

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Cirurgia e Anatomia

**Tratamento da colelitíase com coledocolitíase, em tempo único, mediante
comparação entre acesso laparoendoscópico e totalmente laparoscópico, com
análise de custo-efetividade**

Ribeirão Preto

Julho - 2019

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Cirurgia e Anatomia

Tratamento da colelitíase com coledocolitíase, em tempo único, mediante comparação entre acesso laparoendoscópico e totalmente laparoscópico, com análise de custo-efetividade

Equipe Técnica:

Prof. Dr. Orientador: José Sebastião dos Santos

Prof. Dr. Co-orientador: Eduardo Crema

Pós-Graduando: Leonardo Santos Lima

Colaboradores: Profs. Drs. Juverson Alves Terra Júnior, Rafael Kemp. Drs. Alberto Facury Gaspar e Jorge Resende Lopes Júnior. Rs. Lucas Fileni Baptistella e Lucas Tobias Almeida Queiroz.

Resumo

Introdução: A vantagem do tratamento da colelitíase com coledocolitíase em tempo único está bem estabelecida, mas o estudo de custo-efetividade empregando o acesso exclusivo por laparoscopia em comparação com a abordagem laparoendoscópica ainda é objeto para investigação. **Objetivos:** Comparar o tratamento da colelitíase com coledocolitíase, em tempo único, mediante comparação entre acesso laparoendoscópico e totalmente laparoscópico, com análise de custo-efetividade.

Método: estudo de coorte longitudinal, comparativo e prospectivo realizado em dois centros universitários com experiência assistencial e científica bem estabelecida com tratamento da colelitíase com coledocolitíase mediante emprego de acessos distintos para a resolução da coledocolitíase. Serão selecionados 50 pacientes com colelitíase e coledocolitíase em cada grupo para tratamento laparoendoscópico (grupo I) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e 50 para tratamento totalmente laparoscópico (grupo II) no Hospital Universitário da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. As variáveis de desfecho incluirão o sucesso da colecistectomia, o clareamento da via biliar, o tempo e tipo de estadia hospitalar (internação ou regime ambulatorial), a presença de complicações, a análise de custo-efetividade e qualidade de vida após 3 meses do tratamento. A comparação entre os grupos será feita por meio das variáveis clínicas e sociodemográficas e análise multivariada para caracterizar os pacientes tratados em regime ambulatorial. Serão excluídos pacientes com desproporção de via biliar ou suspeita de Mirizzi, na vigência de colangite ou pancreatite, portadores de coagulopatias, casos com suspeita de câncer, menores que 10 anos, classificados pela *American Society of Anesthesiologists* como ASA IV, com contra-indicações para o pneumoperitônio ou necessidade de conversão para cirurgia laparotômica. **Hipótese:** Os resultados clínicos das duas modalidades de acesso para o tratamento são semelhantes, mas o tratamento laparoendoscópico pode ser realizado em regime ambulatorial para pacientes ASA I e ASA II, que apresentam cálculos pequenos na via biliar distal, com menores taxas de complicações e, portanto, melhor relação custo-efetividade.

Palavras chave: Colelitíase. Coledocolitíase. Cirurgia Laparoscópica. Esfincterectomia endoscópica. Cirurgia endoscópica. Cirurgia Ambulatorial. Análise de custo-efetividade.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO:	6
2. OBJETIVO PRINCIPAL.....	8
2.1. OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	8
3. METODOLOGIA	9
3.1. Desenho do Estudo	9
3.2. Centros Participantes e Colaboradores	9
3.3. Cálculo Amostral.....	9
3.4. Método de Seleção dos Pacientes	9
3.5. Plano de trabalho:.....	10
3.6. Variáveis do estudo:	11
3.7. Seguimento	12
3.8. Gestão de dados e estatística	12
4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	14
5. DISSEMINAÇÃO DO ESTUDO	15
6. CRONOGRAMA.....	16
7. ORÇAMENTO	17
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
9. APÊNDICES	20
9.1. Apêndice 1: Delineamento do Estudo	20
9.2. Apêndice 2: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	21
9.3. Apêndice 3: Roteiro para colheita de dados.....	24
9.4. Apêndice 4: Proposta para apresentação dos resultados	26
10. ANEXO. Versão Adaptada de QoR-40 para idioma e cultura brasileira.	29

1. INTRODUÇÃO:

A coledocolitíase representa um problema clínico global, muito frequente, com prevalência em torno de 10 a 20% para portadores de colelitíase sintomáticos (Frossard e Morel, 2010). Sabe-se, que pode ocasionar sérias complicações como a colangite e a pancreatite, que aumentam a sua morbimortalidade, elevando o custo do tratamento inicial, com necessidade de internações, exames de imagem mais elaborados e mais de um procedimento terapêutico em alguns casos (Peery *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2016).

