

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Faculdade de Medicina**

**Fernanda Elias Ferreira Rabelo**

**EFEITO SINERGICO DO USO DO FLAVONOIDE E DO METRO-  
NIDAZOL NO CONTROLE DA DOR NAS HEMORROIDECTO-  
MIAS À MILLIGAN-MORGAN: ENSAIO CLÍNICO DUPLO CEGO  
RANDOMIZADO**

**Belo Horizonte**  
**2015**



**FERNANDA ELIAS FERREIRA RABELO**

**EFEITO SINERGICO DO USO DO FLAVONOIDE E DO METRONIDAZOL NO CONTROLE DA DOR NAS HEMORROIDECTOMIAS À MILLIGAN-MORGAN: ENSAIO CLÍNICO DUPLO CEGO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Cicatrização

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lacerda Filho

**Belo Horizonte - Minas Gerais**

**2015**





**FERNANDA ELIAS FERREIRA RABELO**

**EFEITO SINERGICO DO USO DO FLAVONOIDE E DO METRONIDAZOL NO CONTROLE DA DOR NAS HEMORROIDECTOMIAS À MILLIGAN-MORGAN: ENSAIO CLÍNICO DUPLO CEGO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada e defendida perante a Comissão Examinadora, constituída pelos seguintes professores:

---

Prof. Dr. Antônio Lacerda Filho (Orientador) - UFMG

---

Prof. Dr. Paulo Gonçalves de Oliveira - UnB

---

Prof. Dra. Magda Maria Profeta da Luz - UFMG

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, 14 de dezembro de 2015

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Professor Dr Jaime Arturo Ramírez

### **Vice-Reitora**

Professora Dra Sandra Regina Goulart Almeida

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Professor Dr Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

### **Pró-Reitora de Pesquisa**

Professora Dra Adelina Martha dos Reis

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Professor Dr Tarcizo Afonso Nunes

### **Vice-Diretor**

Professor Dr Humberto José Alves

## **CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

### **Coordenador Geral**

Professor Dr Luiz Armando Cunha de Marco

### **Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Professora Dra Ana Cristina Cortes Gama

### **Chefe do Departamento de Cirurgia**

Professor Dr Renato Santiago Gomes

### **Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia**

Professora Dra Ana Rosa Pimentel de Figueiredo

### **Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia**

Professor Dr Edson Samesima Tatsuo

**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia**

Professor Dr Túlio Pinho Navarro

**COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E OFTALMOLOGIA**

Professor Dr Edson Samesima Tatsuo

Professor Dr Túlio Pinho Navarro

Professora Dra Maria Isabel T. D. Correia

Professor Dr Marcelo Dias Sanches

Professor Dr Márcio Bittar Nehemy

Professor Dr Marco Aurélio Lana Peixoto

José Carlos Souza Vilela- Representante discente titular



“(...) A Criança Nova que habita onde vivo  
Dá-me uma mão a mim  
E outra a tudo que existe  
E assim vamos os três pelo caminho que houver,  
Saltando e cantando e rindo  
E gozando o nosso segredo comum  
Que é saber por toda a parte  
Que não há mistério no mundo  
E que tudo vale a pena.”

Alberto Caeiro

**Para Maria,  
que me ensinou a olhar tudo de outra maneira.**

**E para o Luciano,  
por me fazer acreditar que é sempre possível,  
por fazer parte,  
fator de força e equilíbrio.**



## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Antônio Lacerda Filho**, professor associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, pela orientação paciente, apoio e incentivo. Seu amor pela Coloproctologia e pela docência são inspiradores. Exemplo de ser humano, colega, objetividade e profissionalismo. O seu poder de superação e a leveza com que comanda a sua vida são virtudes admiráveis.

À **Dra. Eliane Sander Mansur**, pelo incentivo e contribuição na idealização desse projeto.

Ao **Dr. Fábio Lopes de Queiroz**, pela contribuição imensurável na minha formação médica e coloproctológica, pelo apoio e zelo constantes, que vão além da residência médica.

Ao amigo e irmão **Fábio Henrique de Oliveira**, companheiro nessa caminhada, pela parceria, pelo auxílio e incentivo. Sem você seria impossível.

Ao **Dr. Paulo Rocha França Neto**, precursor nesta jornada, pelo incentivo e amizade que fizeram toda a diferença.

À toda **Equipe de Coloproctologia do Hospital Felício Rocho** pelo acolhimento nos dois anos da residência, por todos os ensinamentos gentilmente transferidos e que vão além dos livros. Pelo apoio e contribuição na realização deste projeto, bem como pelo financiamento dos placebos e metronidazol utilizados na pesquisa.

À **Ana Paula Ferreira Machado**, secretária da Clínica de Coloproctologia do **Hospital Felício Rocho**, pela contribuição no arquivamento e preparo de material para a realização deste projeto.

