

Avaliação da perfusão anastomótica com indocianina verde durante a ressecção do cólon esquerdo, sigmoide ou do reto em pacientes com doença maligna.

Icaro Daniel Carrilho Diogenes

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para  
obtenção do Título de Mestrado em Ciências

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Samuel Aguiar Junior

Co-Orientador: Dr. Paulo Roberto Stevanato

São Paulo  
2022

## FICHA CATALOGRÁFICA

Diogenes, Icaro.

Avaliação da perfusão anastomótica com indocianina verde durante a ressecção do colón esquerdo, sigmoide ou do reto em pacientes com doença maligna. / Icaro Daniel Carrilho Diogenes – São Paulo, 2022.

35f.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Samuel Aguiar Junior.

1. Neoplasias Colorretais 2. Fístula Anastomótica 3. Verde de Indocianina

CDU 616

Nome: Icaro Daniel Carrilho Diogenes

Título: Avaliação da perfusão anastomótica com indocianina verde durante a ressecção do cólon esquerdo, sigmoide ou do reto em pacientes com doença maligna.

Aprovado em: 23/08/2022

### Banca Examinadora

Orientador: Samuel Aguiar Junior

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Wilson Luiz da Costa Junior

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Héber Salvador de Castro Ribeiro

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra. Sonia Elizabeth López Carrillo

Instituição: UERN

## DEDICATÓRIA

À minha filha, Júlia, que nasceu com bastante saúde durante o momento o qual me dediquei a esta monografia, e fica mais forte e linda a cada dia que passa.

Aos meus pais, João Diógenes e Yonara, por não terem medido esforços para prover a melhor educação que eu pude ter, são os pilares que me levam a crescer a cada dia.

À minha mulher, Gracyelle, por todo o carinho e compreensão nesses períodos de ausência. Você é a minha luz de cada dia!!

Aos meus irmãos, Heitor e Gabriela, pelo apoio e alegria por cada conquista.

À minha avó Socorro, pelos ensinamentos de vida, sempre com alegria.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Dr. Samuel Aguiar, por ter aceitado e acreditado na ideia desta tese de mestrado, por todos os ensinamentos e orientações, por ter me mostrado que é possível exercer assistência, ensino e pesquisa com brilhantismo.

Ao meu co-orientador, Dr. Paulo Roberto, pelas orientações e dicas em todo esse processo de pós-graduação, referência no programa de residência médica do A.C.Camargo Cancer Center.

Aos colegas da turma de mestrado por tornar essa jornada mais tranquila e prazerosa.

A todos os professores da pós-graduação do A.C.Camargo, pelas brilhantes aulas, a maioria ministrada a distância.

Aos meus colegas da residência de Cirurgia Oncológica, que me ajudaram na coleta dos dados, e compartilharam a experiência incrível de fazer residência em um serviço de ponta, referência na oncologia brasileira e no mundo.

A todos os profissionais que compõem o Serviço de Cirurgia Oncológica do A.C.Camargo, por toda a dedicação aos pacientes.

A todos os profissionais que trabalham comigo no Hospital da Liga Mossoroense de Combate ao Câncer, que enfrentam juntamente comigo todas as dificuldades de trabalhar em um pequeno centro de oncologia.

## RESUMO

Diogenes IDC. Avaliação da perfusão anastomótica com indocianina verde durante a ressecção do cólon esquerdo, sigmoide ou do reto em pacientes com doença maligna. [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2022.

**Introdução:** A fistula colorretal é uma das complicações mais temidas após a realização de uma cirurgia para câncer colorretal com anastomose no mesmo tempo cirúrgico. A procura por novas técnicas ou tecnologias para diminuir sua incidência deve ser uma busca constante.

**Objetivos:** Avaliar em que extensão a angiografia por indocianina intraoperatória em pacientes com neoplasia colorretal submetidos a retossigmoidectomia com anastomose colorretal influencia a taxa de fistula no período de 30 dias. **Materiais e métodos:** Pacientes submetidos a retossigmoidectomias ou ressecções anteriores do reto em nossa instituição no período de 1 de janeiro de 2015 a 28 de fevereiro de 2021 foram analisados. A cirurgia realizada durante o período de 1 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2019 não houve uso de indocianina verde (ICG) sendo definido como grupo controle, enquanto a cirurgia durante o período de 1 de janeiro de 2020 a 28 de fevereiro de 2021 foi realizada com o uso de ICG, o grupo de estudo. As taxas de vazamento de anastomose dos dois grupos foram comparadas após a correspondência com escore de propensão entre os grupos, considerando idade, ASA e local do tumor. **Resultados:** Houve um total de 868 pacientes submetidos à cirurgia, porém 75 com uso de indocianina verde, e 132 pacientes retrospectivos selecionados após a correspondência do escore de propensão. No grupo total de pacientes retrospectivos houve uma taxa de fistula de 11,3% (90/793), após a adequação com escores de propensão e análise dos prontuários com uso da definição de fistula conforme o Grupo de Estudo Internacional de Câncer Retal, o valor no grupo controle foi de 19,7% (26/132), comparando com as taxas de fistula anastomótica no grupo indocianina de 4% (3/75), a indocianina verde foi associado com chances significativamente mais baixas de fistula na cirurgia colorretal. A indocianina verde mudou o ponto de transecção do cólon em direção ao lado proximal em 12 pacientes (16%). **Conclusão:** O uso rotineiro de indocianina verde foi associado a uma menor taxa de vazamento anastomótico nas cirurgias colorretais.

Descritores: Neoplasias colorretais. Fístula anastomótica. Oncologia cirúrgica. Indocianina Verde

## ABSTRACT

Diogenes IDC. Evaluation of anastomotic perfusion with indocyanine green during left colon, sigmoid or rectal resection in patients with malignant disease. [Dissertation]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2022

**Introduction:** Colorectal fistula is one of the most feared complications after surgery for colorectal cancer with anastomosis at the same surgical time. The search for new techniques or technologies to reduce its incidence must be a constant search. **Objectives:** To assess the extent to which intraoperative indocyanine angiography in patients with colorectal cancer undergoing rectosigmoidectomy with colorectal anastomosis influences the fistula rate within 30 days. **Materials and methods:** Patients undergoing rectosigmoidectomies or previous rectal resections at our institution from January 1, 2015 to February 28, 2021 were analyzed. Surgery performed during the period from January 1, 2015 to December 31, 2019, there was no use of indocyanine green (ICG) being defined as a control group, while surgery during the period from January 1, 2020 to February 28, 2021 was performed using ICG, the study group. The anastomotic leak rates of the two groups were compared after matching the propensity score between the groups, considering age, ASA, and tumor site. **Results:** There were a total of 868 patients undergoing surgery, but 75 using indocyanine green, and 132 retrospective patients selected after matching the propensity score. The total group of retrospective patients had a fistula rate of 11.3% (90/793), after adjustment with propensity scores and analysis of medical records patients using the definition of fistula according to the International Rectal Cancer Study Group, the value was in the control group of 19.7% (26/132), comparing with the anastomotic fistula rates in the indocyanine group which was 4% (3/75), indocyanine green was associated with significantly lower chances of fistula in the colorectal surgery. Indocyanine green shifted the transection point of the colon towards the proximal side in 12 patients (16%). **Conclusion:** Routine use of indocyanine green was associated with a lower rate of anastomotic leakage in colorectal surgery.

Keywords: Colorectal neoplasms. Anastomotic fistula. Surgical oncology. Indocyanine Green

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Fluxograma do estudo do grupo indocianina verde.....12
- Figura 2** Fluxograma do estudo do grupo controle.....13
- Figura 3** Foto intraoperatória do uso de indocianina verde.....17



## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Características clínicas e local do tumor comparando o grupo indocianina verde e o grupo controle.....14
- Tabela 2** - Característica oncológica comparando o grupo indocianina verde e o grupo controle.....15
- Tabela 3** - Desfecho primário e secundário comparando o grupo indocianina verde e o grupo controle.....16
- Tabela 4** - Taxa de ressecção adicional e toxicidade do grupo indocianina verde..... 16
- Tabela 5** - Comparação das complicações pós-operatórias entre os grupos indocianina verde e controle.....17
- Tabela 6** – Análise univariada usando regressão logística mostrando razão de chances e intervalos de confiança (95%) para identificar fatores associado a fistula anastomótica.....18
- Tabela 7** – Análise multivariada usando regressão logística mostrando razão de chances e intervalos de confiança (95%) para identificar fatores associado a fistula anastomótica..... 19

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AMI	Artéria Mesentérica Inferior
ASA	Sociedade Americana de Anestesiologistas
CD	Clavien – Dindo
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EC	Estadiamento Clínico
ETM	Excisão Total do Mesorretal
ICG	Indocianina verde
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ISC	Infecção do Sítio Cirúrgico
MS	Ministério da Saúde
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIR	Fluorescência com infravermelho próximo
OR	Odds ratio
PET-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons
QT	Quimioterapia
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RT	Radioterapia
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
2.1 Objetivo Geral.....	5
2.2 Objetivo Secundario.....	5
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>6</b>
3.1 Desenho do estudo.....	6
3.2 População .....	6
3.3 Período.....	6
3.4 Desfecho primário e secundário.....	7
3.5 Procedimentos de coleta.....	7
3.6 Aspectos técnicos.....	7
3.7 Técnica operatoria.....	8
3.8 Indocianina verde.....	8
3.9 Definição de fístula Anastomótica.....	10
3.10 Análise estatística.....	10
3.11 Aspectos éticos.....	11
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>25</b>

## **ANEXOS**

**Anexo 1** Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

## **APÊNDICES**

**Apêndice 1** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é um tipo de tumor maligno que atinge o intestino grosso e o reto, com sua patogênese bem esclarecida através da progressão do adenoma para o carcinoma (Wolf, 2018). É uma doença de importância para saúde pública devido a sua prevalência, é terceiro tumor mais comum com alta incidência tanto em homens como em mulheres. Para o Brasil, estimam-se 20.520 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e 20.470 em mulheres no ano de 2020. Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,63 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2020).