Com o crescimento de novas tecnologias endoscópicas e a expansão da cirurgia videolaparoscópica observa-se a aplicação de procedimentos minimamente invasivos, realizados em único momento no tratamento da coledocolitíase com vesícula *in situ*, com bons resultados clínicos, demonstrando menores custos (Lu *et al.*, 2012; Jones *et al.*, 2013; March *et al.*, 2016). Diversas modalidades de tratamento já foram comparadas, como demonstra algumas metanálises e guidelines, reproduzindo bons resultados em todo o mundo (Wang *et al.*, 2013; Buxbaum *et al.*, 2019; Manes *et al.*, 2019). Destes, duas técnicas principais ganham destaque, o tratamento híbrido, laparoendoscópico e o tratamento totalmente laparoscópico, com exploração de vias biliares, uma vez que ambos apresentam melhor custo-efetividade e menores taxas de complicações quando comparados com outras possibilidade terapêuticas (Bansal *et al.*, 2014; Kenny *et al.*, 2014; Barreras Gonzalez *et al.*, 2016). Entretanto, poucos são os ensaios comparando essas duas modalidades e destaca-se não haver critérios de seleção bem definidos para o tratamento laparoendoscópico, nem mesmo série de casos com descrição de pacientes tratados ambulatorialmente, o que motiva a sua investigação (Wang *et al.*, 2013; Barreras Gonzalez *et al.*, 2016; Buxbaum *et al.*, 2019).

Assim, o presente estudo visa apresentar de maneira inédita, os critérios de eleição para o tratamento laparoendoscópico, em tempo único, identificando o perfil de pacientes para tratamento em regime ambulatorial já praticado em nosso meio para tratamento da colelitíase (SANTOS *et al.*, 2001), preservando os resultados clínicos obtidos com o tratamento totalmente laparoscópico, porém, com

melhor possibilidade de melhor relação custo-efetividade, podendo, inclusive fomentar novos protocolos de diretrizes terapêuticas e induzir a revisão do processo de formação dos cirurgiões hepatobiliares (March *et al.*, 2016).

2. OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar o tratamento da colelitíase com coledocolitíase, em tempo único, mediante comparação entre acesso laparoendoscópico e totalmente laparoscópico, com análise de custo-efetividade.

2.1. OBJETIVO SECUNDÁRIO

Estabelecer os critérios para o tratamento da colelitíase com coledocolitíase, em tempo único e em regime ambulatorial.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do Estudo

Estudo de coorte multicêntrico, longitudinal, comparativo e prospectivo.

3.2. Centros Participantes e Colaboradores

As instituições de saúde onde serão realizados os tratamentos e coletados os dados correspondem a instituições com nível de atenção à saúde terciária e são hospitais de ensino: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), em Ribeirão Preto/SP, e, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (HCFMTM), em Uberaba/MG.

3.3. Cálculo Amostral

O tamanho amostral foi definido com base em estudo prospectivo prévio (Barreras Gonzalez *et al.*, 2016). Foram adotados os seguintes valores: $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,2$, $\pi_1 = 0,85$ e $\pi_2 = 0,94$. O $\lambda_0 = 9.635$, $n = 100$. Assumindo-se a responsabilidade de 10% para dados perdidos em vista da possibilidade de violação ao protocolo clínico, concluí-se que podem ser incluídos 50 pacientes por grupo. Semelhante ao utilizado na referência, no presente estudo, “o sucesso ou falha” definidos são o clareamento da via biliar (pela limpeza completa e retirada de cálculos) e a resolução do quadro clínico (com a colecistectomia).

3.4. Método de Seleção dos Pacientes

Os pacientes serão selecionados de dois hospitais terciários, com experiência em tratamento laparoendoscópico (grupo I – HC-FMRP/USP) e tratamento totalmente laparoscópico com exploração de vias biliares (grupo II – HC-FMTM), após o aceite ao TCLE (Apêndice I).

3.4.1. Critérios de Inclusão:

Serão incluídos no estudo todos os pacientes com colelitíase e que preenchem critérios clínicos de suspeição para coledocolitíase, com risco

moderado e alto, conforme classificação de risco de coledocolitíase (Maple *et al.*, 2010).

3.4.2. Critérios de exclusão:

Serão excluídos pacientes com desproporção de via biliar ou suspeita de Síndrome de Mirizzi, na vigência de colangite ou pancreatite, portadores de coagulopatias, casos com suspeita de doença maligna, menores que 10 anos, pacientes classificados pela *American Society of Anesthesiologists* como ASA IV, com contra-indicações para o pneumoperitônio (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave ou cardiopatias ou para a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), tais como cirurgia gástrica prévia – Bypass ou Billroth I e II. Além disso, serão excluídos os pacientes com colangiografia peroperatória (CPO) negativa, com necessidade de conversão para cirurgia laparotômica ou que não seguirem o protocolo clínico da pesquisa.

3.5. Plano de trabalho:

Será realizado conforme protocolo clínico da pesquisa (Apêndice I).

3.5.1. Aspectos técnicos dos grupos de estudo

a) Aspecto técnico do Grupo I - Colectomia com CPRE intraoperatória:

A técnica de colectomia laparoscópica utilizada (CL) é a Americana, seguida de introdução de cateter para colangiografia transcística (CPO), com introdução de contraste iodado 300mg/UI, diluído a 50%, em temperatura corpórea, conforme técnica descrita por Mirizzi (Pl., 1937). Confirmada a coledocolitíase, prossegue-se com a CPRE, para acesso à via biliar transpapilar ou via anterógrada (Técnica de Rendez-Vous). A extração de cálculos e limpeza da via biliar será realizada conforme técnicas já padronizadas na literatura. Colangiografia após a extração de cálculos confirmará o clareamento da via biliar (Crema *et al.*, 2010). A colectomia encerra o procedimento (Santos *et al.*, 2008).