À **Marislei Rocha Torres (querida “Mari”)**, secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UFMG, pela disponibilidade e presteza com que resolve todas as pendências, de maneira leve e carinhosa.

À professora de Estatística **Flávia Komatsuzaki**, pela orientação estatística no desenvolvimento deste trabalho.

À indústria farmacêutica **Nycomed-Takeda**, pela gentil doação do flavonóide utilizado nesse trabalho, sem qualquer ônus financeiro ou publicitário.

À minha mãe, **Jane Maria Elias**, pelo apoio constante, pela torcida de sempre, pelo cuidado comigo e com a pequena... Por me ensinar - apenas com o olhar - que a fé fortalece o corpo e a alma, e que o amor é a base de tudo.



Aos meus irmãos, **Flor, Lipe e Fran**, por estarem sempre aqui, incondicionalmente.

Ao meu avô, Danilo Elias, que de onde estiver, está feliz com certeza.

A todos que de alguma maneira colaboraram com esse trabalho.



*“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa,  
nunca tem medo e nunca se arrepende”.*

Leonardo da Vinci.





## RESUMO

A hemorroidectomia excisional ainda é o tratamento mais eficaz para parcela significativa de pacientes com hemorroidas grau III e IV, embora promova um período pós-operatório considerado doloroso, o qual pode ser minimizado por meio de estratégias medicamentosas e cirúrgicas, atualmente disponíveis. **Objetivo:** avaliar o efeito do uso do flavonoide e do metronidazol no pós-operatório de pacientes submetidos à hemorroidectomia. **Método:** Por meio de um ensaio clínico, duplo-cego e randomizado, foram estudados 68 pacientes portadores de hemorroidas graus III e IV, submetidos à hemorroidectomia, avaliando-se dor, sangramento, edema, prurido e tenesmo pós-operatórios. Os pacientes foram alocados, por sorteio simples sem reposição, em quatro grupos: duplo-placebo (GP), placebo + metronidazol (GPM), placebo + flavonoide (GPF) e metronidazol + flavonoide (GMF). Todos os pacientes foram operados utilizando-se a técnica de Milligan-Morgan, sob sedação e anestesia local e os sintomas pós-operatórios foram avaliados em três períodos, a saber: do pós-operatório imediato ao 7ºDPO, do 8º ao 14ºDPO, do 15º ao 30ºDPO. O efeito de cada medicação foi analisado em relação a cada sintoma, comparando os grupos entre si e ao longo do tempo. **Resultados:** A intensidade da dor foi menor em todos os momentos pós-operatórios nos grupos que utilizaram o flavonoide ( $p < 0,0001$ ), tendo sido observado efeito sinérgico da associação com o metronidazol nos primeiros 14 dias do pós-operatório (GMF;  $p < 0,0001$ ). O uso do flavonoide também diminuiu o sangramento e o edema entre a primeira e a segunda semana pós-operatórias. Quanto ao tenesmo, houve efeito sinérgico do uso combinado das medicações no 14ºDPO. Já na evolução temporal, entre o 7º e o 14ºDPO, o tenesmo foi menor nos grupos que utilizaram o metronidazol, tanto separadamente (GPM) quanto em associação com o flavonoide (GMF). O prurido, por sua vez, esteve mais prevalente no grupo que utilizou o metronidazol isoladamente (GPM) entre a segunda e quarta semanas pós-operatórias. **Conclusões:** O uso do metronidazol e, principalmente, do flavonoide e da associação de ambos, foi capaz de melhorar a maioria dos sinais e sintomas pós-hemorroidectomia, sobretudo a dor, devendo ser considerado no pós-operatório deste tipo de intervenção cirúrgica.