O câncer colorretal tem a cirurgia como um dos seus principais tratamentos, associado com quimioterapia; e radioterapia nos casos de reto extraperitoneal (Choi, 2009). A cirurgia colorretal consiste na ressecção do segmento de cólon primariamente acometido pelo tumor em monobloco com cadeia de drenagem linfática regional sendo o limite da linfadenectomia a emergência do tronco vascular regional (cólica direita, cólica média, cólica esquerda ou sigmoideanas) (Nelson, 2001). Esta cirurgia é seguida no mesmo ato operatório de uma reconstrução intestinal com confecção de uma anastomose entre os segmentos intestinais interrompidos. Esta anastomose tem risco de complicações como estenose, sangramento e fístula anastomótica (Santos, 2011).

A fístula colorretal é uma das complicações mais temidas após a realização de uma cirurgia para câncer colorretal com anastomose no mesmo tempo cirúrgico, pois está associada a significativa morbimortalidade e pode afetar adversamente o tempo de permanência, os custos e, no caso de câncer retal, a recorrência local (Shen, 2018). Apesar do desenvolvimento científico e surgimento de novas tecnologias como a cirurgia minimamente invasiva, esta complicação segue gerando preocupações para os cirurgiões e pacientes (Shen, 2018). A incidência de vazamento anastomótico após cirurgia colorretal ainda varia de 1 a 30%, com taxas mais altas conforme a anastomose for mais distal. (Boni, 2016)

Essa grande variação de taxa de fístula se deve ao fato de haver várias definições de fístula anastomótica (Van Rooijen, 2017). Uma revisão da literatura e uma avaliação crítica das 59 definições disponíveis de fístula anastomótica resultaram em uma definição de consenso (Rahbari, 2010). Segundo este estudo, a fístula anastomótica é definida como a comunicação entre os compartimentos intra e extraluminal resultante de um defeito na integridade da parede intestinal na anastomose entre o cólon e o reto ou o cólon e o ânus. Além disso, o vazamento proveniente da sutura ou linha de grampo de um reservatório ileorretal, bem como um abscesso

pélvico nas proximidades da anastomose também é considerado fístula. Dependendo do impacto da fístula no manejo clínico, três graus de severidade de vazamento foram definidos e classificados como graus A, B e C (Rahbari, 2010).

A fístula anastomótica de Grau A corresponde à definição de uma ‘deiscência radiológica’ usado por vários autores. Este grau de vazamento anastomótico não está associado a sintomas clínicos ou exames laboratoriais anormais, e o paciente se encontra clinicamente bem e nenhuma intervenção terapêutica ativa é necessária, logo o curso pós-operatório inicial de pacientes com vazamento anastomótico grau A é normal. Esta fístula é comumente detectada por estudos de enema com contraste durante a investigação diagnóstica de rotina antes do fechamento de uma ileostomia / colostomia temporária (Rahbari, 2010).

Uma fístula anastomótica é classificado como grau B quando a condição clínica do paciente requer uma intervenção terapêutica para pode ser controlada. O manejo clínico do vazamento grau B inclui geralmente a administração de antibióticos e/ou colocação radiológica de um dreno pélvico. Drenos pélvicos colocados no intraoperatório podem descarregar líquido turvo/purulento ou fecal, embora a presença desse achado depende do tamanho do vazamento e seja aliviado em pacientes com ileostomia de proteção. Devido à sua condição clínica, esses pacientes são frequentemente submetidos a estudos de imagem adicionais (por exemplo, radiografia ou TC com instilação transretal de contraste) mostrando vazamento do agente de contraste administrado por via endoluminal para o espaço extra-intestinal através da sutura ou linha de grampo (Rahbari, 2010).

Pacientes com vazamento anastomótico de grau C geralmente estão graves e precisam de laparotomia cirúrgica. Na maioria dos pacientes, a anastomose é retirada com a criação de uma colostomia terminal (procedimento de Hartmann). Alguns pacientes, entretanto, podem ser tratados com a criação de uma ileostomia protetora. Esses pacientes apresentam mais frequentemente conteúdo de dreno purulento/fecal em seus drenos e parâmetros de infecção marcadamente aumentados (leucocitose, proteína C reativa) associados a dor abdominal e febre e, posteriormente, desenvolvem sinais de peritonite (Rahbari, 2010).

A etiologia da fístula é multifatorial como, por exemplo, temos os seguintes fatores de risco: sexo masculino, idade, comorbidades, alto escore da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), desnutrição, obesidade, tabagismo, imunossupressão, quimioterapia e radioterapia pré-operatórias, estágio avançado do tumor, diverticulite, anastomoses distais, tempo cirúrgico prolongado, perda de sangue ou transfusão sanguínea perioperatória e condições sépticas intraoperatórias. Além destes fatores, a perfusão insuficiente desempenha um papel substancial na patogênese da fístula (Blanco-Colino, 2018).

Diferentes técnicas intraoperatórias têm sido propostas para avaliar a integridade anastomótica e a viabilidade intestinal em cirurgia colorretal (Degett, 2016). Tradicionalmente, após a realização da anastomose, usualmente, a avaliação inclui a visualização direta da anastomose, integridade dos ``donuts`` (segmentos proximal e distal do cólon os quais ficam no grampeador circular) e o teste do borracheiro. Existem alguns sinais subjetivos que indicam perfusão anastomótica ideal que são coloração da alça intestinal, presença de sangramento na boca anastomótica e presença de pulsações palpáveis das artérias mesentéricas (Watanabe, 2020). No entanto, um estudo demonstrou que o risco de fistula é subestimado e a acurácia da previsão dos cirurgiões quanto ao risco de deiscência anastomótica é baixa (Karliczek, 2009). Os autores indicaram a necessidade de um teste preditivo confiável que possa ser usado no intraoperatório.

Uma ferramenta de diagnóstico promissora é uso da imagem de fluorescência com infravermelho próximo (NIR) intraoperatória. Esta técnica combina um agente de contraste fluorescente, por exemplo, a indocianina verde (ICG) e um sistema de imagem NIR (Meijer, 2022). ICG foi desenvolvido na Segunda Guerra Mundial como um corante para fotografia e testado em 1957 na Mayo Clinic para uso em medicina humana (Fox, 1957). Depois que foi aprovado, a indocianina verde foi inicialmente usado principalmente no diagnóstico da função hepática e, posteriormente, na cardiologia.

A indocianina verde é uma tricarbocianina que tem forte absorção e emissão máxima em  $\approx 780$  e  $\approx 820$  nm, respectivamente. Diluído e injetado por via intravenosa, é invisível a olho nu, portanto, não interfere no campo cirúrgico. Além disso, é eliminado rapidamente pelo fígado com baixa toxicidade. Logo, a injeção intravenosa de indocianina verde provou ser uma aplicação viável e reproduzível para avaliação de perfusão em tempo real. (Escobedo, 2010).

Nos últimos anos, a angiografia com indocianina verde foi introduzida na prática clínica para avaliar a perfusão de órgãos em várias condições como usar para identificação do linfonodo sentinela no câncer de endométrio, avaliação da função hepática e visualizar perfusão de anastomoses gastrointestinais (Wada, 2019).

Devido ao uso generalizado existente em cirurgia e seu perfil de segurança bem estabelecido, o corante ICG também pode ser uma alternativa viável à tinta nanquim para tatuar tumores, pois, embora o ICG seja eliminado da circulação em  $<5$  minutos quando injetado por via intravenosa devido à ligação de proteínas e fosfolipídios, foi relatado que persiste por vários dias quando administrado como injeção intratumoral, podendo auxiliar da localização do tumor no intraoperatório de cirurgias videolaparoscópicas. (Badaracco, 2020).

O uso de ICG intraoperatório continua a crescer à medida que há mais sistemas laparoscópicos e robóticos comercialmente disponíveis que ganharam os recursos de imagem NIR. A angiografia de fluorescência intraoperatória com indocianina verde é hoje amplamente aplicada para avaliar a perfusão vascular do cólon e pode contribuir para a prevenção de fistula anastomótica secundária à déficit de perfusão (Hayami, 2019)(Joosten, 2021).

Uma revisão sistemática sobre o uso da angiografia por indocianina para avaliar a perfusão na anastomose colorretal e esofágica concluiu que essa técnica parece promissora, mas não há evidências suficientes para determinar que o método possa reduzir a taxa de vazamento (Degett, 2016); já foi realizado um estudo randomizado controlado na Itália que não conseguiu provar uma taxa significativamente mais baixa de fistula com ressecção colorretal assistida por indocianina verde, porém esse método levou a uma ressecção intestinal proximal adicional em 13 casos, nestes casos não houve fistula (De Nardi, 2019). Outro estudo determinou uma taxa de fistula significativamente reduzida ao usar indocianina verde, mas apenas em anastomoses retais baixas (Alekseev, 2020).

Recentemente, a análise quantitativa da indocianina verde foi introduzida para limitar o viés do observador e reduzir os problemas de reprodutibilidade e de subjetividade que acontecem quando se usa a indocianina verde não quantitativa (Nerup, 2021) (Protyniak, 2015) (Ris, 2018).