b) Aspecto técnico dos Grupo II - Colectomia com Exploração laparoscópica e extração de cálculos na via biliar, com ou sem colocação de dreno de Kher):

Seguindo-se os mesmos passos já descritos na sessão anterior, confirmada a coledocolitíase, segue-se com administração endovenosa de hioscina pura, de 2 a 3 ampolas, de 20mg/ml e soro morno. Caso não haja migração dos cálculos da via biliar para o duodeno, pressegue-se com a exploração da via biliar via transcística ou transcoledocociana, abaixo da inserção do cístico, com introdução de cestas de Dormia (Basket) ou balões de Fogarty (Gupta, 2016). A introdução de pinças de Randall pode ser requerida mediante o acesso direto tanto no colédoco como no ducto cístico para retirada de cálculos. A verificação de clareamento da via biliar será definida pela realização de colangioscopia transoperatória ou pela visão direta com uso de coledocoscópio. Após isso, coloca-se do dreno de Kher na via biliar e/ou realiza-se a coledocorráfia com fio de vicryl 4/0, quando necessária. Conclui-se o tratamento com a colecistectomia (Santos *et al.*, 2008).

3.5.2. Coleta de dados

Os dados serão coletados por dois investigadores, previamente capacitados e preenchidos em planilha única, no Excel. O instrumento para coleta de dados reunirá as variáveis clínicas, sociodemográficas, tempo de tratamento, tempo de estadia hospitalar, complicações, necessidade de reinternações e intervenções (Apêndice II). Será aplica questionário de qualidade de vida (QRo-40), versão adaptada para o português, no retorno de 3 meses, antes da alta do protocolo (Anexo I) (Eduardo Ah *et al.*, 2016).

3.6. Variáveis do estudo:

- Variáveis sociodemográficas (gênero e idade);
- Variáveis clínicas:
 - Exame clínico: estado físico de saúde e apresentação clínica ao diagnóstico – pancreatite, colecistite, colestase, icterícia ecolangite);
 - Exames laboratoriais (bilirrubinas, enzimas canaliculares, transaminases, amilase, lípase e PCR);
 - Exame de imagem (descrição do US – aspecto e diâmetro da parede da vesícula biliar, aspecto e tamanho dos cálculos da vesícula;

- dilatação de vias biliares intra ou extra (> 6mm); presença de coleções; presença e localização dos cálculos na via biliar.
- Complicações (locais e sistêmicas) mediante o sistema de avaliação de Clavien-Dindo.(Dindo *et al.*, 2004).
 - Complicações da CPRE e da exploração laparoscópica da via biliar (perfuração, sangramento, infecção, dor, pancreatite, colangite e fístulas).
 - Variáveis relacionadas ao custo hospitalar (variáveis dependentes):
 - Tempo cirúrgico (em minutos);
 - Variáveis relacionadas ao custo:
 - Custo com medicações (em minutos);
 - Custo com exames de laboratório e imagem;
 - Custo com enfermaria (em minutos);
 - Custo com procedimentos cirúrgicos (em minutos);
 - Tempo total de estadia hospitalar (em dias).
 - Variáveis relacionadas a análise de qualidade de vida no pós-operatório (QoR-40, Anexo I).

3.7. Seguimento

Os pacientes serão avaliados em quatro momentos: no pré-operatório, no pós-operatório imediato e em dois retornos, com intervalo de 3 meses (Apêndice I).

3.8. Gestão de dados e estatística

Os dados serão compartilhados apenas entre os investigadores responsáveis. Para assegurar a proteção dos dados e evitar perda das informações, as planilhas apresentarão chave de acesso (de uso restrito para os envolvidos no estudo) e serão salvos em dispositivo rígido, correios eletrônicos e pendrive de acesso apenas aos investigadores.

Inicialmente os dados serão descritos através de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas) e por meio de medidas como média e desvio-padrão (variáveis quantitativas). Todas as comparações envolvendo variáveis quantitativas serão analisadas mediante teste t-Student, enquanto as comparações

envolvendo as variáveis qualitativas serão analisadas através do teste exato de Fisher. Será utilizada a regressão logística de acordo com a natureza do resultado e a comparação entre os grupos. Será considerado como valor estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$. A análise dos dados e a construção dos gráficos serão realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS para Windows 2010, versão 21

4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil com o registro (CAAE 88864818.2.1001.5440), submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (parecer 2.849.107) e será protocolado nos registros de Ensaio Clínicos no Brasil.

5. DISSEMINAÇÃO DO ESTUDO

Os autores do projeto comprometem-se com a publicação dos resultados na mídia internacional através da publicação de artigos científicos e os dados serão apresentados conforme tabelas propostas (Apêndice 3).