**Palavras-chave:** Doença hemorroidária. Venotônicos. Flavonoides. Hemorroidectomia.



## ABSTRACT

The excisional hemorrhoidectomy is still the most effective treatment for a significant portion of patients with hemorrhoids grade III and IV, while promoting a post-operative period considered painful, which can be minimized by drug and surgical strategies currently available. Objective: To evaluate the effect of the use of flavonoid and metronidazole in postoperative patients undergoing hemorrhoidectomy. Method: Through a randomized double-blind clinical trial, 68 patients with hemorrhoids grade III and IV, submitted to hemorrhoidectomy, were studied, assessing pain, bleeding, swelling, itching and postoperative tenesmus. Patients were allocated, by a simple draw without replacement in four groups: double placebo (GP) placebo plus metronidazole (GPM), placebo + flavonoid (GPF) and metronidazole + flavonoid (GMF). All patients were operated on using the technique of Milligan-Morgan, under sedation and local anesthesia and postoperative symptoms were evaluated in three periods, namely the immediate postoperative period to 7<sup>o</sup>DPO, the 8th to 14<sup>o</sup>DPO, the 15th the 30<sup>o</sup>DPO. The effect of each drug was examined for each symptom, comparing the groups with each other and over time. Results: Pain intensity was lower in all postoperative time in the groups using the flavonoid ( $p < 0.0001$ ) and was observed synergistic effect of the combination with metronidazole in the first 14 days after surgery (GMF;  $p < 0.0001$ ). The use of the flavonoid also decreased bleeding and edema between the first and the second postoperative week. As for the tenesmus, there was synergistic effect of the combined use of drugs in 14<sup>o</sup>DPO. In the temporal evolution, between the 7th and the 14<sup>o</sup>DPO, tenesmus was lower in the groups using metronidazole, both separately (GPM) and in association with flavonoid (GMF). Itching, in turn, was more prevalent in the group using metronidazole alone (GPM) between the second and fourth weeks postoperatively. Conclusions: The use of metronidazole and especially of flavonoid and the association of both medications, was able to enhance most signs and symptoms after hemorrhoidectomy, especially the pain. Thus this approach should be considered after this type of surgery.

**Key-words:** Haemorrhoidal disease. Venotonics. Flavonoids. Haemorrhoidectomy.



## LISTA DE FIGURAS

<a href="#">Figura 1 - Doença hemorroidária Grau IV</a> .....	25
<a href="#">Figura 2 - Anestesia por bloqueio de campo perianal e infiltração submucosa</a> .....	32
<a href="#">Figura 3 - Hemorroidectomia a Milligan-Morgan</a> .....	33
<a href="#">Figura 4 - Prescrição padronizada no POI das hemorroidectomias</a> .....	34
<a href="#">Figura 5 - Embalagens para dispensação das medicações para os pacientes</a> .....	35
<a href="#">Figura 6- Analgesia padronizada de uso domiciliar</a> .....	35
<a href="#">Figura 7 - Composição da amostra por gênero</a> .....	39
<a href="#">Figura 8 - Média de dor nos grupos do estudo e média geral da dor entre os grupos</a> .....	42

### APÊNDICE B

<a href="#">Figura 9 - Etiquetas para as embalagens do grupo GP - duplo-placebo</a> .....	65
<a href="#">Figura 10 - Etiquetas para as embalagens do grupo GPM - placebo + metronidazol</a> .....	65
<a href="#">Figura 11 - Etiquetas para as embalagens do grupo GPF - placebo + flavonoide</a> .....	66
<a href="#">Figura 12 - Etiquetas para as embalagens do grupo GMF - metronidazol + flavonoide</a> .....	66



## LISTA DE TABELAS

<u>Tabela 1 - Classificação clínica da doença hemorroidária segundo Banov</u> .....	21
<u>Tabela 2 - Distribuição dos pacientes submetidos à hemorroidectomia, por grupos, de acordo com a idade e o gênero (n=17 em cada grupo)</u> .....	39
<u>Tabela 3 - Distribuição da intensidade de dor pós-operatório, de acordo com os grupos e com o período pós-operatório e a evolução temporal da dor no pós-operatório (n = 17 em cada grupo)</u> .....	40
<u>Tabela 4 - Comparação da ocorrência de dor pós-operatório entre os grupos dois a dois, em cada período pós-operatório (n = 17 em cada grupo)</u> .....	41
<u>Tabela 5- Distribuição da ocorrência de sangramento pós-operatório, de acordo com os grupos e com o período pós-operatório e a evolução temporal do sangramento no pós-operatório (n = 17 em cada grupo)</u> .....	43
<u>Tabela 6 - Comparação da ocorrência de sangramento pós-operatório entre os grupos, dois a dois, de acordo com o momento pós-operatório (n = 17 em cada grupo)</u> .....	44
<u>Tabela 7 - Distribuição da ocorrência de edema pós-operatório, de acordo com os grupos e com o período pós-operatório e a evolução temporal do edema no pós-operatório (n = 17 em cada grupo)</u> .....	45
<u>Tabela 8 - Comparação da ocorrência de edema pós-operatório entre os grupos, dois a dois, de acordo com o momento pós-operatório (n = 17 em cada grupo)</u> .....	45
<u>Tabela 9 - Distribuição da ocorrência do prurido, de acordo com os grupos e com o período pós-operatório e a evolução temporal do prurido no pós-operatório (n = 17 em cada grupo)</u> .....	46
<u>Tabela 10 - Comparação da ocorrência do prurido entre os grupos, dois a dois, de acordo com o momento pós-operatório (n = 17 em cada grupo)</u> .....	47
<u>Tabela 11 - Distribuição da ocorrência do tenesmo, de acordo com os grupos e com o período pós-operatório e a evolução temporal do tenesmo no pós-operatório (n = 17 em cada grupo)</u> .....	48
<u>Tabela 12 - Comparação da ocorrência do tenesmo entre os grupos, dois a dois, de acordo com o período pós-operatório (n = 17 em cada grupo)</u> .....	48
<u>Tabela 13 - Resultados da comparação das médias gerais da dor e da ocorrência dos sinais e sintomas pós-operatórios entre os grupos</u> .....	49