Não há estudo nacional sobre o uso de indocianina verde para uma avaliação angiográfica das anastomoses colorretal em pacientes submetidos a retossigmoidectomia ou ressecção anterior do reto devido a doença maligna. E até o momento da realização do projeto deste trabalho ainda não havia na literatura internacional nenhum trabalho com pareamento com escores de propensão. Logo se justifica o presente estudo, para realizar uma avaliação da perfusão com a indocianina verde e determinar se há uma relação com a presença de fistula anastomótico em pacientes com neoplasia colorretal submetidos cirurgias com anastomose no mesmo ato operatório.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar em que extensão a angiografia por indocianina intraoperatória em pacientes com neoplasia colorretal submetidos a ressecção de sigmoidectomia com anastomose colorretal influencia a taxa de fístula no período de 30 dias.

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Avaliar pela escala de Clavien-Dindo (CD) as taxas de complicações entre os grupos do uso de indocianina e do grupo controle, e verificar se existe diferença.

Determinar taxa de ressecção adicional de cólon proximal após uso da indocianina.

Avaliar toxicidade do uso da indocianina.



## **3. MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de estudo observacional, longitudinal, coorte prospectiva comparado com controle histórico pareado escores de propensão. A pesquisa foi realizada com dados coletados de pacientes operados devido a câncer colorretal no A.C Camargo Cancer Center.

### **3.2 POPULAÇÃO**

Todos os pacientes adultos com câncer colorretal encaminhados às unidades cirúrgicas para ressecção anterior do reto, retossigmoidectomia ou colectomia esquerda com anastomose colorretal desde que a ligadura da artéria mesentérica inferior na sua origem ou imediatamente acima da artéria cólica esquerda.

Os critérios de exclusão são alergia conhecida a indocianina ou iodo, doença renal crônica em estágio 3, 4 ou 5, disfunção hepática; os pacientes que não foi realizado anastomose no mesmo ato cirúrgico, ou submetidos a amputação abdominoperineal; cirurgia por causas benignas sendo realizado uma ressecção de sigmoide limitada sem ligadura da artéria mesentérica inferior na sua origem; paciente com patologia inflamatória como Doença de Crohn ou retocolite ulcerativa; e casos com tumores que exigissem ressecções multiviscerais.

### **3.3 PERÍODO**

A pesquisa teve um período de 1 de janeiro de 2016 até 28 de fevereiro de 2021. Sendo que do dia 1 de janeiro de 2020 até 28 de fevereiro de 2021, todos os pacientes estudados foram submetidos ao uso do corante indocianina verde, acompanhados prospectivamente.

Já do período de 1 janeiro de 2016 até 31 de dezembro de 2019, esse grupo não teve avaliação com indocianina verde; logo a avaliação da perfusão anastomótica foi de maneira

subjetiva; sendo, portanto, considerado o grupo controle. Esse grupo retrospectivo foi baseado em um banco de dados onde as informações eram adicionadas de forma prospectiva.

### **3.4 DESFECHO PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO**

O desfecho primário foi a taxa de vazamento anastomótico dentro de 30 dias após a cirurgia. Os desfechos secundários foram complicações gerais, alteração no nível de ressecção intestinal e toxicidade relacionada à injeção de indocianina verde.

### **3.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS**

Os dados de 868 pacientes foram coletados no A.C.Camargo Cancer Center. O grupo controle foi definido por pacientes colocados em um banco de dados retrospectivo, os quais foram pareados com grupo experimental, totalizando 132 pacientes após aplicação dos critérios de exclusão. Foram coletadas e analisadas as seguintes informações: mês e o ano do diagnóstico; idade do paciente; gênero; cirurgia realizada, complicações, dados pré-operatórios, incluindo dados demográficos, comorbidades, histórico clínico e complicações; todas essas informações foram registradas.

### **3.6 ASPECTOS TÉCNICOS**

A investigação pré-operatória de pacientes com câncer retal ou sigmoide seguiu um protocolo padronizado, os casos que seguiam para tratamento neoadjuvante, de acordo com protocolo vigente. O intervalo típico entre a conclusão do tratamento neoadjuvante e a cirurgia foi de 12 semanas. Todos os pacientes receberam 1000 ml de solução glicérica, aproximadamente, 12 horas antes da cirurgia; pacientes para os quais uma anastomose retal baixa foi planejada (com possível ileostomia) era realizada marcação do sítio da ileostomia por uma equipe de enfermeiros especializados em estomas. Antibióticos orais não eram administrados rotineiramente. Durante o estudo iniciou-se o uso de antibiótico oral (neomicina

+ metronidazol) 24 horas antes da cirurgia, porém com uso de uma parte dos pacientes do grupo indocianina verde. Na sala de cirurgia foi usado antibioticoprofilaxia venosa com cefoxitina antes da incisão.

### **3.7 TÉCNICA OPERATÓRIA**

A técnica operatória adotada na unidade foi padronizada com pequenas variações entre os diferentes cirurgões. As cirurgias foram realizadas pela via aberta, videolaparoscópica ou robótica a critério do cirurgião assistente. Para ressecções anteriores, a artéria mesentérica inferior foi ligada próximo à sua origem. A veia mesentérica inferior foi geralmente ligada próximo ao nível da ligadura da AMI. A mobilização da flexura esplênica era geralmente realizada para obter uma anastomose livre de tensão. O reto foi seccionado com um grampeador linear e a continuidade intestinal foi restaurada com a confecção de uma anastomose colorretal término-terminal com um grampeador circular. Para tumores retais baixos que requerem ressecções interesfincterianas, as anastomoses coloanais foram confeccionadas manualmente. Os drenos foram colocados conforme padronização do serviço, que prevê uso de dreno em anastomose extraperitoneal. Uma rotina de teste de vazamento pneumático (teste do borracheiro) foi realizada (insuflação de ar via anus com a anastomose submersa na água) para todas as anastomoses colorretais.

Uma ileostomia protetora foi realizada em todos os pacientes com radioquimioterapia neoadjuvante de longo curso anterior ao procedimento cirúrgico; anastomose coloanal; teste de vazamento de ar positivo intraoperatório; e anastomose localizada a menos de 5 cm da borda anal em casos com excisão total do mesorretal (TME). Complicações intraoperatórias e eventos adversos foram registrados. Complicações pós-operatórias foram coletadas e classificadas conforme a classificação Clavien-Dindo (CD) por membros treinados da equipe cirúrgica que não foram envolvidos no estudo. Reoperação e readmissão no período de 30 dias também foram registradas.

### **3.8 INDOCIANINA VERDE**

A indocianina é um corante fluorescente com meia-vida de aproximadamente 3 a 4 min. Possui apenas uma toxicidade menor, mas o risco de efeitos colaterais graves aumenta em

pacientes com insuficiência renal crônica. A indocianina foi fornecida como um pó liofilizado estéril e solúvel em água, foi injetado por via intravenosa, na dose de 0,2 mg/kg, após a secção do mesentério, porém antes da transecção proximal do cólon. A fluorescência é excitada pela exposição a uma fonte de luz de infravermelho; portanto, um rack e uma câmera especial foram equipados com uma fonte de luz de xenônio, desde que sejam utilizados comprimento de onda NIR e luz padrão (KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Alemanha). A mudança da luz padrão para a luz infravermelho foi ativada pelo cirurgião. A vascularização do cólon foi analisada com luz infravermelho após 1 minuto da injeção de corante indocianina verde, e aguardado até que um bom sinal de perfusão fosse evidente, para confirmar o nível de ressecção colônica que foi escolhido por inspeção visual padrão. A perfusão do local de ressecção previamente identificado foi julgada como “boa” (significando distribuição uniforme da fluorescência ao nível escolhido de ressecção do cólon proximal), “ruim” (significando distribuição não uniforme da fluorescência ao nível escolhido de cólon proximal a ressecção) ou “ausente” (se não for observada fluorescência nos 10 cm proximal ao nível escolhido de ressecção do cólon). Nos casos em que o local de transecção pretendido tinha perfusão subótima, o cirurgião tentou mobilizar e anastomosar com, na ordem de preferência, o cólon descendente, o cólon transversal ou mesmo o cólon ascendente para obter uma anastomose bem perfundida. A avaliação da perfusão após a confecção da anastomose não foi realizada rotineiramente, exceto em raras circunstâncias, quando a cor do cólon parecia duvidosa.

A necessidade de aumentar o nível de ressecção com base nos resultados da fluorescência foi registrada e o comprimento do intestino extra ressecado foi medido. A injeção da indocianina foi repetida caso o cirurgião considerasse necessário. As imagens angiográficas intraoperatórias foram avaliadas em tempo real e registradas.

Nos pacientes retrospectivos em que não foi usada avaliação com indocianina verde, a adequação da perfusão intestinal e, portanto, o nível de ressecção intestinal foi avaliado subjetivamente pela equipe cirúrgica (cirurgião e primeiro assistente) por uma avaliação visual grosseira do intestino e pela verificação do sangramento ativo da artéria marginal e da borda do intestino após ressecção do cólon. Os sinais de perfusão adequada também incluíram boa coloração intestinal, fluxo pulsátil no vaso marginal no mesentério do intestino proximal, fluxo pulsátil nos vasos de arcada intestinal.

