8 e 14 dias.

Tabela 2 - Estadiamento pós-operatório

CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIA (N) /(%)
ypT0	7 (46,7%)
ypT1	1 (6,7%)
ypT2	3 (20%)
ypT3	4 (26,7%)
ypT4	0 (0%)
ESTADIAMENTO ypN	
ypN0	13 (86,7%)
ypN1	1 (6,7%)
ypN2	1 (6,7%)
ESTADIAMENTO ypM	
M0	15 (100%)

Em relação às complicações do fechamento precoce da ileostomia protetora, ocorreram em 04 pacientes (26,7%). Destes, 01 apresentou fístula reto-vaginal (CD3), que fechou após tratamento apenas com câmara hiperbárica. 02 pacientes que apresentaram íleo prolongado (CD2) e 01 com infecção de ferida operatória, tratado apenas com antibioticoterapia (CD1).

Dos 15 pacientes operados com fechamento precoce (até 14 dias), 5 (33,3%) não realizaram quimioterapia adjuvante e outros 10 (66,7%) realizaram, sendo que o intervalo entre o término da cirurgia de ressecção anterior do reto e o início da quimioterapia adjuvante variou de 35 a 100 dias, com uma média de 54,2 e mediana de 50,5 dias. **(Tabela 3)**

Dos 05 pacientes que não realizaram a quimioterapia adjuvante no grupo 1, três tiveram resposta patológica completa (ypT0N0M0), e 01 por doenças clínicas, que contra indicaram a realização desta.

Tabela 3 - Tempo para início da adjuvância, pacientes que fecharam em até 14 dias

ADJUVÂNCIA	FREQUÊNCIA (N)/(%)
SIM	10 (66,7%)
Não	5 (33,3%)
TEMPO DE INÍCIO DA ADJUVÂNCIA	
MÁXIMO	100 DIAS
MINIMO	35 DIAS
MÉDIA	54,2 DIAS
MEDIANA	50,50

Tabela 4 - Dados clínicos e desfecho dos pacientes com fechamento precoce

Pacientes	Gênero	Idade	Estadiamento Clínico	Estadiamento Cirurgico	Complicações da ETM	Complicações do fechamento (Clavien Dindo)
F.M.G	Feminino	58	cT3N0M0	ypT0N0M0	Não	CD0
S.M.F	Feminino	52	cT3N1M0	ypT3N0M0	Não	CD3**
R.N	Masculino	56	cT3N0M0	ypT0N0M0	Não	CD2*
A.A.M.F	Masculino	46	cT3N0M0	ypT3N0M0	Não	CD0
G.R.S	Masculino	61	cT2N0M0	ypTisN0M0	Não	CD0
C.C.P	Masculino	49	cT3N1M0	ypT1N0M0	Não	CD2***
V.C	Masculino	60	cT2N1M0	ypT0N0M0	Não	CD0
W.F.S	Masculino	30	cT3N2M0	ypT2N2bM0	Não	CD0
J.C.F	Masculino	54	cT3N1M0	ypT3N0M0	Não	CD0
C. Y	Masculino	63	cT3N1M0	pT0N0M0	Não	CD2*
M. S	Feminino	67	T3N0M0	ypT2N0M0	Não	CD0
WOA	Masculino	50	cT3N0M0	ypT3N1AM0	Não	CD0
SC	Feminino	60	cT3N2M0	ypT0N0M0	Não	CD0
RHLM	Masculino	52	cT3N1M0	ypT2N0M0	Não	CD0
DJCZ	Feminino	58	cT3N1M0	ypT0N0M0	Não	CD0

* íleo prolongado ** fístula reto vaginal *** infecção de ferida operatória.

4.3 PACIENTES QUE REALIZARAM FECHAMENTO ENTRE 15-30 DIAS (GRUPO 2)

Se ampliarmos os resultados para os casos que acabaram sofrendo atraso para o fechamento da ileostomia. Tem-se no grupo 2, os pacientes que realizaram o fechamento da ileostomia, no período de 15 a 30 dias e um terceiro grupo que realizou o fechamento num período de 31 a 90 dias.

O grupo 2 (fechamento de 15-30 dias) é composto de 12 pacientes que realizaram o fechamento da ileostomia, no período de 15 a 30 dias, após a ressecção anterior do reto com excisão total do mesorreto e anastomose colorretal. Desses 12 pacientes, 06 são do sexo feminino(50 %) e 06 do sexo masculino (50%). A idade, nesse grupo, variou de um mínimo de 32 anos a um máximo de 67 anos, com uma média de 56 e mediana de 59 anos.

Em relação a avaliação da classificação do *“American Society of Anesthesiology (ASA)* (12) 100 % pacientes com ASA II. Quanto à distância da linha pectínea: 6 pacientes (50%) com tumor localizado até 4cm e 06 (50%) pacientes com tumor entre 4,1 a 8cm da BA.

O c.e.a (antígeno carcinoembriogênico) variou nesses pacientes de um mínimo de 0,5ng/mL a um valor máximo de 16,0 ng/mL, média de 4,95 e mediana de 2,195 ng/mL.

Ao analisar os pacientes foi verificado que o estadiamento clínico desses quanto ao T (tumor) foi de: cT2 em 1 casos (8,33%), cT3 em 09 (75%) e cT4 em 2 pacientes (16,67 %). Quanto ao N (linfonodos) – N0 – 02

casos (16,67%), N1- 07 casos (58,33%), N2- 3 casos (25%). Já em relação ao M (metástases), 12 pacientes com M0 (100%).

Quando avaliado a via de acesso da cirurgia de ressecção anterior do reto com excisão total do mesorreto nesses pacientes, via aberta foi realizada em 2 casos (16,66%), videolaparoscópica em 05 (41,67%) e robótica em 05 (41,67%).

O estadiamento cirúrgico desses pacientes, mostrou que quanto ao T (tumor), T0- 04 pacientes (33,33%), T1- 04 (33,33%), T2 – 02 (16,67%), T3 – 02 (16,67%). Quanto ao N (linfonodo) – N0- 09 pacientes (75%), N1- 2 casos (16,67%), N2 – 1 caso (8,33%). M0, n= 12 (100%) pacientes.

Quanto a complicações no pós-operatório do fechamento da ileostomia protetora foi utilizada a classificação de Clavien Dindo para descrever essas complicações: Clavien Dindo (CD) 0 – ocorreu em 10 pacientes (83,33%) e CD 2 em 2 (16,67%) com íleo prolongado, porém sem complicações maiores, que são consideradas as CD3 ou acima de CD3.

A adjuvância foi realizada em 09 dos 12 pacientes que realizaram o fechamento da ileostomia, no período de 15 a 30 dias de pós-operatório, da ressecção anterior do reto, sendo que 03 desses pacientes não realizaram a adjuvância por terem apresentado resposta patológica completa (ypT0N0M0).

Esses 9 pacientes de 12, do grupo 2, apresentaram um intervalo de tempo entre a ressecção anterior do reto com excisão total do mesorreto e o início da quimioterapia – variando de um mínimo de 30 dias a um máximo de 97 dias, com uma média de 55 e mediana de 53 dias. **(Tabela 5)**

Tabela 5 - Características clínica pré – neoadjuvância/ cirúrgica e sócio demográficas dos pacientes que fecharam as ileostomias entre 15-30 dias.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FREQUÊNCIA (N) (%)
SEXO	
MASCULINO	06 (50%)
FEMININO	06 (50%)
IDADE	32-67a, média 56
ASA	
ASA I	0
ASA II	12 (100%)
LOCALIZAÇÃO TUMOR	
RETO 0 A 4,0CM	06 (50%)
RETO 4,1 A 8CM	06 (50%)
ESTADIAMENTO CLÍNICO	
cT2	01 (8,33%)
cT3	09 (75%)
cT4	02 (16,67%)
ESTADIAMENTO N	
N0	02 (16,67%)
N1	07 (58,33%)
N2	03 (25%)
ESTADIAMENTO M	
M0	12 (100%)
M1	0 (0%)
VIA DE ACESSO	
ABERTA	02 (16,66%)
VIDEOLAPAROSCÓPICA	05 (41,67%)
ROBÓTICA	05 (41,67%)
DOSAGEM DO CEA (min – max)	0,5ng/mL – 16ng/mL

4.4 PACIENTES QUE REALIZARAM FECHAMENTO ENTRE 31-90 DIAS (GRUPO 3)

O grupo 3 (fechamento de 31- 90 dias) é composto de 17 pacientes que realizaram o fechamento da ileostomia, no período de 31 a 90 dias, após a ressecção anterior do reto com excisão total do mesorreto e anastomose colorretal. Desses 17 pacientes, 10 são do sexo masculino (58,82%), 07 são do sexo feminino (41,18%). A idade nesse grupo variou de um mínimo de 35 anos a um máximo de 73 anos, com uma média de 57,5 e mediana de 60 anos.

Em relação a avaliação da classificação do “*American Society of Anesthesiology*” (ASA) (17) 100 % pacientes com ASA II. Quanto à distância da linha pectínea: 5 pacientes (29,41%) com tumor localizado até 4cm e 12 (70,59%) pacientes com tumor entre 4,1 a 8cm da BA.

O c.e.a (antígeno carcinoembriogênico) variou, nesses pacientes, de um mínimo de 0,6ng/mL a um valor máximo de 40,78 ng/mL, média de 5,03 e mediana de 3,20 ng/mL.

Ao analisar os pacientes, foi verificado que o estadiamento clínico, desses, quanto ao T (tumor) foi de: cT2 em 1 caso (5,88%), cT3 em 13 (76,47%) e cT4 em 3 pacientes (17,65 %). Quanto ao N (linfonodos) – N0 – 07 casos (41,18%), N1- 06 casos (35,29%), N2- 4 casos (23,53%). Já, em relação ao M (metástases), 17 pacientes com M0 (100%).

Quando avaliado a via de acesso da cirurgia de ressecção anterior do reto com excisão total do mesorreto nesses pacientes, via aberta foi

realizada em 5 casos (29,41%), videolaparoscópica em 05 (29,41%) e robótica em 07 (41,18%).

O estadiamento cirúrgico desses pacientes, mostrou que quanto ao T (tumor), T0- 06 pacientes (35,3%), T1- 03 (17,65 %), T2 – 02 (11,76%), T3 – 05 (29,41%), T4- 1 (5,88%). Quanto ao N (linfonodo) – N0-13 pacientes (76,47%), N1- 3 casos (17,65%), N2 – 1 caso (5,88%). M0, n= 12 (100%) pacientes.