6. CRONOGRAMA

Atividades	Ano I						Ano II					
Elaboração do Projeto	X											
Submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)		x										
Aprovação do Projeto no CEP		x										
Elaboração do Protocolo Clínico		x										
Seleção de pacientes e Tratamento			x	x	x	x	x	x				
Seguimento dos pacientes			x	x	x	X	x	x				
Elaboração de relatório parcial				x								
Análise estatística parcial					x	x						
Redação de tesa e Qualificação					x	x						
Escrita de artigo científico									x	x		
Submissão de artigo para publicação											x	
Elaborar de relatório final e tese											X	
Defesa da Tese												X

7. ORÇAMENTO

Material Permanente: computador, impressora, pendrive, HD externo, pasta ou arquivo de coleta de dados (físico ou digital): todos por conta dos investigadores, sem adicional. Valor estimado:R\$ 1400,00

Material de Consumo: papel, prancheta, caneta, lápis, tinta de impressora e internet: todos por conta dos pesquisadores envolvidos no estudo, sem adicional. Valor estimado:R\$ 1000,00

Despesas com Pessoal: análise, consultoria estatística e revisão do artigo em inglês por nativo: por conta dos investigadores, sem custo adicional. Valor estimado: R\$ 1200,00

Passagens aéreas, deslocamento, gasolina e estadia: deslocamento para as instituições, contando com alimentação e estadia (diárias). Realizados pelos investigadores, por meios próprios, sem custos adicionais. Destino Ribeirão Preto/SP a Uberaba/MG, destino Uberaba/MG a Ribeirão Preto/SP. Valor estimado: R\$ 4.000,00

Impressão de formulários para coleta de dados e software Excel: disponível e de uso próprio do investigador. Valor estimadoR\$ 200,00

Software estatístico: disponível através de assinatura própria do pesquisador

Deslocamento dos pacientes para consultas e tratamento: são todos de custo do paciente e/ou município proveniente, que já o faria para o tratamento, porém, sem custos adicionais com a pesquisa. Além disso, consta discriminado no termo de consentimento livre e esclarecido, sem ônus para o HCFMRP-USP.

Materiais envolvidos no estudo: equipamentos, insumos, medicações e custos com pessoal já fazem parte da rotina de diagnóstico e tratamento de ambas as instituições envolvidas, sem custos adicionais, com a pesquisa proposta.

VALOR TOTAL ESTIMADO R\$ 7.800,00

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BANSAL, V. K. et al. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial. **Surg Endosc**, v. 28, n. 3, p. 875-85, Mar 2014. ISSN 0930-2794.

BARRERAS GONZALEZ, J. E. et al. Endoscopic versus laparoscopic treatment for choledocholithiasis: a prospective randomized controlled trial. **Endosc Int Open**, v. 4, n. 11, p. E1188-e1193, Nov 2016. ISSN 2364-3722 (Print) 2196-9736.

BUXBAUM, J. L. et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. **Gastrointest Endosc**, v. 89, n. 6, p. 1075-1105.e15, Jun 2019. ISSN 0016-5107.

CREMA, E. et al. Assessment of positive perioperative cholangiography in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. **Rev Col Bras Cir**, v. 37, n. 6, p. 403-6, Dec 2010. ISSN 0100-6991.

DINDO, D.; DEMARTINES, N.; CLAVIEN, P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. **Ann Surg**, v. 240, n. 2, p. 205-13, Aug 2004. ISSN 0003-4932 (Print) 0003-4932.

EDUARDO AH et al. Validação da versão brasileira do questionário Quality of Recovery - 40 Items. . **Acta Paul Enferm**, v. 29, p. 253-9, 2016.

FROSSARD, J. L.; MOREL, P. M. Detection and management of bile duct stones. **Gastrointest Endosc**, v. 72, n. 4, p. 808-16, Oct 2010. ISSN 0016-5107.

GUPTA, N. Role of laparoscopic common bile duct exploration in the management of choledocholithiasis. **World J Gastrointest Surg**, v. 8, n. 5, p. 376-81, May 27 2016. ISSN 1948-9366 (Print).

JONES, M. et al. ERCP and laparoscopic cholecystectomy in a combined (one-step) procedure: a random comparison to the standard (two-step) procedure. **Surg Endosc**, v. 27, n. 6, p. 1907-12, Jun 2013. ISSN 0930-2794.

KENNY, R. et al. Laparoscopic common bile duct exploration versus pre or post-operative ERCP for common bile duct stones in patients undergoing cholecystectomy: is there any difference? **Int J Surg**, v. 12, n. 9, p. 989-93, 2014. ISSN 1743-9159.

LU, J. et al. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. **World J Gastroenterol**, v. 18, n. 24, p. 3156-66, Jun 28 2012. ISSN 1007-9327.

MANES, G. et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. **Endoscopy**, v. 51, n. 5, p. 472-491, May 2019. ISSN 0013-726x.

MAPLE, J. T. et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. **Gastrointest Endosc**, v. 71, n. 1, p. 1-9, Jan 2010. ISSN 0016-5107.

MARCH, B.; BURNETT, D.; GANI, J. Single-stage laparoscopic cholecystectomy and intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography: is this strategy feasible in Australia? **ANZ J Surg**, v. 86, n. 11, p. 874-877, Nov 2016. ISSN 1445-1433.

PEERY, A. F. et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. **Gastroenterology**, v. 149, n. 7, p. 1731-1741.e3, Dec 2015. ISSN 0016-5085.

PL., M. Operative cholangiography. **Surg Gynecol Obstet.**, v. 65, p. 702-10, 1937.

SANTOS, J. S. D. et al. Cholecystectomy: technical aspects and indications for the treatment of biliary calculi and neoplasms. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 4, p. 449-64, 2008. ISSN 0076-6046.