### 3.9 DEFINIÇÃO DE FÍSTULA ANASTOMÓTICA

Fístula anastomótica foi definida como qualquer defeito entre a parede intestinal no local da anastomose levando a uma comunicação entre os compartimentos intra e extraluminal. A severidade da fístula é classificada como A, B ou C, dependendo do impacto na evolução clínica, conforme proposto pela Grupo de estudo Internacional do câncer retal (Rahbari, 2010), como a fístula A não apresenta repercussão clínica, e necessita de exames baritados e endoscópicos de rotina, foi considerado no estudo apenas as fístulas com grau B e C. Os pacientes foram avaliados durante a internação hospitalar e dentro de 30 dias após a cirurgia com base em sinais clínicos (febre, secreção de drenagem purulenta, secreção do reto, dor abdominal, piora no estado geral, abscesso pélvico, peritonite) e alterações laboratoriais (leucocitose ou leucopenia, PCR e / ou aumento da procalcitonina). A suspeita de fístula foi confirmada por tomografia computadorizada abdominal, enema de contraste, endoscopia ou cirurgia. Após a alta, os pacientes foram acompanhados no ambulatório.

### 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram feitas com o software IBM SPSS®, versão 25.0.

O grupo de pacientes do verde indocianina foi comparado com um grupo controle. Os dois grupos foram pareados de acordo com ASA, idade e local do tumor, usando escores de propensão. O pareamento foi um a dois, usando o método do vizinho mais próximo e tolerância de 0,05. A incidência de fístula anastomótica e escala de Clavien-Dindo foram comparadas entre os dois grupos.

Variáveis categóricas foram comparadas com o teste  $\chi^2$  ou teste exato de Fisher, quando apropriado. A presença de associação e dependência entre as características foi feita com o teste T de *Student* nas variáveis quantitativas e com os testes de Qui-Quadrado e exato de Fisher nas variáveis qualitativas. Para avaliar correlações entre duas variáveis quantitativas contínuas, foi utilizado o teste não paramétrico de Spearman. Variáveis com associação presente para os desfechos estudados foram avaliadas em regressão logística simples para obtenção do *Odds ratio* (OR). Aquelas que apresentaram significância estatística ao nível de 10% foram consideradas para os modelos de regressão logística múltipla.

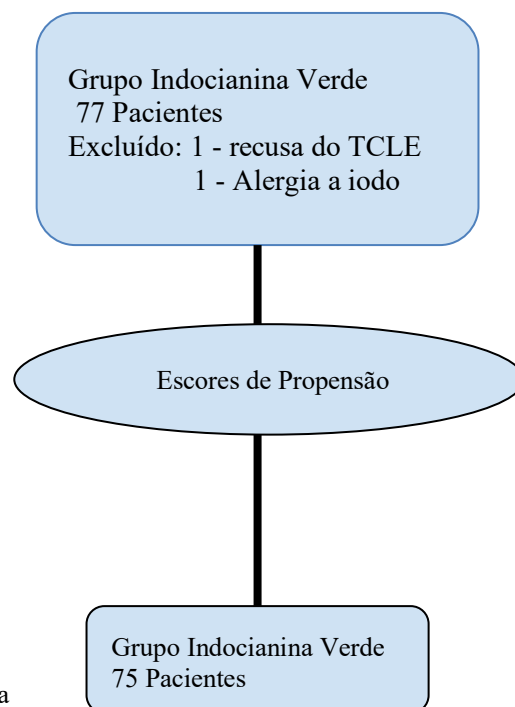
### **3.11 ASPECTOS ÉTICOS**

Ao comitê de ética (CEP) foi solicitada a autorização para pesquisa, a qual foi autorizado sob o número CAAE 26554719.3.0000.5432. Os dados foram coletados com informações do paciente e do prontuário durante o internamento. Os pacientes foram informados sobre a pesquisa, e do caráter voluntário e sigiloso da participação. Foi solicitado a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

## 4. RESULTADOS

Os dados de 75 pacientes foram coletados no A.C.Camargo Cancer Center de forma prospectiva. O grupo controle foi definido por pacientes colocados em um banco de dados retrospectivo, os quais foram pareados com grupo experimental, totalizando 132 pacientes após aplicação dos critérios de exclusão (Figura. 2). Foram excluídos 18 pacientes no grupo retrospectivos: oito pacientes não tiveram anastomose, dois patologia colorretais (um retocolite ulcerativa e um com doença de Crohn), dois submetidos a colectomia total e seis por doenças benignas (cinco diverticulite e um endometriose)

As características clínicas dos pacientes e do local do tumor dos grupos indocianina verde e do controle são apresentados na Tabela 1. Os grupos ficaram homogêneos após a realização dos escores de propensão pareados pela idade, ASA e local do tumor.



**Figura 1** - Fluxograma do estudo do Grupo Indocianina Verde

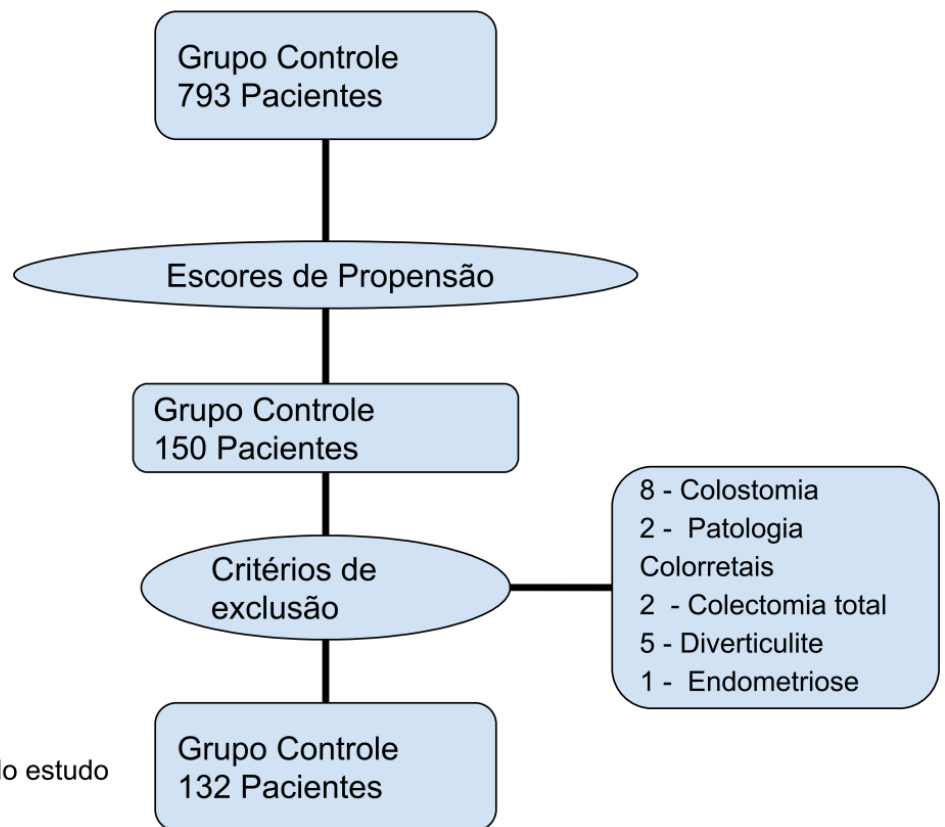


Fig. 2 Fluxograma do estudo do Grupo Controle

Os resultados oncológicos estão resumidos na Tabela 2. Estágio clínico e neoadjuvância são apresentados nesta tabela. A via de acesso foi cirurgia aberta, videolaparoscópica e robótica, no grupo indocianina, respectivamente, 9 (12%), 53 (70,7%) e 13 (17,3%); e no grupo controle, respectivamente, 48 (36,4%), 71(53,8%) e 13 (9,8%).

As cirurgias realizadas foram colectomia esquerda, retossigmoidectomia e ressecção anterior de reto, no grupo indocianina, respectivamente, 6 (8%), 43 (57,3%) e 26 (34,7%); e no grupo controle, respectivamente, 9 (6,8%), 81 (61,4%) e 42 (31,8%).



**Tabela 1** - Características clínicas e local do tumor comparando o grupo indocianina verde e o grupo controle.

		Grupo indocianina (75 pacientes)	Grupo Controle (132 pacientes)	Valor P
Idade	média	58,88	59,35	0,779
IMC	média	27,1	27,0	0,904
Gênero	Masculino	44 (58,7%)	71 (53,8%)	0,594
	Feminino	31 (41,3%)	61 (46,2%)	
ASA	1	15 (20,0%)	28(21,2%)	0,967
	2	52 (69,3%)	91(68,9%)	
	3	8 (10,7%)	13 (9,8%)	
Comorbidade	HAS	31 (41,3%)	50 (37,9%)	0,733
	DM	18 (24%)	28 (21,2%)	0,772
	Tabagismo	11 (14,7%)	11 (8,3%)	0,235
Local do tumor	Cólon esquerdo	6 (8,0%)	11 (8,3%)	0,955
	Cólon sigmóide	35 (46,7%)	66 (50,0%)	
	Reto intraperitoneal	12 (16,0%)	18 (13,6%)	
	Reto extraperitoneal	22 (29,3%)	37 (28,0%)	

Os desfechos primário e secundário são apresentadas na Tabela 3. As taxas de fistula anastomótica no grupo indocianina verde de 4% (3/75) e no grupo controle de 19,7% (26/132), o uso de indocinina verde foi associado com chances significativamente mais baixas de fistula nas cirurgias colorretais. No grupo indocianina, as taxas de complicação de Clavien-Dindo (CD) grau  $\geq$  III foram significativamente menores do que no grupo controle ( $p = 0,024$ ). A chance de internação foi menor e a média do tempo de internação hospitalar mais curta no grupo indocianina do que no grupo controle, porém estes dados não foram significativos. No grupo total de pacientes retrospectivos houve uma presença de fistula de 11,3% (90/793), após adequação dos grupos por escore de propensão essa porcentagem de deiscência anastomótica

aumentou para 19,7%, ao longo do período de 2016 a 2019, essa proporção de fístula do grupo controle permaneceu relativamente constante durante os anos. Em 2016, houve 14 fístula em 71 pacientes (19,7%); em 2017, 8 em 28 pacientes (21%); em 2018, 4 em 20 pacientes (20%) e em 2019, apenas 3 pacientes operados, não teve fístulas.