Quanto a complicações no pós-operatório do fechamento da ileostomia protetora foi utilizada a classificação de Clavien Dindo, para descrever essas complicações: Clavien Dindo (CD) 1 – ocorreu em 02 pacientes (11,76) e CD 2 em 3 (17,64%) e CD3 em 1 (5,88%) paciente que evoluiu com fístula retovaginal tardia.

A adjuvância foi realizada em 11 dos 17 pacientes que realizaram o fechamento da ileostomia, no período de 31 a 90 dias de pós-operatório da ressecção anterior do reto, 06 não realizaram a adjuvância. Desses 02 com resposta patológica (ypT0N0M0), 01 com ypTisN0M0, 01 ypT1N0M0 e 01 cT2N0M0.

Esses 11 pacientes apresentaram um intervalo de tempo entre a ressecção anterior do reto com excisão total do mesorreto e o início da quimioterapia – variando de um mínimo de 51 dias a um máximo de 275 dias, com uma média de 114, 18 e mediana de 92 dias. (**Tabela 6**)

Tabela 6 - Características clínica pré – neoadjuvância/cirúrgica e sócio demográficas dos pacientes que fecharam as ileostomias de 31-90 dias.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FREQUÊNCIA (N) (%)
SEXO	
MASCULINO	10 (58,82%)
FEMININO	07 (41,18%)
IDADE	35-73a, média 57,5
ASA	
ASA I	0
ASA II	17 (100%)
LOCALIZAÇÃO TUMOR	
RETO 0 A 4,0CM	05 (29,41%)
RETO 4,1 A 8CM	12 (70,59%)
ESTADIAMENTO CLÍNICO	
cT2	01 (5,88%)
cT3	13 (76,47%)
cT4	03 (17,65%)
ESTADIAMENTO N	
N0	07 (41,18%)
N1	06 (35,29%)
N2	04 (23,53%)
ESTADIAMENTO M	
M0	17 (100%)
M1	0 (0%)
VIA DE ACESSO	
ABERTA	05 (29,41%)
VIDEOLAPAROSCÓPICA	05 (29,41%)
ROBÓTICA	07 (41,18%)
DOSAGEM DO CEA min – max (Média)	0,5 ng/mL –136ng/mL (13,4ng/m)

4.5 COMPLICAÇÕES OBSERVADAS NOS GRUPOS

- **No grupo 1 (fechamento até 14 dias)**

04 pacientes apresentaram complicações: 1 complicação maior (CD3), que foi uma fístula retovaginal, tratada apenas com câmara hiperbárica. Outros 03 pacientes apresentaram complicações menores (CD2): 1 paciente com infecção de ferida operatória tratado com antibioticoterapia e 2 que apresentaram íleo prolongado.

- **Grupo 2 (fechamento entre 15-30dias)**

Nesse grupo, apenas 2 pacientes apresentaram complicações relacionadas ao fechamento, sendo as duas classificadas como CD2: presença de íleo prolongado.

- **Grupo 3 (fechamento entre 31-90 dias)**

6 pacientes com complicações no período após o fechamento da ileostomia, sendo complicações tipo CD1: 1 constipação e 1 com diarreia, (CD2): 1 suboclusão intestinal, 2 pacientes com íleo prolongado e 1 evoluiu com complicações maiores (CD3): paciente com íleo prolongado, e que apresentou uma fístula retovaginal tardia (após 6 meses).

Quando avaliado por meio do teste exato de Fisher, se existia associação entre o tempo de fechamento (grupos) *versus* complicações agrupadas em grau 1 e graus 2 e 3, pela Classificação de Clavien Dindo e não se verificou associação estatística significativa, com $p= 0,904$. (**Tabela 7**)

Tabela 7 - Associação entre os grupos e as complicações (Clavien Dindo)

Complicações	Até 14dias	15-30 dias	31-90dias	
Agrupadas				Valor
CD 01	11 (73,3%)	10 (83,3%)	13 (76,5%)	P= 0,904
CD02 E 03	04 (26,7%)	02 (16,7%)	04 (23,5%)	
Total	15 (100%)	12 (100%)	17 (100%)	

4.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS GRUPOS E O TEMPO PARA INÍCIO DE QUIMIOTERAPIA

Outra análise realizada consistiu em avaliar o tempo de início da quimioterapia adjuvante entre os pacientes que realizaram o fechamento precoce até 14 dias, e comparar com os demais - os que fecharam no período de 15 a 30 e os que fecharam de 31 a 90 dias. Nesse caso, houve significância estatística entre essas associações: $p= 0,005$.

Foi aplicado o teste de Kruskal Wallis de amostras independentes com o objetivo de comparar a distribuição dos dados em relação aos grupos. P foi de 0,005 e, por isso, optou-se por realizar a comparação múltipla com a finalidade de definir onde se encontrava essa diferença. Foi verificado que entre grupo 1 x grupo 2 não houve significância: $p=1$ (grupo1 x grupo 3) com

$p=0,014$ e (grupo 2 x grupo 3) com $p=0,028$, ou seja, que o tempo foi significativamente menor nos pacientes dos grupos 1 e 2, quando comparado com o grupo 3, e, portanto, início mais precoce da quimioterapia adjuvante nesses pacientes (**Tabela 8**).

Tabela 8 – Início da quimioterapia adjuvante entre os grupos

Variável	Grupos	N	Mín.	Média	Mediana	Máx.	Desvio Padrão	Valor p*	Comparação múltipla	
									Grupos	Valor p ajustado**
Tempo	Até 14d	10	35	54,20	50,50	100,00	20,28	0,005	1-2	1
Quimio	15-30d	9	30	55,00	53,00	97,00	21,80		1-3	0,014
	31-90d	11	51	114,18	92,00	275,00	67,91		2-3	0,028

A distribuição tempo de fechamento das ileostomias em relação ao tempo de início da quimioterapia, em dias, pode ser observada por meio do diagrama de box plot (**Figura 5**).

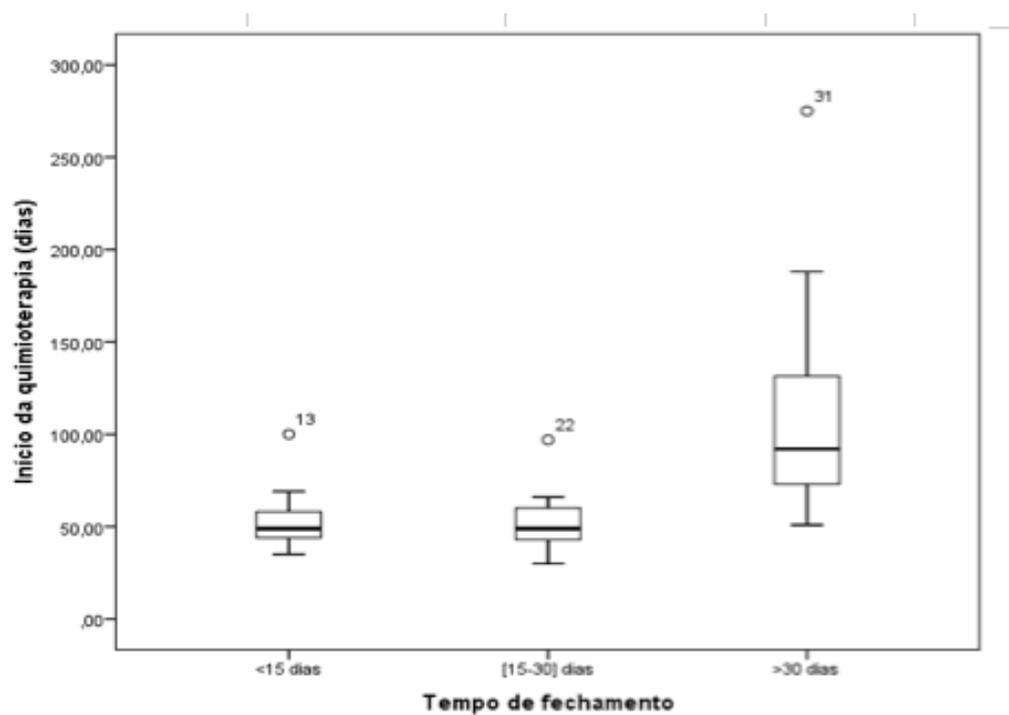


Figura 5 - Gráfico da distribuição de tempo de fechamento das ileostomias *versus* início da quimioterapia.

5 DISCUSSÃO

O câncer de reto é definido como o carcinoma que surgiu nos 15cm proximais à borda anal, sendo o tratamento cirúrgico a principal forma de abordagem com finalidade curativa. De fato, os pacientes com doença inicial (estágios I, T1/2; N negativo) podem ser efetivamente tratados com ressecção cirúrgica e apresentam expectativa de vida em 5 anos de 90%. Nos casos mais avançados (estágio II, III, T3/4, N negativo ou positivo) a frequência de recorrência local é significativamente maior quando comparado com a doença precoce (13% vs 5%) e a sobrevida em 5 anos diminui expressivamente (35% vs 90 %). Como resultado, a combinação de ressecção cirúrgica radical com excisão total do mesorreto (TME), radioterapia e quimioterapia. (MILLINIS et al. 2015)

A neoadjuvância com rádio e quimioterapia se tornou uma prática frequente nos EUA e na Europa após o “German Rectal Cancer”, que mostrou a baixa recorrência local no grupo com rádio e quimioterapia pré-operatória versus pós-operatória (MILLINIS et al. 2015).

Apesar da mortalidade e frequência de recorrência locais terem melhorado dramaticamente nas últimas décadas - devido a melhora das modalidades pré-operatórias de estadiamento (RNM, Ultrassom endoscópico, mudança de técnicas cirúrgicas (ETM) - a frequência de recidiva sistêmica é ainda inaceitavelmente alta e contribui significativamente. Em torno de 1/3 dos pacientes com câncer de reto

avanzado irão desenvolver eventualmente metástases à distância (MILLINIS et al. 2015).

As complicações mais frequentes após as cirurgias de ressecção anterior do reto, de acordo com avaliação de 72.055 pacientes de forma retrospectiva por KANG et al. (2013) foi, em primeiro lugar, a presença de íleo, que ocorreu em 80,72% dos pacientes com fístulas (OR 47.43; IC 95%; 39.43 – 57.07). Seguido por infecção de ferida operatória (OR 6.09; IC 95%, 4.85 – 7,65), que ocorreu em 15,73% dos grupos com fístula *versus* sem fístulas 2,97%.