SANTOS, J. S. et al. Mutirões de colecistectomia por videolaparoscopia em regime de cirurgia ambulatorial. **Acta Cirúrgica Brasileira (Online)**, São Paulo - SP, v. 16, p. 52-56, 2001. ISSN 0102-8650

SUN, S. X. et al. Cost-effective Decisions in Detecting Silent Common Bile Duct Gallstones During Laparoscopic Cholecystectomy. **Ann Surg**, v. 263, n. 6, p. 1164-72, Jun 2016. ISSN 0003-4932.

WANG, B. et al. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones: system review and meta-analysis. **Surg Endosc**, v. 27, n. 7, p. 2454-65, Jul 2013. ISSN 0930-2794.

9. APÊNDICES

9.1. Apêndice 1: Delineamento do Estudo

DELINEAMENTO E PROTOCOLO CLÍNICO DA PESQUISA		
(1) Pré-Operatório	(2) Peri-Operatório	(3) Pós-Operatório Imediato
Atendimento e seleção dos pacientes para o Estudo	Tratamento Cirurgico	Sala de recuperação anestésica (SRA);
<u>História Clínica:</u> (Anamnese e Exame Físico) Colelitíase com suspeita de coledocolitíase	Grupo I – (CVL + CPRE) em regime de internação ou ambulatorial. Cirurgião-Endoscopista Hepatobiliar e auxiliares; Cirurgia realizada com confecção de 4 portais e uso de duodenoscópio	Grupo I – Considera-se alta hospitalar da Sala de Recuperação Anestésica (SRA) após avaliação de ambas as equipes (anestesia e cirurgia). Solcitar exames para o retorno de 3 meses – bilirrubinas e enzimas canaliculares.
<u>História Clínica:</u> (Anamnese e Exame Físico) Colelitíase com suspeita de coledocolitíase	Grupo II - (CVL + ELBV) em regime de internação Cirurgião Hepatobiliar Laparoscopista e auxiliares; Cirurgia realizada com confecção de 5 portais (adicional para exploração biliar);	Grupo II – Considera-se alta da SRA para a enfermaria, após avaliação da equipe de anestesia.
<u>Exames solicitados:</u> - Laboratório: Amilase, Lipase, transaminases, bilirrubinas e enzimas canaliculares - US de abdome total <u>Aplicação da Escala de Estado Físico de saúde (ASA) e dos Critérios de Risco de Coledocolitíase (ASGE)</u>	- Antibioticoprofilaxia (Cefazolina 2g, IV); - Anestesia geral balanceada com analgesia local ao término da cirurgia com xilocaína a 2%; - Pneumoperitônio com CO2 com pressão de 12 a 14mmhg; - CPO com contraste iodado diluído a 50%, em temperatura corporal); - Radioscopia dinâmica para avaliação das imagens;	- Coleta de amostra de sangue, colhidos com 4 a 6 horas do POI, ainda na SRA: amilase, lipase e PCR. Realizado contato telefônico no 1º PO para pacientes submetidos ao tratamento (Grupo I).
Inclusão de pacientes com Risco Moderado e Alto Preenchimento do TCLE	São excluídos do estudo casos com CPO negativa e quando houver necessidade de conversão para cirurgia aberta.	
SEGUIMENTO		
1 SEMANA	15 DIAS	3 MESES
Retorno ambulatorial para pacientes do grupo II. Avalia-se retirada de drenos e realiza-se colangiografia pelo dreno de Kher, quando indicada. Contato telefônico para pacientes do grupo I. Pontos de sutura retirados em UBS.	Retorno ambulatorial para pacientes do grupo II; avalia-se retirada de drenos e realiza-se colangiografia pelo dreno de Kher, quando indicada.	Retorno ambulatorial, para ambos os grupos; checar resultados de exames para ambos os grupos. <u>Aplicação de questionário de qualidade de vida (QoR-40); Aplicação da escala de Complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo</u>

9.2. Apêndice 2: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Departamento de Cirurgia e Anatomia

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convidamos o (a) Sr (a) _____, RG/HCRP: _____ para participar da Pesquisa “**Tratamento da colelitíase com coledocolitíase, em tempo único, mediante comparação entre acesso laparoendoscópico e totalmente laparoscópico, com análise de custo-efetividade**”, sob a responsabilidade do pesquisador *LEONARDO SANTOS LIMA*, orientado pelos Profs. Drs. José Sebastião dos Santos e Eduardo Crema, para avaliar o tratamento da retirada simultânea de cálculos da vesícula biliar e do canal da via biliar com cirurgia e endoscopia.

O tratamento da vesícula é realizado pela cirurgia de colecistectomia por videolaparoscopia (através de 4 pequenos cortes na barriga para a retirada da vesícula biliar com os cálculos, pelo umbigo). O tratamento dos cálculos no canal da bile pode ser feito por cirurgia laparoscópica (por vídeo) ou via endoscopia com a retirada de cálculo(s). A proposta investigada no estudo é que o tratamento seja realizado em um único momento. Os pacientes submetidos a este tratamento podem receber alta no mesmo dia, passar a noite no hospital ou ficar internado por 1 ou mais dias. Sua participação é voluntária. Será coletada amostra de sangue 4 horas após a cirurgia para a pesquisa e o senhor(a) irá para casa, com orientações e contato da nossa equipe para o caso de dúvidas ou necessidades. Ambos os procedimentos já são realizados de rotina no hospital, e no mundo, e apresentam também um termo de consentimento próprio, que deve ser assinado pelo senhor(a). O seguimento após o tratamento é importante para a conclusão do estudo e deve ser mantido, com consultas médicas, em intervalo de 3 meses, até se completar 6 meses (o término da pesquisa).