**Tabela 2** - Característica oncológica comparando o grupo indocianina verde e o grupo controle.

		Grupo indocianina (75 pacientes)	Grupo Controle (132 pacientes)	valor P
Estádio Clínico	T1	11 (14,7%)	19 (14,5%)	0,094
	T2	26 (34,7%)	29 (22,1%)	
	T3	33 (44,0%)	56 (42,7%)	
	T4	5 (6,7%)	21 (16,0%)	
	N0	34 (45,3%)	69 (52,2%)	0,016
	N+	40 (53,3%)	47 (35,6%)	
	M0	65 (87,9%)	111 (82,4%)	0,537
	M1	9 (12,2%)	19 (14,6%)	
Tratamento neoadjuvante	Não	55 (73,3%)	94 (71,2%)	0,868
	Sim	20 (26,7%)	38 (28,8%)	

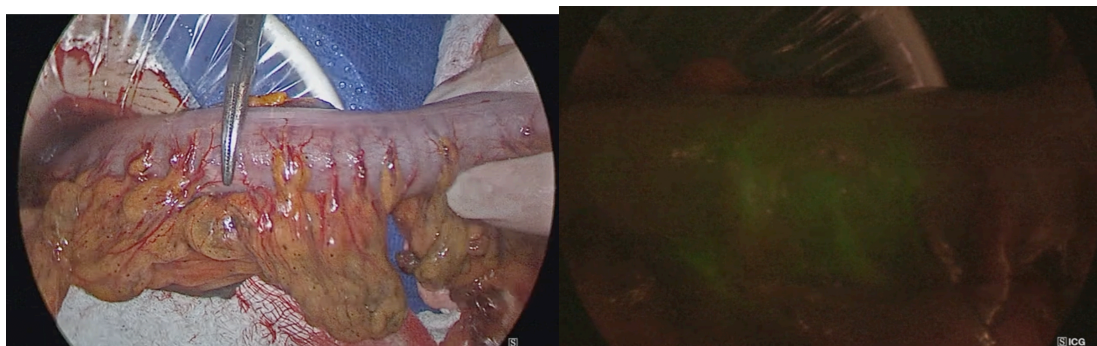
A indocianina verde mudou o ponto proximal da linha de transecção do cólon em 12 pacientes (16%). A distância média da transecção planejada a linha era de 5,5 cm (intervalo de 2–14 cm). Não houve casos que apresentaram toxicidade. Houve três casos de fístula grau C no grupo indocianina verde, destes dois casos houve mudança da linha de transecção para o local de melhor perfusão, porém não evitou a formação da fístula, isso já representava um déficit na perfusão destes pacientes. Foi necessário reoperação para os três casos.

**Tabela 3** - Desfecho primário e secundário comparando o grupo indocianina verde e o grupo controle.

		Grupo indocianina (75 pacientes)	Grupo Controle (132 pacientes)	Valor P
Fístula	Sim	3 (4,0%)	26 (19,7%)	0,004
	Não	72 (96,0%)	106 (80,3%)	
Clavien-Dindo	0	39 (52,0%)	69 (52,3%)	0,024
	1	13 (17,3%)	12 (9,1%)	
	2	18 (24,0%)	20 (15,2%)	
	3	3 (4,0%)	18 (13,6%)	
	4	2 (2,7%)	10 (7,6%)	
	5	0 (0,0%)	3 (2,3%)	
Reinternação	Sim	6 (8,0%)	17 (13,3%)	0,359
	Não	69 (92,0%)	111 (86,7%)	
Tempo de internação	média	7,28	8,14	0,44

**Tabela 4** - Taxa de ressecção adicional e toxicidade do grupo indocianina verde.

		Grupo Verde indocianina (75 pacientes)
Mudança de conduta com indocianina verde	Não	63 (84,0%)
	Sim	12 (16,0%)
Ressecção adicional	média	5,5 cm
Toxicidade	Não	75 (100%)
	Sim	0 (0%)



**Figura 3** - Foto intraoperatória do uso de indocianina verde

**Tabela 5** - Comparação das complicações pós-operatórias entre os grupos indocianina verde e controle.

Complicações	Grupo indocianina verde (75 pacientes)	Grupo Controle (132 pacientes)
Íleo adinâmico	20 (26%)	15 (11,3%)
Evisceração	0	2 (1,5%)
Infecção de ferida	0	3 (2,2%)
Plegia de Membros superiores	1 (1,3%)	0
Fístula urinária	1 (1,3%)	1 (0,7%)
Retenção urinária	1 (1,3%)	0
Pneumonia	0	1 (1,3%)
Sangramento anastomótico	3 (4%)	3 (2,2%)
Choque séptico sem causa aparente	0	2 (1,5%)
Fístula anastomótica grau B	0	16 (12,1%)
Fístula anastomótica grau C	3 (4%)	10 (7,5%)

Sobre as complicações apresentadas na Tabela 6, observa-se que a complicação mais comum é o íleo dinâmico, que para sua resolução necessita de uma internação mais longa, uso de sonda nasogástrica, hidratação e em alguns casos uso de antibióticos. O grupo indocianina verde teve a mesma quantidade de casos de sangramento que o grupo controle, porém este com uma amostra maior.

**Tabela 6** – Análise univariada usando regressão logística mostrando razão de chances e intervalos de confiança (95%) para identificar fatores associado a fistula anastomótica.

Variáveis	n	OR (IC 95%)	Valor P
<b>Idade</b>			
Abaixo de 70 anos	173	1	0,505
Acima de 70 anos	34	1,398 (0,522-3,742)	
<b>Sexo</b>			
Masculino	115	1	0,122
Feminino	92	0,515 (0,222-1,193)	
<b>IMC</b>			
Abaixo de 25,0	71	1	0,201
Acima de 25,0	136	1,681 (0,758-3,727)	
<b>ASA</b>			
I	43	1	0,651
II	143	0,741 (0,287-1,912)	
III	21	1,21 (0,311-4,701)	
<b>Diabetes</b>			
Não	161	1	0,032
Sim	46	2,497 (1,082-5,762)	
<b>Tabagismo</b>			
Não	185	1	0,487
Sim	22	0,585 (0,129-2,648)	
<b>Via de acesso</b>			
Aberta	57	1	0,169
Videolaparoscópica	124	0,439 (0,186-1,035)	
Robótica	26	0,682 (0,197-2,359)	
<b>Local do tumor</b>			
Cólon esquerdo ou sigmoide	117	1	0,08
Reto intra e extraperitoneal	90	2,038 (0,918-4,522)	
<b>Neoadjuvância</b>			
Não	149	1	0,088
Sim	58	2,026 (0,9-4,561)	
<b>TNM (tumor)</b>			
T1/T2/T3	180	1	0,327
T4	26	0,472 (0,105-2,115)	
<b>Uso de indocianina verde</b>			
Não	132	1	0,005
Sim	75	0,170 (0,05-0,582)	

**Tabela 7** – Análise multivariada usando regressão logística mostrando razão de chances e intervalos de confiança (95%) para identificar fatores associado a fistula anastomótica.

Variáveis	OR	IC 95%	Valor p
Uso de indocianina verde	0,142	0,04-0,503	0,002
Diabetes	3,297	1,327-8,189	0,01
Local da lesão (reto)	2,649	1,125-6,238	0,026

Foi realizado análise univariada com regressão logística para verificar fatores associados a desenvolvimento de fistula anastomótica. De todas as variáveis estudadas, obtiveram um valor significativo de  $p < 0,1$ , as seguintes: uso de indocianina verde, diabetes, local da lesão e tratamento neoadjuvante. Estas variáveis foram incluídas em um modelo de análise multivariada demonstrada na tabela 7. O modelo contendo a presença da comorbidade diabetes teve um resultado significativo ( $p = 0,01$ ). Logo a diabetes foi um preditor significativo (OR = 3,297 IC95% = 1,327 - 8,189), assim como local da lesão, quando se encontra no reto teve um valor com aumento de chance para fistula (OR = 2,649 IC95% = 1,125-6,238), pois essa anastomose seria mais distal. Observamos que 12 (20,7%) dos pacientes que fizeram tratamento neoadjuvante tiveram fistula contra 17 (11,4%), porém esta variável foi excluída do modelo de regressão logística multivariada pelo método de ``stepwise``.

## 5. DISCUSSÃO

A incidência de fístula anastomótica é geralmente maior nas ressecções colorretais do lado esquerdo, pois nestas ressecções, após a divisão da artéria mesentérica inferior, o suprimento sanguíneo para o cólon esquerdo remanescente depende da artéria marginal de Drummond que pode ser imprevisível (Dworkin, 1996). Os meios convencionais de determinar a perfusão colônica são observação da coloração intestinal, sangramento na borda anastomótica, peristalse e pulsações, porém, já foi demonstrado que tais métodos têm uma baixa acurácia de prever a incidência de fístula e assim demonstrar confiabilidade da perfusão anastomótica (Karliczek, 2009).