A fístula anastomótica é uma complicação séria potencial após ressecção anterior do reto por câncer retal e tem sido relatado ocorrer em torno de 5-20% dos casos. Quando ocorre, o risco de mortalidade pós-operatória aumenta cerca de 6-22%. Alguns estudos associam essa fístula à recidiva tumoral, diminuição da sobrevida câncer específica e pobre evolução funcional (SHIOMI et al. 2014).

Entre os efeitos adversos da fístula anastomótica, além do quadro séptico, existe um aumento na frequência de recorrência local e pobre sobrevida, tanto geral quanto câncer específica. Entre as causas existem suposições de que: 1-células cancerígenas esfoliadas do câncer colorretal permanecem no lúmen do intestino, potencialmente semeando o ambiente após a ressecção; 2-alguns estudos encontraram que a infecção peritoneal aumenta interleucina 6 (IL-6), fator de crescimento endotelial (VEGF) e proteína C Reativa (PCR), o que está associado à pobre sobrevida nos pacientes com fístulas anastomóticas; 3- o fato de que as fístulas

anastomóticas podem evitar ou atrasar a quimioterapia adjuvante. Isto pode explicar a pobre sobrevida geral nesses pacientes (WANG et al. 2017).

Em WANG et al. (2017), a fístula anastomótica foi definida como a comunicação entre os compartimentos intra e extra luminais, determinada por evidências clínicas e radiológicas. Nessa metanálise foi verificada uma diminuição na sobrevida geral nos pacientes com fístula, (HR: 1.67; IC 1.19-2.35; $p= 0.003$). O mesmo ocorreu em relação a sobrevida câncer específica (HR 1.30, 95 % IC 1.08- 1.56; $p= 0.005$). No entanto não houve significativo efeito na recorrência à distância (1.03; IC 0.76-1.40, $p= 0.86$) (WANG et al. 2017).

Estudos têm sugerido vários fatores para o surgimento da fístula, incluindo sexo, obesidade, tabagismo, uso de esteroides, preparo intestinal inadequado, transfusão sanguínea, rádio/quimioterapia pré-operatória, localização do tumor, nível da anastomose e ausência de estomas de proteção (SHIOMI et al. 2014).

Vários estudos foram realizados com a intenção de avaliar a necessidade rotineira de uma ostomia protetora para esses pacientes com anastomoses colorretais baixas; estudos randomizados como o de GRAFFNER et al. (1983), PAKKASTIE et al. (1994) e MATTHIENSSEN et al. 2007). Outros foram não randomizados (HANNA et al. 2015).

MATTHIENSSEN et al. (2007) foi o primeiro a mostrar significativa diferença na frequência de fístulas, 28% nos pacientes sem ostomia *versus* 10,3% nos com ostomia. Desses 40% foram reconstruídos com uma bolsa colônica. A bolsa poderá melhorar a frequência de fístulas, porque o

suprimento sanguíneo no ápice da bolsa pode ajudar a evitar um estoma protetor (MRAK et al. 2015).

Mais recentemente, SHIOMI et al. (2015) analisou mais de 1.014 pacientes no Japão e relatou que as ostomias de proteção não apresentam significância estatística quanto à presença de fístulas sintomáticas, no entanto, servem para diminuir as consequências de uma fístula anastomótica, reduzindo as necessidades por reoperações urgentes (SHIOMI et al.2015).

O mesmo foi verificado em YI-WEI et al. (2017) que avaliou 101 pacientes no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015 e encontrou que as fístulas ocorrem num tempo médio de 7 dias após a cirurgia. As fístulas precoces, num período de até 30 dias, como vem sendo definido, são uma entidade severa, com uma incidência de 2,8 a 8,4%, dos quais 75% ocorrem nas anastomoses retais, resultando numa frequência de mortalidade de 1,7 a 16,4% (YI-WEI et al. 2017).

Portanto, o tempo de aparecimento de uma fístula é importante com respeito à severidade e manejo das complicações. Geralmente uma fístula precoce está associada à peritonite generalizada e é responsável por relaparotomias de emergência (78,8– 89% *versus* 44- 55,4%) e, como consequência, aumento na frequência da mortalidade (YI-WEI et al. 2017).

As fístulas tardias estão associadas a um abscesso pélvico duradouro, sendo a definição de tardia, para as fístulas que ocorrem até um mês após a cirurgia. Esse “cut point” de tempo faz com que as fístulas anastomóticas sejam um evento raro, ocorrendo em menos de 4%, como

indicado no estudo Koreano, que relatou 290 fistulas de um total de 10.477 câncer colorretal (PARK et al. 2016).

KANG et al. (2013) avaliou retrospectivamente 72.055 pacientes com câncer de reto submetidos a ressecção anterior do reto entre o período de 2006 a dezembro de 2009 e as análises multivariadas revelaram que a perda de peso e a má nutrição (OR 2,81; 95%, CI 2,32 – 3,4), desordens eletrolíticas (1.79; 1,58 – 2,03), sexo masculino (1.49; 1,35 – 1.64) e a presença de ostomia (1.16; 1.02 – 1.32) estavam associados a fístulas após controlar outras comorbidades, tais como: idade, sexo e raça (KANG et al. 2013).

O sexo masculino apresenta maior frequência de fístulas, como observado por KANG et al. (2013) e TRENCHVA et al. (2013). Isso pode ser explicado pelo fato de que os homens apresentam a pelve mais estreita, que torna a dissecação tecnicamente mais difícil e, portanto, mais fácil de ocorrer complicações.

TRENCHVA et al. (2013) avaliaram 616 pacientes para identificar importantes preditores de fístula anatómica após ressecções do cólon e do reto. Esses autores revelaram as seguintes variáveis independentes como fatores de risco para fístula: anastomoses distando até 10cm da BA, ligadura da artéria mesentérica inferior abaixo da artéria cólica esquerda, e complicações intra operatórias, além do sexo masculino.

O mesmo foi verificado por PARK et al. (2016) que analisaram os fatores de risco para fístulas após laparoscopias para câncer de reto, numa *coorte* com 1.609 pacientes, sendo que 6,3% deles apresentaram fístulas. E

que os homens têm uma frequência maior de fístula (8%), quando comparado com as mulheres (2,8%) (TRENCHÉVA et al. 2013).

TURRENTINE et al. (2014) revelou significativa diferença entre os pacientes que apresentaram fístulas e os que não, entre essas características, relatam morbidades, tempo de permanência no hospital, associado a pacientes com insuficiência cardíaca, doenças vasculares periféricas, uso de esteroides (OR = 2.3; IC 95% 1.1-5,0; p=0.027), abuso de álcool, anormalidades do sódio, perda de peso (OR= 0.2; IC 95 % 0.06 -0.7; p=0.011), localização das anastomoses no reto (OR= 14.0; IC 95% 2.6 – 75.5; p=0.002).

Com o advento das técnicas cirúrgicas, cirurgias minimamente invasivas, tais como laparoscopia e robótica assistida, têm sido amplamente adotadas para o câncer de reto. Embora controvérsias possam existir, vários estudos têm encontrado menores complicações e menor tempo de internação e essas são as possíveis vantagens da cirurgia laparoscópica e robô assistida quando comparadas à cirurgia aberta tradicional para o câncer de reto. Contudo, alto custo e a curva de aprendizado para cirurgia robótica são desvantagens que precisam ser relatadas (CHEN et al. 2018).

Na última década, a cirurgia robótica tem sido utilizada com sucesso em várias cirurgias devido às vantagens da visão em 3 dimensões, aumento da flexibilidade dos movimentos e menor fadiga.

Uma recente metanálise que analisou 7 estudos controlados e randomizados e 7 não randomizados, avaliou 4.353 pacientes com câncer de reto e concluiu que a cirurgia laparoscópica foi associada a menores

complicações gerais (OR= 0.67), menor perda sanguínea e menor tempo de cirurgia que a aberta. A mortalidade, recorrência e sobrevida não foram diferentes entre as cirurgias abertas e laparoscópicas (CHEN et al. 2017). O mesmo foi verificado em ZHANG et al. (2014). No entanto, uma notável desvantagem da cirurgia laparoscópica para o câncer de reto pode ser o aumento no risco de ressecção incompleta da margem circunferencial quando comparado à cirurgia aberta (MARTINEZ-PEREZ et al. 2017).

O uso da laparoscopia foi associado, independentemente, com uma menor frequência de fístulas (OR 0.71; 95% IC, 0.57-0.90). Isso está associado a um menor risco de fístula, devido a menor trauma tecidual e está associado a uma evolução imunológica favorável e menor resposta inflamatória, que pode levar a uma melhor cicatrização da anastomose. Se houver história prévia de cirurgia abdominal seguida de radioterapia prévia, esses fatores parecem aumentar a frequência de fístulas e não se pode controlar (KANG et al. 2013).

CHEN et al. (2018) analisou 113.180 pacientes submetidos à cirurgia e verificou que os casos de abordagem aberta apresentaram maior mortalidade e menor nos casos por via robótica assistida (aberta 1.17%, laparoscópica 1.11% e robótica de 0.19%). Em relação à infecção de ferida operatória a laparoscópica teve a pior evolução e a cirurgia robótica assistida teve a melhor (aberta 1.32%, laparoscópica 1,51%, robótica 1.24%) (CHEN et al. 2018).

Foi notável a frequência de íleo paralítico menor no grupo robótica assistida e maior no grupo aberto (13.82% *versus* 18.00%). Alterações

neurológicas foram encontradas, mais frequentemente, no grupo de abordagem aberta (OR 1.40, 95% IC 1.10 – 1.77) (CHEN et al. 2018).

Entre os grupos laparoscópico e robótico não houve diferença em relação a sexo e idade. Também não houve diferença entre as comorbidades, mas alterações neurológicas foram mais frequentes no grupo robótica assistida (OR 1.84, IC 95% 1.22- 2.76) (CHEN et al. 2018).

Uma metanálise, com 8 estudos não randomizados, avaliou a segurança e eficácia da excisão total do mesorreto em pacientes com câncer e concluiu que a cirurgia robótica estava associada a menor frequência de conversão (OR 0.23), menor presença de margem circunferencial positiva (OR 0.44) e menor incidência de disfunção erétil (OR 0.09) do que a cirurgia laparoscópica. Contudo, a morbidade, mortalidade e sobrevida livre de doença foram comparáveis entre a robótica e laparoscópica (TRASTULLI et al. 2012).

A incidência de fístulas após a ressecção anterior do reto é estimada em torno de 11%, mas pode aumentar até 50%, quando fístulas radiológicas e assintomáticas são percebidas (KARANJIA et al. 1994).