Se o(a) senhor(a) aceitar participar, estará contribuindo para avançarmos na pesquisa que busca validar os critérios de seleção para este formato de tratamento e os custos para o sistema de saúde.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____ Data: __/__/__

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____ Data: __/__/__

Rubrica do participante da pesquisa

Rubrica do Pesquisador Responsável

Riscos e Benefícios da pesquisa:

- Os riscos de participação na pesquisa são inerentes aos riscos dos procedimentos realizados (da cirurgia de colecistectomia videolaparoscópica com ou sem exploração dos canais biliares e da endoscopia, no caso a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, a CPRE).

Ambos os procedimentos são realizados rotineiramente e são disponibilizados termos de consentimento próprios, com explicação detalhada sobre possíveis complicações, que incluem dor nos locais de punção/corte da cirurgia, infecção, perfuração intestinal, sangramentos e mesmo o óbito. Ambos os termos detalhados serão entregues juntamente com o termo de participação nesta pesquisa, que deve ser assinado após a leitura dos mesmos.

Para pacientes submetidos à exploração da via biliar, sem endoscopia, pode ser necessário o uso de drenos e sondas via abdominal, com retirada após cerca de 15 a 21 dias, no seguimento pós-operatório.

No dia da cirurgia, após ambos os procedimentos cirúrgicos, no pós-operatório imediato, será coletado 10ml de amostra de sangue, o equivalente a 1 colher de sopa, para avaliar o risco de pancreatite, com resultado dos seguintes exames: amilase, lipase e PCR. Após a análise as amostras serão descartadas. Esclarecemos que pode haver dor leve, desconforto, hematomas ou inflamação (flebite) no local da coleta do sangue.

Se o participante tiver condições de alta será liberado, após período de observação, com carta de recomendação, constando o contato direto do pesquisador (telefone) e da equipe clínica, além de orientações caso surja alguma complicação. Nestes casos, deve reportar diretamente à nossa equipe para que sejam tomadas as devidas providências (reavaliação, necessidade de internação, realização de exames ou mesmo reabordagem cirúrgica, conforme julgamento médico e necessidade clínica).

- Os benefícios na participação, para ambos os tipos de tratamento, incluem na resolução da doença (dos cálculos da vesícula e do canal da bile, com melhora dos sinais e sintomas. Além disso, a possibilidade de se submeter a um tratamento inovador, já realizado rotineiramente no nosso serviço, seguro, eficaz, com necessidade de um único procedimento anestésico-cirúrgico e possibilidade de alta hospitalar precoce, com retorno mais rápido às suas atividades. Além disso, participa com a contribuição para a ciência e a sociedade, pois o estudo pode levar a melhorias na assistência à saúde e a avaliação dos custos para o sistema de saúde pode ajudar a disseminar essas formas de tratamento.

Financiamento da Pesquisa:

Este projeto é de financiamento público e do próprio pesquisador.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____ **Data:** ____/____/____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____ **Data:** ____/____/____

Rubrica do participante da pesquisa

Rubrica do Pesquisador Responsável

Sobre a participação da Pesquisa:

Se depois de consentir em sua participação o Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Além disso, se tomará todos os cuidados para não haver quebra de sigilo dos dados coletados, inclusive de prontuários, sendo tomadas as providências cabíveis caso haja tal fato ocorra.

Ressarcimento de despesas decorrentes da participação na pesquisa:

Não há nenhum tipo de pagamento, ressarcimento ou reembolso para gastos com despesas pessoais do participante da pesquisa, como traslado para o hospital (cirurgia e consultas) ou despesas com alimentação.

Indenizações: Esclarecemos, que todo participante de pesquisa médica tem direito a indenizações em caso de eventuais danos em decorrência da pesquisa, conforme as leis vigentes em nosso país.

Para qualquer outra informação ou dúvidas, garantimos o esclarecimento, em qualquer momento, antes, durante ou após a pesquisa. Para maiores esclarecimentos, o Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador pelo telefone (16) 996348875, ou por e-mail (limasantos1@yahoo.com.br), ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/HCRP-USP, pelo telefone (16) 3602-2228, ou E-mail: cep@hcrp.fmrp.usp.br. O CEP se localiza no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Campus Universitário s/n — Monte Alegre CEP 14048-900, Ribeirão Preto-SP.

Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas e rubricadas, em todas as páginas, por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Ao final do estudo garantimos acesso aos resultados pelos participantes da pesquisa.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____ Data: ____ / ____ / ____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____ Data: ____ / ____ / ____

<hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> <p>Rubrica do participante da pesquisa</p>
--

<hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> <p>Rubrica do Pesquisador Responsável</p>