A indocianina verde é uma novidade tecnológica que se mostrou segura e com várias aplicabilidades clínicas, sendo uma maneira simples e relativamente barata de avaliar a perfusão colônica e assim reduzir as complicações anastomóticas relacionadas à hipoperfusão. A pergunta que se deve fazer é se conseguimos comprovar tal afirmação com base em evidências.

O estudo PILLAR II, que foi um ensaio observacional multicêntrico prospectivo, relatou uma taxa de deiscência anastomótica, realmente, baixa de 1,4% após colectomia esquerda e ressecções anteriores (Jafari, 2015). Relataram uma menor taxa de fístula após ressecções anteriores baixas com o uso de indocianina verde, 6% em comparação com 18% no grupo controle. Neste estudo, houve uma taxa de sucesso de 99% para a fluorescência, e o uso do verde indocianina alterou a linha de secção intestinal em 11 (8%) pacientes, com a maioria das alterações ocorrendo no momento da transecção da margem proximal (7%). As taxas gerais de morbidade foram de 17%. A taxa de vazamento anastomótico foi de 1,4%. Não houve fístulas anastomóticas nos 11 pacientes que tiveram mudança de plano cirúrgico com base na avaliação da perfusão intraoperatória com uso da indocianina, logo, a conclusão do trabalho foi que uso da fluorescência com verde indocianina é uma ferramenta segura e viável para avaliação intraoperatória da perfusão tecidual durante a ressecção colorretal (Jafari, 2015).

Dois estudos semelhantes também relataram uma taxa de fístula anastomótica inferior de 0,8% e 3% usando indocianina verde, em que a taxa de fístula no grupo de controle foi de 5,4% e 10,7%, respectivamente (Kim, 2016) (Ris, 2018). No entanto, nem todos os autores chegaram à mesma conclusão. Kin et al. demonstraram, em um estudo de comparação de casos pareados com uma porcentagem muito menor de anastomose retal baixa, onde a taxa de

deiscência anastomótica foi semelhante entre aqueles com e sem uso de indocianina (Kin, 2015). Da mesma forma, Kawada et al. descobriram que a taxa de fístula após ressecções anteriores baixas foi de 12% com indocianina verde e foi semelhante à sua coorte histórica (Kawada, 2017). Uma meta-análise de cinco estudos observacionais mostrou que a indocianina verde apenas reduziu significativamente a taxa de fístula naqueles que tinham câncer colorretal como indicação cirúrgica (Blanco-Colino, 2018). Este efeito foi mais pronunciado nas ressecções de câncer retal. Logo, baseados nestes estudos, a indocianina verde é mais benéfica quanto mais distal for o local da anastomose, e em casos de doença maligna, pois a um maior prejuízo da perfusão com a ligadura proximal da AMI.

Um estudo italiano retrospectivo, realizou uma comparação com escores de propensão comparando o uso de indocianina verde em ressecção de cólon esquerdo e reto, evidenciando uma redução da taxa de fístula no grupo que usou o verde indocianina, (9.3% vs 16%;  $P = 0.058$ ) (Losurdo, 2020). Outro estudo com escore de propensão, comparando grupo com e sem uso de verde indocianina, realizado na China, também evidenciou uma redução de fístula nos casos com excisão total do mesorreto (ETM), 4,7% contra 11,6%,  $p = 0,043$ , mas não nas ressecções não-ETM, 3,5% contra 2,4%, ( $p = 0,612$ ). O uso de indocianina verde, com sexo e altura da anastomose, foram preditores independentes de vazamento anastomótico (Foo, 2020).

No Japão, um total de 211 pacientes foram pareados em ambos os grupos pelo escore de propensão. A indocianina verde mudou o ponto da linha de transecção do cólon proximal para o lado proximal em 12 pacientes (5,7%). As taxas de complicações conforme o Clavien-Dindo (CD) grau  $\geq$  II e  $\geq$  III foram 10,4% (22/211) e 9,5% (20/211) no grupo controle e 4,7% (10/211) e 2,8 % (6/211) no grupo indocinina verde, respectivamente. A indocianina reduziu significativamente a taxa de fístula de grau CD  $\geq$  II e  $\geq$  III (odds ratio (OR) 0,427; intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,197–0,926;  $p = 0,042$  e OR 0,280; IC 95% 0,110–0,711;  $p = 0,007$ , respectivamente) (Watanabe, 2020).

Em um ensaio clínico randomizado multicêntrico em ressecções do lado esquerdo realizado na Itália (De Nardi, 2019) teve como resultado uma taxa fístula anastomótica menor no grupo com indocianina verde, 9% contra 5%. Porém, com um tamanho de amostra de 240 pacientes, a diferença não atingiu significância estatística.

Uma mudança no nível anastomótico planejado, guiada pela imagem de fluorescência com indocianina verde foi mostrada em vários estudos (Boni, 2016), (Hellan, 2014), (Watanabe, 2020)(Shapera, 2019) com uma mudança de 3,7%-19% na tomada de decisão cirúrgica intraoperatória, após a avaliação da perfusão. A hipoperfusão deve, portanto, orientar o cirurgião para uma mudança na estratégia cirúrgica. Esta hipótese é apoiada pela observação



de que a imagem de fluorescência reduziu a taxa de fístula anastomótica em 4%-12% nos estudos de controle de casos publicados.

Podemos levantar a hipótese de que a mudança do ponto de ressecção reduz a incidência de fístula sintomática, pois muda o ponto de anastomose para o local de melhor perfusão colônica. Isso também pode ser devido, em alguns casos, à decisão de realizar uma ileostomia de desvio em um paciente em que o primeiro teste de indocianina verde demonstra uma vascularização insuficiente.

Infelizmente, outro estudo multicêntrico randomizado controlado que avaliou o uso de indocianina verde, o estudo PILLAR III, foi encerrado precocemente devido ao recrutamento lento (Jafari, 2021). Vazamento anastomótico foi relatado em 9,0% da perfusão em comparação com 9,6% do padrão ( $p = 0,37$ ). Na análise de regressão multivariada, não houve diferença nas taxas de vazamento da anastomose entre a perfusão e o padrão (OR = 0,845 (IC 95%, 0,375-1,905);  $p = 0,34$ ). O questionamento que se faz nesse estudo é a taxa mais alta de fístula em ambos os grupos, além disso, não há relato de mudança da linha transecção intestinal no grupo que usou indocianina verde, que parece ser o principal indicador do uso adequado da tecnologia para assim reduzir a taxa de fístula.

Existem outros ensaios clínicos randomizados em andamento, por exemplo, o ensaio IntAct cujo objetivo é recrutar 880 pacientes e, com sorte, produzirá evidências valiosas no futuro (Armstrong, 2018). Além disso, há um estudo em andamento chamado Avoid, visando recrutar 978, podendo responder à questão deste trabalho (Meijer, 2022). Dadas as implicações clínicas significativas de fístula anastomótica, permanece uma questão importante se o uso de indocianina verde reduz sua incidência.

Nossos dados são consistentes com dados de publicações anteriores, pois se mostrou que o uso de indocianina verde reduziu a taxa de fístula anastomótica no grupo selecionado, os pacientes operados devidos a tumores colorretais no cólon esquerdo, sigmoide e reto. Este achado e a taxa de fístula anastomótica relatada foram semelhantes aos resultados de alguns dos estudos na literatura (Foo, 2020) (Losurdo, 2020) (Watanabe, 2020). No grupo indocianina, as taxas de complicação de Clavien-Dindo (CD) grau  $\geq$  III foram significativamente menores do que no grupo controle ( $p = 0,024$ ). As taxas de fístula anastomótica foram no grupo indocianina de 4% (3/75) e no grupo controle de 19,7% (26/132), logo o uso da indocianina verde foi associado com chances significativamente mais baixas de fístula nas cirurgias colorretais para câncer colorretal. Nosso grupo controle apresentou taxas mais altas de fístula anastomótica do que relatado na literatura, porém foi selecionado o grupo com maior taxa de fístula sendo as ressecções do lado esquerdo, e com cerca de 30% de casos de reto baixo, onde

foram excluídos os tumores do lado direito, que a apresentam taxas mais baixas de fístula. A indocianina verde mudou o ponto proximal da linha de transecção do cólon em 12 pacientes (16%). A distância média da transecção planejada era de 5,5 cm (intervalo de 2–14 cm), pode-se levantar a hipótese que isso foi o que gerou a diminuição da taxa de fístula, pois, estes casos teriam um risco aumentado de fístula por hipoperfusão sanguínea. Tivemos 2 casos de fístula em pacientes que a indocianina verde mudou a linha de transecção, isso nos faz questionar o uso subjetivo da indocianina, que o ponto de transecção modificado ainda não era o mais adequado, logo meios que possa minimizar esse efeito seria necessário, por exemplo uso da avaliação quantitativa com indocianina verde.

A principal limitação de nosso estudo foi o grupo controle ser retrospectivo e assim sujeito a viés de seleção, apesar de minimizar isso fazendo-se o uso de escores de propensão. O método de pareamento com escores de propensão é uma estratégia que permite uma adequação entre grupos, porém o fator período e tempo não pode ser pareado neste trabalho, logo temos um grupo no passado sendo comparado com o grupo presente. Após a correspondência, as características clínico-patológicas dos dois grupos foram comparáveis. O resultado do desfecho primário, porém, foi favorável ao grupo indocianina verde. Porém o viés temporal não é diminuído, logo a taxa de fístula pode se reduzir por outros avanços que não o uso do corante fluorescente. Observa-se que a taxa de fístula no período de 2016 a 2018 foi constante, por volta de 20%, no momento que se iniciou o uso da indocianina verde houve uma queda da taxa de fístula.