Uma análise retrospectiva, com 825 pacientes mostrada por análise multivariada, relata que a terapia com irradiação neoadjuvante foi um fator de risco para fístulas ($p < 0,05$). (KARANJA et al, 1994). Por outro lado, uma análise retrospectiva com 1862 pacientes, realizada por NISAR et al. (2012), por um período de 30 anos, não mostrou significativo efeito da radioterapia neoadjuvante nas fístulas (OR= 0,75; P= 0,29). Isto foi confirmado em um estudo multicêntrico com 1.350 pacientes com câncer retal que receberam

irradiação neoadjuvante antes da cirurgia de ressecção anterior do reto. A frequência de fístula com 1 mês de pós-operatório foi similar entre os 2 braços (9% no grupo com irradiação neoadjuvante *versus* 7 % no grupo sem neoadjuvância), (MONTEFIORE DS, et al, 2009).

A relação entre os tumores baixos (suas anastomoses) e a maior frequência de fístulas foi bem estabelecido por BERTELSEN et al. (2010) que mostrou em 163 pacientes que exibiam fístulas após a ressecção anterior do reto, que os tumores localizados até 10cm da margem da borda anal, apresentavam maior risco de fístula quanto mais próximo da borda anal (OR=5.4 para anastomose 5cm da BA, OR=3.6 e para anastomose a 7cm e OR=2,0 para anastomoses a 10cm da BA). O mesmo foi verificado por ECHAZARRETA-GALLEGO et al. (2016), que relatou que anastomoses próximas à margem anal (menos de 5cm da BA, acarreta um aumento na frequência de fístulas em 6,5 vezes o risco normal de 5%.

O mesmo foi verificado por RULLIER et al. (1998) que mostrou um estudo com 272 pacientes que foram submetidos a ressecção anterior do reto e verificou que as anastomoses, localizadas até de 5cm da BA têm 6 vezes mais risco de fístulas após análises multivariadas.

A severidade de uma fístula foi classificada em 3 graus, como proposto pelo *Study Group of Rectal Cancer* em 2010. Grau A - não há mudanças no acompanhamento desses pacientes. Grau B - necessita de uma intervenção terapêutica ativa, porém sem re-laparotomia. Grau C - necessidade de re-laparotomia (RAHBARI et at. 2010).

Já PHATAK et al. (2012) avaliou o impacto da ileostomia de proteção no tratamento multidisciplinar do câncer de reto e observou que as complicações relacionadas ao estoma foram o maior fator de atraso do início da quimioterapia adjuvante. Contudo, enquanto o risco para morbidade relacionada a ileostomia for notável, na população com alto risco de câncer, o desvio das fezes foi também associado com aproximadamente 40% das complicações relacionadas a anastomoses, sendo assintomáticas, e identificado apenas durante rotina radiográfica antes da reversão da ileostomia, PHATAK et al. (2012). Os pacientes que fistulizaram e apresentaram sintomas clínicos podem ser manejados por intervenções percutânea.

Junto às infecções de ferida operatória e às complicações relacionadas ao estoma têm um impacto importante no início da quimioterapia associado a seu atraso. Sendo uma preocupação particular no início da quimioterapia adjuvante, por mais de 2 meses no câncer de cólon, estágio III e reto estágio II e III. As readmissões, dentro de 60 dias após a ressecção primária, foram significativamente associadas ao atraso no início da quimioterapia. Pois a desidratação é a razão mais frequente de readmissão, portanto, prevenir a desidratação deve ser uma prioridade (PHATAK et al. 2012).

No intervalo entre a cirurgia de ressecção anterior do reto com ETM e o fechamento das ileostomias, 21 a 70% irão apresentar complicações na ileostomia, tais como desidratação, vazamento ao redor do estoma e posterior dermatites, ulcerações paraestomais, além de necrose do estoma,

hérnia paraostomal, retração, prolapso e estenose também podem ocorrer. (FIGUEIREDO et al. 2015).

A literatura ainda é muito controversa sobre o momento ideal para reversão ou fechamento de uma ostomia. A reversão de uma ileostomia temporária é, geralmente, associada a uma baixa mortalidade. Contudo, pode levar a reoperações. Uma recente publicação de HINDEMBURG e ROSEMBERG (2010), encontrou complicações maiores variando entre 0 a 7-9% e menores variando entre 4-5 a 30%.

Não há dúvidas de que a presença de um estoma tem um impacto na qualidade de vida, e, portanto, o fechamento precoce tem muitas vantagens teóricas. Contudo, a reversão não apresenta prioridades e a cirurgia é postergada, deixando o paciente com um estoma por mais tempo que planejado previamente e, com isso, aumentando os custos por paciente tratado por CCR distal.

Em 21% a 28% dos casos, os estomas não serão revertidos, tornando-se permanentes. Razões para não reversão de um estoma inclui câncer em estágio avançado e fístulas anastomóticas e, em outros casos, pode ser prolongado e os fatores mais comuns são início da quimioterapia adjuvante e complicações cirúrgicas (OR =0,5, IC 0,42-0,59). Para os pacientes em estágio 3 e 4, de acordo com a UICC (OR=0,64; IC 0,5 – 0,81 e OR=0,19, IC 0,13- 0,27, respectivamente), outras razões podem ser por estarem numa fila de cirurgia em que outras cirurgias tenham prioridade. Fatores sócio econômicos têm sido mostrados em associação com a frequência de reversão (GUSTAFSSON et al. 2018).

O mesmo ocorreu em SIER et al. (2015), em que o tempo de reversão foi de 5,6 meses, e os fatores de atraso foram complicações após as cirurgias; terapia adjuvante, classificação de ASA acima de 3, IMC, relaparotomia, após a 1ª cirurgia.

Pacientes com abscesso intra-abdominal após cirurgia inicial tiveram um atraso maior que os pacientes sem abscesso (HR 0,706 p=0,021) (SIER et al. 2015).

O atraso ou a não reversão foi mais frequente nos pacientes com classe ASA 3 ou 4 no momento da cirurgia (OR=1,26; IC 95% 1.03-1.5 para ASA 1 e OR:0,77, IC 95% 0,61-0,96 para ASA 3 e 4) (GUSTAFSSON et al. 2018).

KAIRALUOMA et al. (2002) encontraram uma significativa frequência de não reversão entre os pacientes acima de 70 anos. Embora, tenha sido realizado em 1990, isso foi confirmado por um estudo recente, que demonstrou que idosos acima de 70 anos estão associados com uma menor reversão (DAVID et al. 2010).

Não houve associação entre a frequência de reversão e idade, sexo ou nível econômico, e, a taxa de reversão foi de 82,9% em 1 ano e meio de seguimento. O tempo médio para reversão foi de 191 dias (variando de 5-548 dias) e 151 pacientes morreram antes de realizar o fechamento, o que é além do recomendado de 8 a 12 semanas (GUSTAFSSON et al. 2018).

WATERLAND et al. (2015) mostrou que mais de 50% dos pacientes conseguiram fechar a ostomia após 6 meses e as razões foram: quimioterapia adjuvante (35%), complicações cirúrgicas 13/63 (21%), fistulas

seguidas da 1 cirurgia 9/63 (21%), obstrução intestinal por aderências 3/63 (5%), estenose 1/63 (2%), complicações clínicas-14/63 (22%)-8 pacientes com IRA e alto fluxo da ileostomia WATERLAND et al. (2015).

LI e OZUNER (2017), mostrou que o tempo médio para o fechamento precoce foi de 65 a 127 dias (63 pacientes no período de 2 a 8 semanas, 83 de 8 a 10 semanas e 33 a partir de 10 semanas a 3 meses). Nesse ocorreram 4 reoperações: 1 no grupo precoce com suspeita de fístula e 3 no grupo tardio: 03 com obstrução intestinal e desses 1 com suspeita de fístula.

Existe uma certa concordância entre os cirurgiões de que deveriam ser fechadas as ostomias, não antes que o período de 60-90 dias após uma proctomia com preservação esfinteriana. Este tempo representa um tempo ideal, em que os pacientes teriam se recuperado da 1ª cirurgia, as aderências intra-abdominais estariam mais fáceis de ser manipuladas; e o edema e inflamação do estoma estarão resolvidos. Por outro lado, o atraso no fechamento de um estoma fará com que os pacientes sejam expostos a mais complicações relacionadas ao estoma (mais de 71%), incluindo pobre local do estoma, desidratação, insuficiência renal aguda (IRA), necessidade de nutrição parenteral, dermatite periestomal, hérnia paraostomal, prolapso, retração e estenose. Essas complicações do fechamento podem levar ao atraso no início da quimioterapia (SHERMAN et al. 2017). ECHAZARRETA-GALLEGO et al. (2016), relata um tempo médio de fechamento foi de 36,73 semanas.

As complicações mais frequentes relacionadas ao fechamento foram: 5% infecção de ferida operatória, 7,2% obstrução do intestino delgado e que

os pacientes fumantes aumentaram o risco de infecção de ferida no pós-operatório em mais de duas vezes (CHU et al. 2015).

ECHAZARRETA-GALLEGO et al. (2016), relata que a frequência de complicações foi de 34,20% (íleo em 15,1%, infecção de ferida operatória 11%, relaparotomia 8,2% com abscesso ou fístula e mortalidade de 0%) e que as complicações foram mais frequentes em homens, porém sem diferença significativa. Não houve também diferença quando analisado a idade e a presença de comorbidades e, em relação ao tempo, as ileostomias que fecharam após a 12^o semana apresentaram mais complicações, com diferenças significantes $p < 0,009$ para cada semana adicional e não houve complicações quando a ileostomia foi fechada com menos de 12 semanas.

A revisão sistemática de Chow, que avaliou 46 estudos, relatou 17,13% de complicações e 0,4% mortalidade, Mengual-Ballester 45,9% de complicações, D, PÉREZ DOMÍNGUEZ et al. (2014) 5% tiveram que ser reoperados (ECHAZARRETA-GALLEGO et al. 2016).

A revisão sistemática de FARAG et al. (2017) examinou a reversão de uma ileostomia dentro de duas semanas após sua confecção, e evidenciou que tais complicações, como fístula anastomótica, são mais frequentes durante as duas primeiras semanas após a ressecção, argumentando que uma ostomia seria desnecessária após esse tempo.

Para essa revisão foram utilizados 4 estudos randomizados, controlados, que totalizavam 466 pacientes (ALVES et al. 2008; DANIELSEN et al. 2016; LASITHIOTAKIS et al. 2016; SHAH 2016).

Quando avaliado o risco de fístula anastomótica, foi verificado não ter heterogeneidade entre os estudos e que o risco de fístula após o fechamento precoce ou tardio não apresentavam diferença estatística significativa. O risco de estenose também foi similar entre os grupos (FARAG et al. 2017).