9.3. Apêndice 3: Roteiro para colheita de dados

1. Idade	
2. Gênero	1 - Masculino; 2-feminino
3. Icterícia	1 - Sim; 2-Não
4. Pancreatite prévia	1 - Sim; 2-Não
5. Colangite prévia	1 - Sim; 2-Não
6. Amilase	Resultado de exame
7. Lipase	Resultado de exame
8. BT - Bilirrubina total	Resultado de exame
9. BD - Bilirrubina direta	Resultado de exame
10. FA - Fosfatase alcalina	Resultado de exame
11. GGT - Gama GT	Resultado de exame
12. TGO - Transaminase TGO	Resultado de exame
13. TGP - Transaminase TGP	Resultado de exame
14. Colelitíase ao US	1 - Litíase; 2 - Microlitíase; 3 - Sem cálculo
15. Coledocolitíase ao US	1 - Sim; 2-Não
16. Dilatação do colédoco ao US	1 - Sim; 2-Não
17. Classificação de Risco de Coledocolitíase	1 - Alto; 2- Intermediário; 3 - Baixo risco
18. Recursos diagnósticos de imagem	
19. Estado Físico de Saúde (ASA)	Classificação de 1 a 4.
20. Colangiografia peroperatória (CPO)	1 - Suspeita ou positiva; 2 - Normal ou negativa; 3 - Não realizada
21. Diâmetro da Via Biliar Principal (VBP), em "mm"	Em milímetros
22. Diâmetro do maior cálculo na VBP, em "mm"	Em milímetros
23. Localização do Cálculos na VBP	1 - Distal; 2 - Flutuante; 3-Hepático comum;
24. Acesso à via biliar (VLP)	1 - Transcístico; 2 - Coledocotomia; 3-Outros
25. Achados endoscópicos (CPRE) da papila	1 - Normal; 2 – Abaulada; 3 – Peridiverticular; 4- Outros
26. Acesso à via biliar (CPRE)	1-Papilotomia; 2 - Rendez-Vous; 3- Infundibulotomia; 4-Outros
27. Manipulação de DPP (CPRE)	1-Sim; 2-Não; 3-Pancreatografia.
28. Coledocoscópio	1 - Sim; 2-Não;
29. Forçat ou Balão extrator - Extração de cálculo da VBP	1 - Sim; 2-Não
30. Basket - Extração de cálculo da VBP	1 - Sim; 2-Não
31. Coledocorrafia	1 - Sim; 2-Não
32. Dreno de Kher	1 - Sim; 2-Não
33. Dreno abdominal	1 - Sim; 2-Não
34. Clareamento da VBP ao tratamento (Efetividade)	1 - Sim; 2 - Não; 3 - Não se aplica.
35. Tempo de sintomatologia à consulta (CN)	Em dias
36. Tempo do diagnóstico ao tratamento	Em dias
37. Tempo cirúrgico (CVL + EVL)	Em minutos

38. Regime de Tratamento – Estadia	1 - Ambulatorial; 2 – Internação
39. Motivo de permanecer internado	
40. Tempo de estadia hospitalar	Em dias
41. Tempo para retirada do dreno abdominal	Em dias
42. Tempo para retirada do dreno de Kher	Em dias
43. PCR - exame pós tratamento, com 4 horas	Resultado de exame
44. Amilase - exame pós tratamento, com 4 horas	Resultado de exame
45. Lipase - exame pós tratamento, com 4 horas	Resultado de exame
46. Complicações após o tratamento	Com aplicação da Escala de Clavien Dindo
47. Necessidade de Reinternação	1 - Sim; 2-Não
48. Custo total tratamento em reais (R\$) por paciente	Reais
49. Custo com internação (diária hospitalar)	Reais
50. Custo com medicação	Reais
51. Custo do tratamento cirúrgico	Reais
52. Questionário de qualidade de vida (Escore QoR-40)	Com aplicação do QoR-40

9.4. Apendice 4: Proposta para apresentação dos resultados

1. Dados clínicos e sociodemográficos para os dois grupos em comparação:

		Grupo I	Grupo II	Valor P
		Média	Média	(IC 95%)
		(desvio padrão)	(desvio padrão)	
Idade (anos de vida)				
		N / %	N / %	Valor P
Sexo	Masculino			
	Feminino			
Classificação de ASA	I			
	II			
	III			
	IV			
Sinais e sintomas ao diagnóstico	Cólica biliar			
	Colecistite			
	Colestase			
	Colangite			
	Pancreatite			
Classificação de Risco de Coledocolitíase	Alto			
	Intermediário			
	Baixo			
Perfil Laboratorial Pré-Operatório	Amilase			
	Lipase			
	Bilirrubinas totais			
	Bilirrubina direta			
	Fosfatase alcalina			
	Gama GT			
	TGO			
	TGP			
Diagnóstico por Imagem	US			
	US + RM			
	US + TC			
	US + USE			
	RM			
Achados identificados ao US	Colelitíase			
	Barro biliar			
	Coledocolitíase			
	Colédoco dilatado			
	Outros			

2. Análise comparativa relacionada à intervenção (Grupo I x Grupo II):

		Grupo I	Grupo II	Valor P
		Média	Média	(IC 95%)
		(desvio padrão)	(desvio padrão)	
Tempo em sala cirúrgica				
		N / %	N / %	Valor P
Achados endoscópicos (Papila)	Normal			
	Abaulada			
	Peridiverticular			
Acesso à VBP	Papilotomia			
	Rendez-Vous			
	Infundibulotomia			
	Fistulotomia			
Manipulação do DPP	Sim			
	Não			
	Pancreatografia			
Extração dos Cálculos	Basket			
	Trapezóide			

	Balão Extrator			
Complicações	Sangramento			
	Perfuração duodenal			
	Pancreatite			
	Infecção de FO			
	Outros			
Escala de Complicações Clavi-Dindo	0			
	1			
	2			
	3			
Necessidade de Reinternação				
Necessidade de Reabordagem				