Sempre que se usa uma nova tecnologia pode-se estar sujeito ao viés de performance que sempre haverá um empenho maior para que o uso da tecnologia, ou intervenção se obtenha um desfecho melhor e isso não pode ser minimizado independente do estudo que se proponha quando analisarmos o uso do verde indocianina pois não se pode planejar um estudo duplo cego, com essa intervenção, pois dependemos da visualização do corante para intervir e avaliar as anastomoses.

Outra limitação de nosso foi a diferença de manejo pré-operatório, aonde parte do grupo indocianina verde usou antibiótico oral profilático 24 horas antes da cirurgia, logo, é mais uma informação que torna os grupos diferentes, porém esta medida ainda não tem alto nível de evidência a favor do uso. Em um ensaio clínico japonês randomizado, foi comparado o uso antibióticos orais pré-operatórios (metronidazol e canamicina) e intravenosos (cefmetazol) (grupo oral/IV) contra apenas antibióticos intravenosos perioperatórios (cefmetazol) (grupo apenas IV), a taxa geral de infecção de ferida operatório (ISC) foi de 7,8 por cento (20 de 256) no grupo apenas IV e 7,8 por cento (20 de 255) no grupo oral/IV, confirmando que a

administração perioperatória de antibióticos intravenosos isoladamente não foi inferior ao regime combinado ( $P = 0,017$ ) (Ikeda, 2016). Há dois ensaios clínicos randomizados em andamento que podem trazer mais informações sobre esse tema, que são o SOAP clinical trial e o COMBINE clinical trial (Papp, 2021) (Vignaud, 2018).

## **6. CONCLUSÃO**

O uso de indocianina verde foi associado a uma taxa de fístula significativamente menor, com menores taxas de CD com Grau III, IV e V. A mudança da linha de transecção intestinal para região com melhor perfusão demonstra uso adequado da tecnologia objetivando uma anastomose com melhor perfusão. O corante se mostrou seguro, sem casos de toxicidade. Este estudo apoia o uso rotineiro de indocianina verde em casos de cirurgias colorretais do lado esquerdo, sigmoide ou reto devido à doença maligna.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Armstrong G, Croft J, Corrigan N, Brown JM, Goh V, Quirke P et al. IntAct: intra-operative fluorescence angiography to prevent anastomotic leak in rectal cancer surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2018 Aug; 20(8): 226–234.

Alekseev M, Rybakov E, Shelygin Y, Chernyshov S, Zarodnyuk I. A study investigating the perfusion of colorectal anastomoses using fluorescence angiography: results of the FLAG randomized trial. *Colorectal Dis* 2020 Sep; 22(9):1147–1153.

Badaracco AG, Ward E, Barback C, Yang J, Wang, J, Huang CH, et al. Indocyanine green modified silica shells for colon tumor marking. *Applied surface Science* 2020 Jan; 499, 143885.

Blanco-Colino R, and E. Espin-Basany. "Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis." *Techniques in coloproctology* 2018 Dec; 22(1): 15-23.

Boni L, David G, Dionigi G, Rausei S, Cassinotti E, Fingerhut A. Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc.* 2016 Oct; 30(7): 2736–2742.

Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum.* 2009 Mar;52(3):438-45

De Nardi P, Elmore U, Maggi G, Maggiore R, Boni L, Cassinotti, et al. "Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing

laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial." *Surgical endoscopy* 2019 Mar; 34(1), 53–60.

Degett T, Helene SA and Ismail G. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbeck's archives of surgery* 2016 Mar; 401(6): 767-775.

Dworkin MJ, Allen-Mersh TG. Effect of inferior mesenteric artery ligation on blood flow in the marginal artery-dependent sigmoid colon. *J Am Coll Surg* 1996 Oct; 183(4):357–360.

Escobedo, J.O., O. Rusin, S. Lim, and R.M. Strongin, NIR dyes for bioimaging applications. *Current opinion in chemical biology*, 2010 Nov; 14(1): p. 64-70

Foo, CC, Ng KK, Tsang J, Wei R, Chow F, Chan, et al. Colonic perfusion assessment with indocyanine-green fluorescence imaging in anterior resections: a propensity score-matched analysis. *Techniques in coloproctology* 2020 May; 24 (9): 935-942.

Fox IJ, Brooker LG, Heseltine DW, Essex HE, Wood EH. A tricarbo-cyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1957 Sep; 32(18): 478–84.

Hayami S, Matsuda K, Iwamoto H, Ueno M, Kawai M, Hirono S, et al. Visualization and quantification of anastomotic perfusion in colorectal surgery using near-infrared fluorescence. *H. Tech Coloproctol.* 2019 Sep; 23(10): 973-980.

Hellan M, Spinoglio G, Pigazzi A, Lagares-Garcia JA. The influence of fluorescence imaging on the location of bowel transection during robotic left-sided colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2014 Jan; 28(5): 1695-1702.

Ikeda, A., Konishi, T., Ueno, M., Fukunaga, Y., Nagayama, S., Fujimoto, et al. Randomized clinical trial of oral and intravenous versus intravenous antibiotic prophylaxis for laparoscopic colorectal resection. *Journal of British Surgery* 2016 Nov; 103(12): 1608-1615.

Jafari, M. D., Pigazzi, A., McLemore, E. C., Mutch, M. G., Haas, E., Rasheid, et al. Perfusion Assessment in Left-Sided/Low Anterior Resection (PILLAR III): A Randomized, Controlled, Parallel, Multicenter Study Assessing Perfusion Outcomes with PINPOINT Near-Infrared

Fluorescence Imaging in Low Anterior Resection. *Diseases of the Colon & Rectum* 2021 Aug; 64(8): 995-1002.

Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *Journal of the American College of Surgeons* 2015 Jan; 220(1), 82-92.

Joosten, J. J., Reijntjes, M. A., Slooter, M. D., Duijvestein, M., Buskens, C. J., Bemelman, et al. Fluorescence angiography after vascular ligation to make the ileo-anal pouch reach. *Techniques in Coloproctology* 2021 May; 25(7): 875-878.

Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, Van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *International journal of colorectal disease* 2009 Feb; 24(5), 569-576.

Kawada K, Hasegawa S, Wada T, Takahashi R, Hisamori S, Hida K, et al. Evaluation of intestinal perfusion by ICG fluorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. *Surgical endoscopy* 2017 Jun; 31(3): 1061-1069.

Kim JC, Lee JL, Yoon YS, Alotaibi AM, Kim J. Utility of indocyanine-green fluorescent imaging during robot-assisted sphincter-saving surgery on rectal cancer patients. *Int J Med Robot* 2016 Oct; 12(4): 710–717.

Kin C, Vo H, Welton L, Welton M. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks. *Dis Colon Rectum* 2015 Jun; 58(6):582–587.

Losurdo, P., Mis, T. C., Cosola, D., Bonadio, L., Giudici, F., Casagrande, et al. "Anastomosis Leak: Is There Still a Place for Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Colon-Rectal Surgery? A Retrospective, Propensity Score-Matched Cohort Study." *Surgical Innovation* 2020 nov; p. 1553350620975258.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa/2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2020 <https://bit.ly/3ftNPYH>. [2022 jun 10]

Meijer, R. P., Faber, R. A., Bijlstra, O. D., Braak, J. P., Kranenbarg, E. M. K., Putter, et al. AVOID; a phase III, randomised controlled trial using indocyanine green for the prevention of anastomotic leakage in colorectal surgery. *BMJ open* 2022 Feb 12(4), e051144.

Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem, J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *Journal of the National Cancer Institute* 2001 Apr; 93(8): 583-596.

Nerup, N., Svendsen, M. B. S., Rønn, J. H., Konge, L., Svendsen, L. B., & Achiam, M. P. et al. Quantitative fluorescence angiography aids novice and experienced surgeons in performing intestinal resection in well-perfused tissue. *Surgical Endoscopy* 2021 May; 36(4): 2373-2381.

Papp, G., Saftics, G., Szabó, B. E., Baracs, J., Vereczkei, A., Kollár, D, et al. "Systemic versus Oral and Systemic Antibiotic Prophylaxis (SOAP) study in colorectal surgery: prospective randomized multicentre trial." *British Journal of Surgery* 2021Mar; 108(3): 271-276.

Protyniak B, Dinallo AM, Boyan WP Jr, Dressner RM, Arvanitis ML. Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography--an objective evaluation of anastomotic perfusion in colorectal surgery. *Am Surg.* 2015 Jun; 81(6): 580-4.

Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010 Mar; 147(3), 339-351.

Ris F, Liot E, Buchs NC, Kraus R, Ismael G, Belfontali V, et al. Multicentre phase II trial of near-infrared imaging in elective colorectal surgery. *Journal of British Surgery* 2018 Sep; 105(10), 1359-1367.

Santos Jr, J. C. M. Complicações pós-operatórias das anastomoses colorretais. *Revista Brasileira de Coloproctologia* 2011 Mar; 31(1): 98-106.

Shapera, E., & Hsiung, R. W. Assessment of anastomotic perfusion in left-sided robotic assisted colorectal resection by indocyanine green fluorescence angiography. *Minimally Invasive Surgery*, 2019.