O risco de complicações pós-operatórias, e o tempo de permanência no hospital, não apresentavam heterogeneidade nos estudos incluídos, e não havia diferença significativa entre os grupos. Já a duração da cirurgia apresentava significativa heterogeneidade nos estudos incluídos e a duração não foi influenciada pelo tempo para realizar o fechamento da ileostomia (FARAG et al. 2017). Já em ECHAZARRETA-GALLEGO et al. (2016), o tempo de hospitalização dos pacientes que fecharam precoce foi de 6,36 *versus* 11,74 dias para o tardio, apresentando significância estatística.

Não podemos deixar de relatar o fato de que houve uma certa dificuldade para avaliar, através da retoscopia, se havia ou não deiscência da anastomose, devido a grande quantidade de fibrina e coágulos em alguns pacientes. Além disso, a literatura é muito escassa sobre a utilização da retoscopia como método de avaliação de integridade das anastomoses e não há relatos da literatura sobre os pacientes que realizaram precoce.

Muitos pacientes realizam o fechamento da ostomia por meio de uma incisão periestomia, porém em 3,7% dos casos ocorre a necessidade de uma laparotomia para realizar esse fechamento (CHU et al. 2015). Encontraram que a taxa de morbidade associado ao fechamento era de 17,3% e mortalidade de 0,4%.

ZHU et al. (2017) relata que os pacientes submetidos à radioterapia terão maior incidência de não reversão do estoma (12,8%, $p=0.004$) e estenose ou espessamento ao redor da área de anastomose (21,1% $p<0,01$) e fístulas. No entanto, o papel da radioterapia como um fator de risco para se ter ileostomia permanente continua controverso, como relatado nos em LINDGREN et al. (2011) e LIM et al. (2013). O mecanismo da radioterapia em causar estenose seria devido ao processo de lesão dos vasos sanguíneos, isquemia e fibrose. Contudo, nesse foi verificado 12,8% de pacientes com radioterapia prévia que mantiveram estomas permanentes (ZHU et al 2017).

No nosso estudo houve muita dificuldade para a realização do fechamento precoce (até 2 semanas), tanto por parte de insegurança de alguns colegas para indicar a cirurgia de fechamento de uma ileostomia em alça no período de 10 a 14 dias, quanto pela seleção criteriosa dos pacientes para que se tenha uma baixa morbidade no pós-operatório do fechamento precoce. Outro fator apresentado foi o fato de muitos casos serem encaminhados para adjuvância diretamente. Outro limitante foi a autorização dos convênios em liberar as cirurgias de fechamento da ileostomia tão precoce.

Como foi verificado nos outros estudos já realizados, LASITHIOTAKIS et al. (2016) 1/3 dos pacientes com ileostomia em alça não foram elegíveis para reversão precoce. Frequência de seleções em outros estudos prospectivos e retrospectivos variaram de 38 a 66%.

O mesmo ocorreu em DANIELSEN et al. (2016), em que de 418 pacientes elegíveis, apenas 127 foram incluídos e destes 112 foram finalmente incluídos e randomizados.

Estas limitações para o fechamento precoce em apenas alguns subgrupos têm sido relatados, portanto, há dificuldades logísticas na organização de uma segunda intervenção durante a mesma hospitalização (FIGUEIREDO et al. 2015).

Muitos cirurgiões e oncologistas ainda são relutantes quanto a esse procedimento de fechamento precoce, devido estar associado a frequência de morbidade em torno de 17%, o que pode afetar a administração da quimioterapia adjuvante. TULCHINSKY et al. (2014) relatou recentemente que o fechamento precoce antes da quimioterapia adjuvante, parece estar reservado para os pacientes com estágio patológico inicial ou baixo, pois se alguma complicação ocorrer após o fechamento poderá atrasar a quimioterapia e, portanto, reduzir a sobrevida livre de doença e, caso seja fechado durante a quimioterapia, as morbidades pós-operatórias podem aumentar (FIGUEIREDO et al. 2015).

No futuro, o fechamento precoce deverá ser proposto para aqueles pacientes cuidadosamente selecionados, que deverão apresentar os critérios de inclusão de ausência de fístulas anastomóticas detectado por TC e evolução pós-operatória da ressecção anterior do reto, sem complicações (MENAHEM et al. 2018).

Uma dúvida ainda existente é: será que esses pacientes selecionados para o fechamento precoce, não seriam os que talvez não

devessem realizar a ostomia de proteção, por apresentarem menor risco de possíveis complicações no pós-operatório da cirurgia de ressecção anterior do reto com ETM e duplo grampeamento.

Como descrito previamente, o fechamento precoce reduz a frequência das complicações, que é particularmente relevante, levando ao aumento na frequência de reinternações, atraso do tratamento adjuvante, piora da qualidade de vida e aumento dos custos econômicos desses pacientes. (MENAHEM et al. 2018).

Contudo, as infecções de ferida pós-operatórias são mais frequentes nesses pacientes, portanto, para melhorar a evolução clínica desses pacientes deve-se tomar uma ação para reduzir as infecções de feridas operatórias. De acordo com uma recente metanálise de HSIEH et al. (2015), o fechamento por meio da técnica de *purse string* leva a significativa redução de infecção de ferida operatória e apresenta melhor evolução cosmética após a reversão da ostomia quando comparado com o fechamento primário convencional (HSIEH et al. 2015).

Para avaliar o tempo de fechamento ideal de uma ileostomia, FIGUEIREDO et al. (2015) avaliou 259 pacientes que foram divididos em 3 grupos, quanto ao tempo de fechamento do estoma. Realizado com 60 dias (grupo A), de 60-90 dias (grupo B) e acima de 90 dias (grupo C). Verificou que a morbidade geral pós-operatória cirúrgica foi similar entre os grupos. Fístula anastomótica ocorreu em 1 paciente no grupo até 60 dias *versus* 0 no grupo B e 4 no grupo C. Portanto, as fístulas anastomóticas aumentam significativamente no grupo com fechamento acima de 90 dias (1x0, 4

pacientes, $p=0,03$). Ótimos resultados foram obtidos quando estomas foram fechados antes de 90 dias, mesmo nos pacientes fazendo uso de quimioterapia (FIGUEIREDO et al. 2015).

Os principais fatores de risco associados com um estoma permanente são além das complicações perioperatórias, a idade, o nível da anastomose, recorrência local e a radioterapia (ZHU et al 2017).

No nosso estudo em questão, 15 pacientes realizaram o fechamento precoce, até 14 dias. Desses, 5 (33,3%) não realizaram quimioterapia e 10 (66,7%) realizaram num intervalo entre o término da cirurgia de ressecção anterior do reto com anastomose e ileostomia protetora, e início da quimioterapia adjuvante - isto variou num período de 35 a 100 dias.

Os “guidelines” da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomendam que a quimioterapia adjuvante deve começar até um máximo de 8-12 semanas, pós cirurgia. Se o início da quimioterapia for atrasado por mais de 12 semanas, esse tratamento deverá ser dado por meio de uma decisão individual, levando em consideração os benefícios contra o potencial de toxicidade (SCHMOLL et al. 2012).

O *Dutch guideline* para o tratamento do câncer colorretal recomenda que a quimioterapia adjuvante seja iniciada entre 6 e 8 semanas, após a cirurgia, e certamente dentro de 12 semanas após a cirurgia de ressecção. E alguns estudos têm mostrado que o atraso no início da quimioterapia adjuvante está associado com uma evolução não favorável da sobrevida geral, câncer específica e livre de doença (BOS et al. 2015).

A quimioterapia adjuvante é recomendada para o estagio II e III do câncer de reto, independente dos resultados da anatomia patológica da peça cirúrgica, é o uso de capecitabina ou 5-FU para um total de 6mo (MILLINIS et al. 2015).

ZHEN et al. (2017), avaliou uma metanálise que incluía 21 estudos e demonstrou que a quimioterapia pós-operatória irá melhorar a sobrevida geral e livre de doença dos pacientes com câncer de reto. Além disso, a quimioterapia é recomendada pelo **National Comprehensive Cancer Network Guidelines** para o câncer de reto e indica que a terapia adjuvante deverá ser administrada tão logo quanto possível. Os resultados dessa metanálise de 10 estudos envolvendo mais de 15.000 pacientes com câncer colorretal, indicou que a cada 4 semanas de atraso, resulta numa redução de 14% na sobrevida geral. O *guideline* também recomenda que a duração da terapia perioperatória, incluindo rádio e quimioterapia adjuvante não exceda 6 meses. Por isso, os resultados sugerem que os pacientes submetidos ao fechamento tardio recebem mais ciclos de quimioterapia adjuvante, o que é benéfico para pacientes como indicado pelos *guidelines* atuais (ZHEN et al. 2017).

No entanto, existem controvérsias sobre o papel da quimioterapia nos pacientes que realizaram neoadjuvância com rádio e quimioterapia. O resultado de um randomizado, de longo tempo de seguimento (10 anos) da Organização Européia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) 22921. Foi verificado nesse estudo que a quimioterapia pós-operatória não mostrou benefício nos pacientes submetidos a neoadjuvância com rádio e

quimioterapia, incitando os autores a questionarem a validade das recomendações atuais. Além disso, o fato de que a quimioterapia está associada a uma toxicidade significativa, o que poderá levar a diminuir a qualidade de vida (BOSSET et al. 2014).

BIAGGI et al. (2011) realizou uma metanálise que mostrou o fato de que a sobrevida diminui a cada 4 semanas de atraso no início da administração da quimioterapia adjuvante. Contudo na metanálise de BOS et al. (2015) houve heterogeneidade entre os estudos diferentes e nos *cut-off* para início da quimioterapia adjuvante, variando de 8 semanas a mais de 12 semanas, como também no local primário (côlon *versus* reto) e estágios da doença (2 *versus* 3). Por outro lado, não há evidência que iniciando a quimioterapia adjuvante precoce (isto é, 4-6 semanas pós-operatória) está associado com melhor evolução que se iniciar depois, dando ao paciente mais tempo para se recuperar da cirurgia (BOS et al. 2015).

Como observado, não existe consenso em relação ao tempo exato para início da quimioterapia adjuvante, após a cirurgia para o câncer colorretal, embora 8 semanas seja um "cut-off", geralmente, aceito. O resultado da variação no atraso do "cut-off" entre os estudos, variou de 4 a 12 semanas. Esses atrasos foram retrospectivamente definidos. As razões pelas quais o atraso no início da quimioterapia está associado a pior sobrevida não é conhecido. Quanto maior o intervalo entre a cirurgia e a quimioterapia adjuvante, maior o risco de proliferação de micrometástases (BOS et al. 2015).