3. Comparação dos tempos de sintomatologia e tempo entre o diagnóstico e o tratamento em relação à complicação (sim/não)

Variável	Complicações	N	Média	Desvio padrão	Valor-p
Tempo de sintomatologia à consulta (CN)	Sim				
	Não				
Tempo do diagnóstico ao tratamento	Sim				
	Não				

4. Análise comparativa relacionada aos custos entre os grupos (Grupo I x Grupo II):

Variável	Grupo I	Grupo II	Diferença estimada (IC 95%)	Valor-p
	Média (DP)	Média (DP)		
Custo com internação				
Custo com medicamentos				
Custo com proced. Cirúrgico				
Custo com recuperação				
Custo com exames				
Custo total				

5. Análise de custo efetividade entre os grupos (Grupo I x Grupo II):

	Grupo I	Grupo II	Custo-Efetividade
Custo médio total por paciente			
Tempo médio cirúrgico (min)			
Tempo dos sintomas ao tratamento			
Tempo da consulta ao tratamento			

Obs: Serão realizadas as mesmas tabelas para comparação entre os subgrupos de pacientes do grupo I (casos tratados ambulatorialmente x casos tratados com internação)

10. ANEXO. Versão Adaptada de QoR-40 para idioma e cultura brasileira.

Nome _____ Sexo _____ Idade ____ Data _____

PARTE A

Como você tem se sentido nas últimas 24 horas?

(Circule respostas de 1 a 5, onde 1 = muito ruim e 5 = excelente)

Por exemplo: se você sente que é capaz de respirar facilmente todo o tempo, deve circular a resposta 5 = todo o tempo, como demonstrado abaixo:

Exemplo:

	Em nenhum momento	Alguns momentos	Frequente	Maior parte do tempo	Tempo todo
Capaz de Respirar Facilmente	1	2	3	4	5
Conforto	Em nenhum momento	Alguns momentos	Frequente	Maior parte do tempo	Tempo todo
Capaz de respirar facilmente	1	2	3	4	5
Conseguir dormir bem	1	2	3	4	5
Capaz de saborear o que come	1	2	3	4	5
Sente-se descansado (a)	1	2	3	4	5
Emoções	Em nenhum momento	Alguns momentos	Frequente	Maior parte do tempo	Tempo todo
Sensação agradável de bem-estar	1	2	3	4	5
Sente-se controlado(a)	1	2	3	4	5
Sente-se confortável	1	2	3	4	5

Como você tem se sentido nas últimas 24 horas?

(Circule respostas de 1 a 5, onde 1 = muito ruim e 5 = excelente)

Independência Física	Em nenhum momento	Alguns momentos	Frequente	Maior parte do tempo	Tempo todo
Consegue falar	1	2	3	4	5
Consegue tomar banho, escovar ou se barbear	1	2	3	4	5

Capaz de cuidar de sua aparência	1	2	3	4	5
Sente-se capaz de voltar ao trabalho ou tarefas domésticas	1	2	3	4	5
Apoio	Em nenhum momento	Alguns momentos	Frequente	Maior parte do tempo	Tempo todo
Capaz de se comunicar com a equipe de profissionais	1	2	3	4	5
Capaz de se comunicar com a família ou amigos	1	2	3	4	5
Sente apoio dos médicos	1	2	3	4	5
Sente apoio da equipe de enfermagem	1	2	3	4	5
Sente apoio da família ou amigos	1	2	3	4	5
Capaz de escrever	1	2	3	4	5
Capaz de entender instruções e avisos	1	2	3	4	5

PARTE B

Você apresentou qualquer sintoma abaixo relacionado nas últimas 24 horas?

(Circule respostas de 5 a 1, onde 5 = excelente e 1 = muito ruim)

Conforto	Em nenhum momento	Alguns momentos	Frequente	Maior parte do tempo	Tempo todo
Náuseas	5	4	3	2	1
Vômtos	5	4	3	2	1
Vômito sem conteúdo	5	4	3	2	1
Sente inquietude	5	4	3	2	1
Espasmos musculares	5	4	3	2	1
Tremores	5	4	3	2	1
Sente muito frio	5	4	3	2	1
Sente tontura	5	4	3	2	1
Emoções	Em nenhum momento	Alguns momentos	Frequente	Maior parte do tempo	Tempo todo
Teve pesadelos	5	4	3	2	1
Sente-se ansioso(a)	5	4	3	2	1

Sente-se bravo(a)	5	4	3	2	1
Sente-se deprimido(a)	5	4	3	2	1
Sente-se solitário(a)	5	4	3	2	1
Dificuldade para começar a dormir	5	4	3	2	1
Apoio					
Sente-se confuso	5	4	3	2	1

Você apresentou qualquer sintoma abaixo relacionado nas últimas 24 horas?

(Circule respostas de 5 a 1, onde 5 = excelente e 1 = muito ruim)

Dor	Em nenhum momento	Alguns momentos	Frequente	Maior parte do tempo	Tempo todo
Dor moderada	5	4	3	2	1
Dor severa	5	4	3	2	1
Dor de cabeça	5	4	3	2	1
Dor em músculos	5	4	3	2	1
Dor nas costas	5	4	3	2	1
Dor na garganta	5	4	3	2	1
Machucados em boca	5	4	3	2	1

Obrigado pela colaboração!

Por favor, confira se todas as perguntas foram respondidas.