Shen, R., Zhang, Y., & Wang, T. "Indocyanine green fluorescence angiography and the incidence of anastomotic leak after colorectal resection for colorectal cancer: a meta-analysis." *Diseases of the Colon & Rectum* 2018 Oct; 61(10): 1228-1234.

Van Rooijen, S. J., Jongen, A. C., Wu, Z. Q., Ji, J. F., Slooter, G. D., Roumen, R. M., & Bouvy, N. D. Definition of colorectal anastomotic leakage: A consensus survey among Dutch and Chinese colorectal surgeons. *World journal of gastroenterology* 2017 Sep; 23(33): 6172.

Vignaud, M., Paugam-Burtz, C., Garot, M., Jaber, S., Slim, K., Panis, et al. "Comparison of intravenous versus combined oral and intravenous antimicrobial prophylaxis (COMBINE) for the prevention of surgical site infection in elective colorectal surgery: study protocol for a multicentre, double-blind, randomised controlled clinical trial." *BMJ open* 2018 Mar; 8.(4): e020254.

Wada, T., Kawada, K., Hoshino, N., Inamoto, S., Yoshitomi, M., Hida, K., et al. "The effects of intraoperative ICG fluorescence angiography in laparoscopic low anterior resection: a propensity score-matched study." *International journal of clinical oncology* 2019 Nov; 24(4): 394-402.

Watanabe, J., Ishibe, A., Suwa, Y., Suwa, H., Ota, M., Kunisaki, C. et al. Indocyanine green fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a propensity score-matched cohort study. *Surg Endosc* 2020 Mar; 34(1): 202–208.

Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jul;68(4):250-281.



**Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP**

## APROVAÇÃO

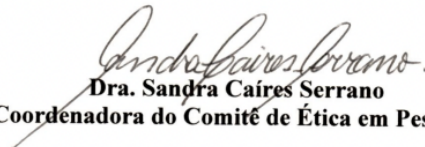
Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **21/01/2020**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **10/12/2019**, **aprovaram** a realização do projeto n°. **2826/19** intitulado: "**Avaliação da perfusão anastomótica com indocianina verde durante a ressecção do cólon esquerdo ou do reto em pacientes com doença maligna.**"

**Pesquisador Responsável: Paulo Roberto Stevanato Filho**  
**Aluno: Ícaro Daniel Carrilho Diogenes (Especialização)**

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

São Paulo, 12 de fevereiro de 2020.

Atenciosamente,

  
**Dra. Sandra Caíres Serrano**  
**Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa**

1/1

**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: .....  
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL: .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: .....  
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

**II-DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

**A avaliação da perfusão anastomotica com indocianina verde durante a ressecção do cólon esquerdo, sigmoide ou do reto em pacientes com doença maligna.**

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL NO AC CAMARGO CANCER CENTER:

**Dr Samuel Aguiar Junior**

3. PESQUISADORES ENVOLVIDOS:

**Dr Samuel Aguiar Junior – Departamento de Cirurgia Colorretal do AC Camargo Cancer Center**

**Dr Icaro Daniel Carrilho Diogenes**

4. DURAÇÃO DA PESQUISA:

**12meses**

### III - INFORMAÇÕES PARA A PARTICIPANTE

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto “A avaliação da perfusão anastomótica com indocianina verde durante a ressecção do cólon esquerdo, sigmoide ou do reto em pacientes com doença maligna.”, que será realizado no A.C. Camargo Câncer Center.

O cólon é um órgão do corpo humano que se localiza na pelve e no abdômen, sendo responsável pela absorção de líquidos e formação das fezes, ele também pode desenvolver doenças como o câncer.

O tratamento do câncer de cólon/reto é feito com a retirada do cólon ou reto através de cirurgia. Após a cirurgia, dependendo do tipo do tumor, o paciente pode ter que receber radioterapia e quimioterapia. Em alguns casos selecionados poderá ser feito quimioterapia e radioterapia antes da cirurgia.

Para obter um maior conhecimento sobre câncer, o corpo clínico deste hospital (médicos e pesquisadores) desenvolve pesquisa clínica e científica, permitindo melhor conhecimento dos mecanismos da doença e, portanto, busca oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento. No caso do câncer colorretal, que tem como seu tratamento principal a cirurgia, a mesma não é isenta de complicações, sendo a mais preocupante a fístula anastomótica. Para entender o que é uma fístula, precisamos saber que após retirada do tumor através de cirurgia sendo videolaparoscopia ou aberta (corte), devemos reconstruir o trânsito intestinal realizando uma anastomose (que consiste em uma emenda entre as duas partes do intestino), essa emenda pode abrir e ter um vazamento de fezes na cavidade abdominal, isso podemos chamar de fístula, complicação grave que pode resultar em uma reoperação e em determinados casos, o óbito.

A busca por diminuir a taxa de fístula é contínua, mas a mesma tem diversos fatores que são responsáveis, como por exemplo, desnutrição, obesidade, tabagismo. Entre estes a falta de circulação sanguínea no local da anastomose é um dos principais responsáveis (chamamos de perfusão intestinal). Nos últimos anos tem sido feito a realização de indocianina verde durante a cirurgia, que é um medicamento que não tem efeito maléfico no corpo humano (apenas em quem tem problemas renais e alergia a iodo) porém deixa os vasos sanguíneos fluorescentes, sendo usado em diversas patologias, e se mostrou segura em diversos trabalhos. A indocianina permite uma melhor avaliação dos vasos sanguíneos durante a realização da anastomose, o que não está claro é se isso pode diminuir a taxa de fístula. Isso justifica a realização do nosso estudo para avaliar se o uso de indocianina verde permite diminuir a taxa de fístula.

Na ocasião da participação do estudo as condutas a serem realizadas no seu tratamento seguirão as rotinas de atendimento habitualmente empregadas na instituição. A sua condição de saúde, seu desejo, e a experiência dos profissionais envolvidos na equipe multidisciplinar serão sempre considerados.

### IV – OBJETIVOS DA PESQUISA

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo atual, que tem o objetivo de identificar se o uso da indocianina verde na cirurgia colorretal diminui a taxa de fístula.

## **V- JUSTIFICATIVA PARA A PROPOSTA DA PESQUISA**

O procedimento do uso da indocianina já é utilizado de rotina no tratamento cirúrgico colorretal em outros serviços internacionais. No AC Camargo, o uso é eventual, pois ainda não existe um nível de evidência avançado que favoreça o uso da indocianina. Justifica-se o desenvolvimento do presente tema em face da necessidade de recursos e tecnologias que possibilitem uma melhor avaliação da perfusão da anastomose em cirurgias colorretais e assim diminuir o risco da sua principal complicação, a deiscência da anastomose, que aumenta a morbimortalidade da cirurgia colorretal.

## **VI – DESENHO DA PESQUISA**

Ao aceitar participar desse estudo, após a assinatura deste termo de consentimento, serão coletados todas as informações do prontuário antes e após a cirurgia colorretal com uso da indocianina. Não haverá intervenção por parte da equipe de pesquisa no tratamento da doença.

## **VII – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS**

Todos os participantes que aceitarem participar da pesquisa serão conduzidos conforme todos os pacientes que são atendidos pelo hospital, em relação a cirurgia será observado a adequação da perfusão intestinal antes da ressecção do tumor, portanto, o nível de ressecção intestinal será avaliado subjetivamente pela equipe cirúrgica (cirurgião e primeiro assistente), depois a indocianina será injetada por via intravenosa após uma avaliação visual primária satisfatória antes da ressecção, caso observe-se que as alças intestinais não apresentem coloração uniforme fluorescente, será realizado uma ressecção adicional no intestino, com o intuito de realizar a anastomose com uma boa circulação sanguínea e assim diminuir a possibilidade de uma fístula.

Em conformidade com as rotinas adotadas na instituição envolvida, após o tratamento cirúrgico, será realizado o acompanhamento, seguindo-se com avaliações clínicas. Exames complementares de imagem serão solicitados conforme necessidade e de acordo com a rotina que já é desenvolvida no AC Camargo Câncer Center.

## **VIII - DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO**

Os riscos das complicações já são esperados pela cirurgia colorretal, a hipótese é de que os participantes que usarem a indocianina verde terão menos complicações. Os pesquisadores estarão disponíveis para conversar e prestar apoio se necessário, frente a estas situações. Não haverá mudança no tratamento complementar (radioterapia ou quimioterapia) bem estabelecido após a cirurgia. No caso do marcador indocianina verde, não deve ser usado por pacientes que tenham alergia conhecida a iodo ou problemas renais.

## **IX - BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS**

A participação neste estudo é voluntária, não oferecendo nenhum benefício financeiro. Os benefícios deste tipo de tratamento se concentrariam na possibilidade de igual controle do câncer com o tratamento e com menores taxas de complicações. Serão levantados e mapeados os incômodos relacionados à cirurgia que deterioram o bem estar social dos pacientes, sendo esse um dado importante que levará a melhores formas de se abordar um tratamento.

## **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.

## **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 QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO: (084) 999455526 – falar com Icaro Daniel, um dos responsáveis pela pesquisa. De segunda-feira à sexta-feira das 8 horas às 18 horas.

**XIII. QUEM DEVO CONTATAR EM CASO DE DÚVIDAS:**

Pesquisador Responsável: Dr. Samuel Aguiar Junior  
Departamento de Cirurgia Colorretal Oncológica do A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo.  
Telefones para contato: (11) 2189-5000 ramal 2345, de terça-feira à quinta-feira das 8 horas às 12 horas  
Endereço: Rua Antônio Prudente , 211 – 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.

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  
ou pessoa por ele delegada

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Data