Isso pode ocorrer nos casos de a ileostomia ser fechada precoce em preferência à terapia adjuvante, o que pode causar atraso pelo fato de ter que se recuperar das 2 cirurgias, dessa forma podendo afetar a sobrevida dos pacientes. Isso foi analisado por BROWN et al. (2017), retrospectivo que avaliou pacientes com câncer de reto, submetidos a quimioterapia antes e após o fechamento da ileostomia. Esta análise mostrou ser similar a sobrevida geral entre os pacientes submetidos a fechamento da ileostomia antes e após a quimioterapia adjuvante. Contudo, o fechamento da ileostomia está associado a complicações em torno de 17,2%, sendo a obstrução do intestino delgado a mais frequente. Por um lado, enquanto a qualidade de vida para os pacientes poderá ser melhorada com o fechamento precoce, por outro lado as complicações irão comumente atrasar o tratamento (BROWN et al. 2017).

Uma revisão sistemática da Cochrane e metanálise (2012), avaliou 21 estudos, comparando quimioterapia pós-operatória *versus* observação. Desses, 11 foram realizados no ocidente e 10 no Japão. Todos utilizaram quimioterapias com fluoropirimidinas, sem drogas modernas. Em relação à sobrevida geral, mostrou uma significativa redução no risco de morte (17%) entre os pacientes submetidos à quimioterapia comparado ao grupo observação (HR= 0.83, CI: 0.76-0.91) e heterogeneidade moderada (I-squared= 30 %) e p=0.09. Em relação à sobrevida livre de doença, mostrou uma redução no risco de recorrência (25%) entre os pacientes submetidos à quimioterapia adjuvante quando comparado a aqueles da observação

(HR=0.75, CI: 0.68 – 0.83). Heterogeneidade do estudo foi moderada ($I^2=41\%$), mas significativa $p=0,03$ (PETERSEN et al. 2012).

Esses resultados devem ser interpretados com certa cautela, devido a heterogeneidade dos estudos, que foi moderada. Diferentes estágios foram utilizados nesses estudos como: Astler Coller, Dukes (BRIERLEY et al. 2017). Diferença nas técnicas cirúrgicas usadas e a excisão total do mesorreto (ETM) reduziu consideravelmente a recorrência local. O uso do tratamento de rádio e quimioterapia pré e pós como terapia adjuvante tem diminuído a incidência de recorrência local, como a mortalidade (MILLINIS et al. 2015).

Cinco estudos Europeus (CHRONICLE, QUASAR, EORTC 22921, PROCTO – SCRIPT, I-CNR – RT), envolvendo 3143 pacientes com estágios II e III de câncer de reto, investigaram os benefícios da quimioterapia pós-operatória após neoadjuvância com rádio, quimioterapia e cirurgia. Quatro deles, relataram resultados negativos e apenas o QUASAR encontrou um aumento significativo na sobrevida no grupo com quimioterapia pós-operatória. No entanto apenas 21% foram submetidos a radioterapia neoadjuvante.

O segundo, EORTC 2291, não mostrou um benefício da quimioterapia adjuvante após 5 anos (BREUGOM et al. 2015). Embora, a maioria dos estudos com adjuvância para câncer de reto planejassem incluir pacientes em estágio III, um número substancial de pacientes estágio II foi superestimado e deve estar incluído após avaliação clínica pré-operatória. O Quasar, especificamente, incluiu muitos pacientes com estágio II, mas

necessitou de mais de 3000 pacientes para mostrar um pequeno benefício estatístico da quimioterapia adjuvante (GLYNNE-JONES et al. 2017).

Existem estudos que aleatoriamente chamaram pacientes com base no estágio patológico, pacientes com margem de ressecção circunferencial foram excluídos. No CHRONICLE a inclusão foi restrita a pacientes com margem de ressecção circunferencial de mais de 1mm. No ADORE, pacientes foram excluídos se tivessem ressecção R1, e no PROCTOR SCRIPT apenas 19 (4%) de 437 pacientes tinham ressecção R1. Esses critérios utilizados para selecionar os pacientes foram tanto o baixo risco de recorrência local quanto a melhor sobrevida. As duas devido a fásia do mesorreto não ter sido inicialmente ameaçada ou porque esses pacientes foram responsivos à quimioterapia, e alcançaram um "downstaging" seguido da rádio e quimioterapia (GLYNNE-JONES et al. 2017).

O estoma e a radioterapia pré-operatória prolongada, especialmente, em combinado com a quimioterapia para o câncer de reto, significa que a quimioterapia adjuvante poderá não iniciar até meses após consequências adversas do atraso da quimioterapia, que são embasados em estudo animais, e que foi observado que a cirurgia aumenta o número de células circulantes e promove o crescimento de metástases. Adicionalmente, a cirurgia tem mostrado melhorar a produção de fatores de crescimento oncogênicos (MILLINIS et al. 2015).

A progressão de um tumor é um processo complexo que depende da interação entre o tumor e as células hospedeiras. Um aspecto da resposta hospedeira é uma resposta sistêmica inflamatória não específica, e é de

particular interesse porque inclui a liberação de citocinas e fatores de crescimento pró inflamatórios, que podem levar ao crescimento do tumor e, dessa forma, influenciar a sobrevida. O resultado de MCMILLAN et al. (2003), confirmou o aumento da concentração circulante das proteínas C reativas, se medido antes e após a cirurgia, predizendo a sobrevida geral e câncer específica nos pacientes submetidos a cirurgia com potencial curativo para o câncer colorretal.

Existem várias razões anatômicas pelas quais o câncer de reto poderá ter um pobre prognóstico. Os autores argumentam que a alta proporção dos casos de câncer de reto envolvendo a margem circunferencial. Portanto, esses cânceres recebem uma drenagem sistêmica, portal, e por isso estão sob risco de disseminação sistêmica (BUJIKO et al. 2010).

Para avaliar a quimioterapia de uma vez por todas, necessitamos de um estudo randomizado, com 1800-2400 pacientes, com estratificação apropriada, com cirurgias na era moderna e os critérios de seleção necessários (GLYNNE-JONES et al. 2017).

6 CONCLUSÃO

- 1 O fechamento precoce das ileostomias em pacientes submetidos a ressecção anterior do reto com ETM é factível, mostrou ser seguro. A taxa de morbidade foi de 26,7% no pós-operatório dos pacientes que realizaram o fechamento precoce (em até 14 dias).
- 2 O início da quimioterapia adjuvante nos pacientes que realizaram o fechamento da ileostomia em até 14 dias e os que fecharam de 15 a 30 dias foi significativamente menor, ou seja, mais precoce, quando comparado com os pacientes que realizaram o fechamento após 30 dias.
- 3 A presença de fístulas subcílínicas pela retoscopia ocorreu em 8,69 % dos pacientes.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACS] American Cancer Society. **Cancer facts and figures 2017**. Available from: <URL:<http://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>> [2018 jan 12]

Alves A, Panis Y, Dousset B, Benoist S, Vicaut E. Randomized clinical trial of early versus delayed temporary stoma closure after proctectomy. **Br J Surg** 2008; 95:693-8.

Aguiar Júnior S, Mello CAL, Cardoso Filho CAM, et al. Tumores colorretais: adenocarcinoma de cólon e reto: doença locorregional. In: Lopes A, Costa CML, Soares FA, et al. editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 4ª ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2017. p.127-32.

Bakker IS, Snijders HS, Wouters MW, et al. High complication rate after low anterior resection for mid and high rectal cancer; results of a population-based study. **Eur J Surg Oncol** 2014; 40:692-8.

Bakx R, Busch OR, Bemelman WA, Veldink GJ, Slors JF, van Lanschot JJ. Morbidity of temporary loop ileostomies. **Dig Surg** 2004; 21:277-81.

Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T, Harling H. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. **Color Dis** 2010; 12:37-43.

Biaggi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **JAMA** 2011; 305:2335-42.

Bos ACRK, Erning FN, Gestel YRBM, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. **Eur J Cancer** 2015; 51:2553-61.

Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. **Lancet Oncol** 2014; 15:184-90.

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. **TNM classification of malignant tumours**. 8th ed. New York: John Wiley & Sons; 2017. Colon and rectum; p.84-88.

Bujiko K, Glynne-Jones R, Bujiko M. Does adjuvant fluoropyrimidine- based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomized trials. **Ann Oncol** 2010; 21:1743-50.

Breugom AJ, Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. **Ann Oncol** 2015; 26:696-701.

Brown SR, Khan B, J.Green H, Beck DE. Overall survival associated with ileostomy closure in patients with rectal cancer before and after adjuvant therapy. **Oschsner J** 2017; 17:328-30.

Cappell MS, Ghandi D, Huh C. A study of the safety and clinical efficacy of flexible sigmoidoscopy and colonoscopy after recent colonic surgery in 52 patients. **Am J Gastroenterol** 1995; 37:984-8.

Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. **Ann Surg** 2009; 250:187-96.

Chen ST, Wu MC, Hsu TC, et al. Comparison of outcome and cost among open, laparoscopic, and robotic surgical treatments for rectal cancer: A propensity score matched analysis of nationwide inpatient sample data. **J Surg Oncol** 2018; 117:1-9.

Chen K, Cao G, Chen B, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta- analysis of classic randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies in the last 5 years. **Int J Surg** 2017; 39:1-10.

Chu DI, Schlieve CR, Colibaseanu DT, et al. Surgical site infections (SSIs) after stoma reversal (SR): risk factors, implications, and protective strategies. **J Gastrointest Surg** 2015; 19:327-34.

Danielsen AK, Correa-Martinez A, Angenete E, et al. Early closure of temporary ileostomy-the EASY trial: protocol for a randomised controlled trial. **BMJ Open** 2011; 1:e000162.

Danielsen AK, Park J, Jansen JE, et al. Early closure of a temporary ileostomy in patients with rectal cancer: a multicenter randomized controlled trial. **Ann Surg** 2017; 265:284-90.

David GG, Slavin JP, Willmott S. Loop ileostomy following anterior resection: is it really temporary? **Colorectal Dis** 2010; 12:428-32.

Echazarreta-Gallego E, Elía-Guedea M, Córdoba-Díaz de Laspra E, Gracia-Solanas JA, Ramírez-Rodríguez JM, Aguilera-Diago V. Defunctioning ileostomy. Is an early closure safe? **Int J Colorectal Dis** 2016; 31:771-3.

Farag S, Rehman S, Sains P, Baig MK, Sajid MS. Early vs delayed closure of loop defunctioning ileostomy in patients undergoing distal colorectal resections: an integrated systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. **Colorectal Dis** 2017; 19:1050-7.

Figueiredo MN, Mege D, Maggiori L, Ferron M, Panis Y. When is the best time for temporary stoma closure in laparoscopic sphincter-saving surgery for rectal cancer? A study of 259 consecutive patients. **Tech Coloproctol** 2015; 19:469-74.

Glynne-Jones CC. Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation for rectal cancer. **Lancet Oncol** 2017; 18:354-63.

Goetz A, da Silva NPB, Moser C, et al. Clinical value of contrast enema prior to ileostomy closure. **Fortschr Röntgenstr** 2017; 189:855-63.

Gong J, Guo Z, Li Y, et al. Stapled vs hand suture closure of loop ileostomy: a meta-analysis. **Colorectal Dis** 2013; 15:e561-e8.

Gooszen AW, Geelkerken RH, Herman J, et al. Temporary decompression after colorectal surgery: randomized comparison of loop ileostomy and loop colostomy. **Br J Surg** 1998; 85:76-9.

Goya H, Oudjt A, Leconte M, et al. CT antegrade colonography to assess proctectomy and temporary diverting ileostomy complications before early ileostomy takedown in patients with low rectal endometriosis. **AJR Am J Roentgenol** 2012; 198:98-105.

Graffner H, Fredlund P, Olsson SA, Oscarson J, Petersson BG. Protective colostomy in low anterior resection of the rectum using the EEA stapling instrument: a randomized study. **Dis Colon Rectum** 1983; 26:87-90.

Gustafsson CP, Gunnarsson Ulf, Dahlstrand U, Lindfors U. Loop-ileostomy reversal-patient-related characteristics influencing time to closure. **Int J Colorectal Dis** 2018; 33:593-600.

Habbe N, Hannes S, Liese J, et al. The use of purse-string closure in loop ileostomy reversal leads wound infection rates-a single high-volume centre experience. **Int J Colorectal Dis** 2014; 29:709-14.

Habib K, Gupta A, White D, Mazari FAK, Wilson TR. Utility of Contrast enema to assess anastomotic integrity and the natural history of radiological leaks after low rectal surgery: systematic review and meta-analysis. **Int J Colorectal Dis** 2015; 30:1007-14.

Hanna MH, Vinci A, Pigazzi A. Diverting ileostomy in colorectal surgery: when is it necessary? **Langenbecks Arch Surg** 2015; 400:145-52.

Heald R J, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. **Lancet** 1986; 1:1479-82.

Hindenburg T, Rosemberg J. Closing a temporary ileostomy within two weeks. **Dan Med Bul** 2010; 57:A4157.

Hsieh MC, Kuo LT, Chi CC, Huang WS, Chin CC. Pursestring closure versus conventional primary closure following stoma reversal to reduce surgical site infection rate: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Dis Colon Rectum** 2015; 58:808-15.

Jordi-Galais P, Turrin N, Tresallet C, Nguyen-Thanh Q, Chigot JP, Menegaux F. Early closure of temporary stoma of the small bowel. **Gastroenterol Clin Biol** 2003; 27:697-9.

Kairaluoma M, Rissanen H, Kultti JP, Mecklin JP, Kellokumpu I. Outcome of temporary stomas: a prospective study of temporal intestinal stomas constructed between 1989 and 1996. **Dig Surg** 2012; 19:45-51.

Kalady MF, de Campo-Lobato LF, Stocchi L, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. **Ann Surg** 2009; 250:582-9.

Kalady MF, Mantyh CR, Petrofski J, Ludwig KA. Routine contrast imaging of low pelvic anastomosis prior to closure of defunctioning ileostomy: is it Necessary? **J Gastrointest Surg** 2008; 12:1227-31.

Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. **JAMA Surg** 2015; 48:65-71.

Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. **N Engl J Med** 2001; 345:638-46.

Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, et al. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. **Br J Surg** 1994; 81:1224-26.

Khair G, Alhamarneh O, Avery J, et al. Routine use of gastrograffin enema prior to the reversal of a loop ileostomy. **Dig Surg** 2007; 24:338-41.

Kudszus S, Roesel C, Schachtrupp A, et al. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. **Langenbecks Arch Surg** 2010; 395:1025-30.

Kye BH, Kim HJ, Kim JG, Cho HM. Is it safe reversal of a diverting stoma during adjuvante chemotherapy in elderly rectal cancer patients? **Int J Surg** 2014; 12:1337-41.

Larsson A, Lindmark G, Syk I, Buchwald P. Water soluble contrast enema examination of the integrity of the rectal anastomosis prior to loop ileostomy reversal may be superfluous. **Int J Colorrectal Dis** 2015; 30:381-4.

Lasithiotakis K, Agahoseini A, Alexander D. Is early reversal of defunctioning ileostomy a shorter, easier and less expensive operation? **World J Surg** 2016; 40:1737-40.

Lim SW, Kim HJ, Kim CH, Huh JW, Kim YJ, Kim HR. Risk Factors for permanent stoma after low anterior resection for rectal cancer. **Langenbecks Arch Surg** 2013; 398:529-64.

Li W, Ozuner G. Does the time of loop ileostomy closure affect outcome: a case- matched study. **Int J Surg** 2017; 43:52-5.

Lindgren R, Hallböök O, Rutegard J, Sjö Dahl R, Matthiensen P. What is the risk for a permanent stoma after low anterior resection of the rectum for cancer? A six- year follow-up of multicenter trial. **Dis Colon Rectum** 2011; 54:41-7.

Lopez MP, Melendres MF, Maglangit SA, Roxas MF, Monroy HJ 3rd, Crisostomo AC. A randomized controlled clinical trial comparing the outcomes of circumferential subcuticular wound approximation (CSWA) with conventional wound closure after stoma reversal. **Tech Coloproctol** 2015; 19:461-8.

Loffler T, Rossion I, Bruckner T, et al. Hand suture versus stapling for closure of loop ileostomy (HASTA trial): Results of a multicenter randomized trial (DRKS00000040). **Ann Surg** 2012; 256:828-35.

Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, et al. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery: a systematic review of randomized controlled trials. **São Paulo Med J** 2002; 120:132-6.

Martinez-Perez A, Carra MC, Brunetti F, et al. Pathologic outcomes of laparoscopic vs open mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Surg** 2017; 152: e165665.

Matthiensen P, Hallbook O, Rutegard J, et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer. **Ann Surg** 2007; 246:207-14.

McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. **Br J Surg** 2003; 90:215-9.

Meleagros L, Varty PP, Delrio P, et al. Influence of temporary faecal diversion on long-term survival after curative surgery for colorectal cancer. **Br J Surg** 1995; 82:1286-7.

Menahem B, Lubrano J, Vallois A, Alves A. Early closure of defunctioning loop ileostomy: is it beneficial for the patient? A meta-analysis. **World J Surg** 2018.

Menegaux F, Jordi-Galais P, Turrin N, Chigot JP. Closure of small bowel stomas on postoperative day 10. **Eur J Surg** 2002; 168:713-5.

Milanchi S, Nasser Y, Kidner T, Fleshner P. Wound infection after ileostomy closure can be eliminated by circumferencial subcuticular wound approximation. **Dis Colon Rectum** 2009; 52:469-74.

Millinis K, Thornton M, Montazeri A, Rooney PS. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer: Is it needed? **World J Clin Oncol** 2015; 6:225-36.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa/2018 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2019.

Mrak K, Uranitsch S, Pedross F, et al. Diverting ileostomy versus no diversion after low anterior resection for rectal cancer: a prospective, randomized, multicenter trial. **Surgery** 2015; 159:129-39.

Munireddy S, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal healing: gastrointestinal tract and adhesions. **Surg Clin N Am** 2010; 90:1227-36.

Nagell CF, Pedersen CR, Gyrtrup HJ. [Complications after stoma closure. a retrospective study of 11 years' experience]. **Ugeskr Laeger** 2005; 167:1742-5.

Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvante radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. **J Gastrointest Surg** 2012; 16:1750-7.

Pakkastie TE, Luukkonen PE, Jarvinen HJ. Anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. **Eur J Surg** 1994; 160:293-7, discussion 299-300.

Park JS, Huh JW, Park YA, et al. Risk factors of anastomotic leakage and long-term survival after colorectal surgery. **Medicine (Baltimore)** 2016; 95:e2890.

Parks AG, Percy JP. Resection and sutured colo-anal anastomosis for rectal carcinoma. **Br J Surg** 1982; 69:301-4.

Pérez Domínguez L, García Martínez MT, Cáceres Alvarado N, Toscano Novella A, Higuero Grosso AP, Casal Núñez JE. Morbidity and mortality of temporary diverting ileostomies in rectal cancer surgery. **Cir Esp** 2014; 92:604-8.

Petters KCMJ, Tollenaar RAEM, Marijnen CA, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. **Br J Surg** 2005; 92:211-6.

Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. **Cochrane Database Syst Rev** 2012; CD004078.

Phatak UR, Kao LS, You NY, et al. The impact of ileostomy-related complications on the multidisciplinary treatment of rectal cancer. **Ann Surg Oncol** 2014; 21:507-12.

Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. **Ann Surg** 1983; 198:159-63.

Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposed by the International Study Group of Rectal Cancer. **Surgery** 2010; 147:339-51.

Robertsen I, Leung E, Hughes D, et al. Prospective analysis of stoma-related complications. **Colorectal Dis** 2005; 7:279-85.

Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, et al. Risk Factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. **Br J Surg** 1998; 85: 355-8.

Russell KW, O'Holleran BP, Bowen ME, Mone MC, Scaife CL. The Barcelona technique for ileostomy reversal. **J Gastrointest Surg** 2015; 19:2269-72.

Sajid MS, Craciunas L, Baig MK, Sains P. Systematic review and meta-analysis of published, randomized, controlled trials comparing suture anastomosis to stapled anastomosis for ileostomy closure. **Tech Coloproctol** 2013; 17:631-9.

Sarmiento BJ, Campoli PMO, Brito AM, et al. Papel da excisão total do mesorreto no tratamento multimodal do câncer de reto. **Rev Bras Cancerol** 2008; 54:87-96.

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. **N Eng J Med** 2004; 351:1731-40.

Schechter S, Eisenstat TE, Oliver GC, Rubin RJ, Salvati EP. Computerized tomographic scan-guided drainage of intra-abdominal abscesses: pre operative and post-operative modalities in colon and rectal surgery. **Dis Colon Rectum** 1994; 37:984-88.

Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. **Ann Oncol** 2012; 23:2479-516.

Sier MF, van Gelder L, Ubbink DT, Bemelman WA, Oostenbroek RJ. Factors affecting timing of closure and non-reversal of temporary ileostomies. **Int J Colorectal Dis** 2015; 30:1185-92.

Shah NA, Hussian M, Kalim M, Mehreen T, Shah I, Abid J. Experience with early versus routine enteric stoma closures: a comparative study. **J Postgrad Med Inst** 2016; 30:360-3.

Shalabi A, Duek SD, Khoury W. Water-soluble enema prior to ileostomy closure in patients undergoing low anterior resection: is it necessary? **J Gastroinetst Surg** 2016; 20:1732-7.

Sherman KL, Wexner SD. Considerations in stoma reversal. **Clin Colon Rectal Surg** 2017; 30:172-7.

Shiomi A, Ito M, Maeda K, et al. Effects of a diverting stoma on symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis of 1,014 consecutive patients. **J Am Coll Surg** 2015; 220:186-94.

Shorthouse AJ, Bartram CI, Evers AA, Thomson JP. The water soluble contrast enema after rectal anastomosis. **Br J Surg** 1982; 69:714-17.

Tang C-L, Seow-Choen F. Digital rectal examination compares favourably with conventional water-soluble contrast enema in the assessment of anastomotic healing after low rectal excision: a cohort study. **Int J Colorectal Dis** 2005; 20:262-6.

Taylor C, Varma S. Factors affecting closure of a temporary stoma. **J Wound Ostomy Cont Nurs** 2012; 39:51-7.

Trastulli S, Farinella E, Cirochi R, et al. Robotic resection compared with laparoscopic rectal resection for cancer: systematic review and meta-analysis of short-term outcome. **Colorectal Dis** 2012; 14:e134-e56.

Turrentine FE, Denlinger CE, Simpson VB, et al. Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks. **J Am Coll Surg** 2014; 220:195-206.

Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. **Ann Surg** 2013; 257:108-13.

Tulchinsky H, Shacham-Shmueli E, Klausner JM, Inbar M, Geva R. Should a loop ileostomy closure in rectal cancer patients be done during or after adjuvant chemotherapy? **J Surg Oncol** 2014; 109:266-9.

Waldmann D, Ruckauer K, Salm R. Early post-operative endoscopy of the operated intestine. **Endoscopy** 1981; 13:108-12.

Wang S, Liu J, Wang S, Zhao H, Ge S, Wang W. Adverse effects of anastomotic leakage on local recurrence and survival after curative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **World J Surg** 2017; 41:277-84.

Waterland P, Goonetilleke K, Naumann DN, Sutecliff M, Soliman F. Defunctioning ileostomy reversal rates and reasons for delayed reversal: does delay impact on complications of ileostomy reversal? A study of 170 defunctioning ileostomies. **J Clin Med Res** 2015; 7:685-9.

Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimeters rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. **Br J Surg** 1983; 70:150-54.

Yi-Wei Li, Peng Lian, Ben Huang, et al. Very early colorectal anastomotic leakage within 5 post-operative days: a more severe subtype needs relaparotomy. **Sci Rep** 2017; 7:39936.

Zhang FW, Zhou ZY, Wang HL, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Asian Pac J Cancer Prev** 2014; 15:9985-6.

Zhen L, Wang Y, Zhang Z, et al. Effectiveness between early and late temporary ileostomy closure in patients with rectal cancer: a prospective study. **Curr Probl Cancer** 2017; 41:231-40.

Zhu H, Bai B, Shan L, et al. Preoperative radiotherapy for patients with rectal cancer: a risk factor for non-reversal of ileostomy caused by stenosis or stiffness proximal to colorectal anastomosis. **Oncotarget** 2017; 8:100746-53.

Anexo 1 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 26 de agosto de 2015.

Ao
Dr. Samuel Aguiar Junior
Aluna: Paula Mendonça Taglietti (Doutorado)

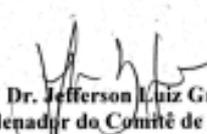
Ref.: Projeto de Pesquisa n°. 2059/15
"Fechamento Precoce do estoma de proteção após ressecção anterior do reto com anastomose baixa no tratamento do câncer de reto."

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 18/08/2015, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 23/06/2015, **aprovaram** a realização do projeto (datado de 27 de abril de 2015), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Participantes de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis pela Obtenção do TCLE;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Cirurgia Pélvica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia Pélvica;
- Cronograma do Estudo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

RESOLUÇÃO 466/12 CNS/MS

I - Dados de Identificação do Participante da Pesquisa ou Responsável Legal

1. NOME DO PARTICIPANTE:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II-DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **FECHAMENTO PRECOCE DO ESTOMA DE PROTEÇÃO APÓS CIRURGIA DE EXCIÇÃO TOTAL DO MESORRETO (ETM) COM PRESERVAÇÃO ESFINCTERIANA**

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL:
DR. SAMUEL AGUIAR JUNIOR.

3. PESQUISADORES ENVOLVIDOS:
Dr. Samuel Aguiar Junior- Departamento de Cirurgia Pélvica do A.C. Camargo Cancer Center
Paula Mendonça Taglietti-Aluna de Doutorado do A.C.Camargo Cancer Center

4. DURAÇÃO DA PESQUISA:
24 meses

III - INFORMAÇÕES A (O) PARTICIPANTE

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa **FECHAMENTO PRECOCE DO ESTOMA DE PROTEÇÃO APÓS CIRURGIA DE EXCIÇÃO TOTAL DO MESORRETO (ETM) COM PRESERVAÇÃO ESFINCTERIANA**, que será realizada no A.C. Camargo Cancer Center

Rúbrica do
pesquisador
responsável:

Rúbrica do
participante:

O objetivo do nosso estudo é avaliar o senhor que teve câncer de intestino grosso próximo do ânus e que precisa remendar o intestino, ou seja, colocar a bolsinha para dentro. Faremos esse fechamento num período mais curto, ou seja, em duas semanas após a cirurgia do intestino, diminuindo o tempo para o início da quimioterapia.

V- JUSTIFICATIVA PARA A PROPOSTA DA PESQUISA

Os pacientes com bolsinha (ostomias) que realizarem o fechamento mais cedo num período de até duas semanas, se beneficiarão pois, acredita-se que 90% iniciarão a quimioterapia dentro de 8 semanas após a cirurgia de remendo da bolsinha, e que as complicações serão semelhantes aos casos de fechamento tardio, que ocorre dentro de 3 a 6 meses, como já verificado em alguns estudos.

VI – DESENHO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo em que os pacientes do ambulatório do Hopsital A.C.Camargo Cancer Center serão operados para fechamento (remendo) da ostomia (bolsinha) em duas semanas após a cirurgia de retirada do Câncer do intestino. Esses serão observados quanto a possibilidade de problemas com esses remendo e se esses problemas irão atrasar o início da quimioterapia. Além disso, serão avaliados através de questionários antes da cirurgia, com 30 dias e 180 dias após a cirurgia se terão dificuldade para segurar gases e fezes.

VII – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Os participantes serão submetidos fechamento (remenda) da bolsinha dentro de duas semanas após a cirurgia de retirada do câncer de intestino e serão submetidos a aplicação de um questionário com 29 questões, e o tempo que o participante deverá dispor para responder é de aproximadamente 15 minutos. Podendo o participante não responder alguma questão do questionário caso não se sinta confortável ou constrangido para tal e que os procedimentos realizar-se-ão nos dias em que eles vierem ao hospital por procedimentos de rotina, sendo respondido o questionário no período de pré operatório, 30dias e 180 dias pós fechamento da ostomia.

VIII - DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO

O questionário poderá causar um sentimento de desconforto ou ansiedade frente às perguntas realizadas. Os pesquisadores estarão disponíveis para conversar e prestar apoio se necessários, frente a estas situações.

IX - BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

O potencial benefício a ser obtido é o menor tempo de permanência de um estoma de proteção

X - CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade de suas informações será mantida e sua identidade será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e do Comitê de Ética em Pesquisa terão acesso aos registros. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento.

Rúbrica do
pesquisador
responsável:

Rúbrica do
participante:

XI - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Qualquer dano resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

XII - ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O pesquisador e a equipe envolvida na pesquisa se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. TELEFONES PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS, REAÇÕES ADVERSAS OU QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO: (011) 2189-5000 – ramais: 2069 ou 5020, De segunda à quinta feira das 7h às 18h e sexta – feira das 7 h às 16h.

XIII. QUEM DEVO CONTATAR EM CASO DE DÚVIDAS:

Pesquisador Responsável: Dr. Samuel Aguiar Junior / Doutoranda: Paula Mendonça Taglietti

Departamento de Cirurgia Pélvica do A.C.Camargo Cancer Center - São Paulo.

Telefones para contato: (11) 2189-5000 ramais 2069/ 5020

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo.

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

Na impossibilidade de contato com as referências acima, o senhor (a) pode solicitar informações do estudo para a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) através do telefone (61) 3315-2951 / fax (61) 3226-6453 / ou e-mail conep@saude.gov.br.

Este documento será elaborado em 2 (duas) vias. O (a) senhor (a) receberá uma das vias originais e a outra será arquivada pelo pesquisador em seu arquivo de pesquisa.

Eu, _____ declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento e **concordo em participar desse estudo de forma livre e esclarecida** autorizando os procedimentos acima relacionados:

Assinatura do participante ou responsável legal

_____/_____/_____
Data

Assinatura do responsável pela pesquisa

_____/_____/_____
Data

Data da retoscopia

Resultado:

Tipo de ostomia:

íleo colon

Data do fechamento após a 1 cirurgia

menos de 14 dias mais de 14 dias

Complicações

Data da complicação após o fechamento:

Tipo: infecção de ferida operatória estenose obstrução intestinal lesão de uretra e intestinais sepse fístulas anastomóticas prolapso hérnia paraostomal outras:

Classificação de Clavien Dindo

Grau 0-não

Grau 1-qualquer desvio do curso operatório normal, sem necessidade de intervenção além da administração de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia.

Grau 2-Complicações requerendo tratamento farmacológico além dos descritos no grau 1

Grau 3-complicações requerendo intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica

Grau 4-complicações com perigo de vida

Grau 5-morte do paciente

Intervenções Cirúrgicas:

Causa:

Data :

Tipo:

Quimioterapia adjuvante () sim () não

Data:

Esquema de Qxt:

Recidiva () sim () não

Estatus da última informação () vivo sem doença () vivo com recidiva

() óbito por outra causa () óbito por câncer () perdido de vista