<u>Tabela 14 - Comparação múltipla LSD para as médias gerais da dor entre os grupos, dois a dois (n = 17 em cada grupo) .....</u>	49
---	----

## **APÊNDICE F**

<u>Tabela 15 - Resultados do cálculo do poder do teste para comparação da DOR entre os grupos .....</u>	78
---	----

<u>Tabela 16 - Resultados do poder do teste para comparação do SANGRAMENTO entre os grupos .....</u>	78
--	----

<u>Tabela 17 - Resultados do poder do teste para comparação do EDEMA entre os grupos .....</u>	78
--	----

<u>Tabela 18 - Resultados do poder do teste para comparação do PRURIDO entre os grupos .....</u>	79
--	----

<u>Tabela 19- Resultados do poder do teste para comparação do TENESMO entre os grupos .....</u>	79
---	----



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABD	Água Bidestilada
ACM	A Criterio Médico
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comite de Ética e Pesquisa
DH	Doença Hemorroidária
DPO	Dia Pós-Operatório
EV	Endovenoso
GMF	Grupo Metronidazol + Flavonoide
GP	Grupo Duplo Placebo
GPF	Grupo Placebo + Flavonoide
GPM	Grupo Placebo + Metronidazol
LSD	Least Significance Difference
PPH	Procedure for Prolapse and Hemorrhoids
POI	Pós-operatório imediato
Q1 E Q3	Quartis 1 e 3
SISNEP	Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
THD	Transanal Hemorrhoidal Dearterialization
VO	Via Oral



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>1.1. Tratamento clínico da doença hemorroidária .....</b>	<b>23</b>
<b>1.2. Procedimentos intervencionistas não-operatórios .....</b>	<b>25</b>
<b>1.3. Tratamento cirúrgico da Doença Hemorroidária .....</b>	<b>26</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>30</b>
<b>3. MÉTODO .....</b>	<b>31</b>
<b>3.1. Critérios de inclusão .....</b>	<b>31</b>
<b>3.2. Critérios de não-inclusão .....</b>	<b>31</b>
<b>3.3. Condução dos casos.....</b>	<b>32</b>
<b>3.4. Análise Estatística .....</b>	<b>38</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>52</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>60</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>64</b>
<b>APÊNDICE B - ETIQUETAS DAS MEDICAÇÕES .....</b>	<b>66</b>
<b>APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DO PACIENTE .....</b>	<b>68</b>
<b>APÊNDICE D – FOLHA DE ROSTO CONEP E PROTOCOLO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DO HOSPITAL FELÍCIO ROCHO .....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE E – ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>74</b>
<b>APÊNDICE F - CÁLCULO DO PODER DOS TESTES ESTATÍSTICOS.....</b>	<b>80</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A doença hemorroidária (DH) é uma das enfermidades mais antigas que se tem registro na história da humanidade. Nos escritos da Coluna de Isis (2.750 a.C.) no Egito antigo, no Código de Hammurabi (1793 a.C.) na Babilônia, no papiro de Edwin Smith (1700 a.C.), bem como na Grécia Antiga de Hipócrates (460 a.C.), já haviam descrições da sua existência e orientações para o seu tratamento (DENIS, 1994).

A real incidência da DH é desconhecida, pois muitos pacientes não procuram atendimento médico devido aos seus sintomas (JOHANSON; SONNENBERG, 1990). A prevalência da DH nos Estados Unidos foi estimada em 4,4% ou 8,5 milhões de pacientes, sendo maior em pacientes caucasianos entre 45 e 65 anos e nível socioeconômico elevado. As hemorroidas ocasionam de 1,9 a 3,5 milhões de consultas médicas e 168.000 hospitalizações, anualmente, nos Estados Unidos (BURT; SCHAPPERT, 2004; KOZAK; OWINGS; HALL, 2005). Há aproximadamente dois milhões de prescrições destinadas ao tratamento da DH por ano, representando um custo de cerca de US\$43.000.000,00; excluindo-se as medicações fitoterápicas ou homeopáticas, bem como as automedicações (JOHANSON, 1994). Estes números alertam para a importância de se entender a DH e seu tratamento, buscando minimizar gastos e sofrimento.

Anatomicamente, acreditava-se que as hemorroidas eram coxins de tecido vascular localizados na submucosa do canal anal, subjacentes à zona de transição que une o epitélio escamoso do anoderma ao epitélio colunar retal. Estes “coxins” seriam supridos pela artéria retal superior, por intermédio de três ramos terminais, sendo dois deles à direita, um anterior e outro posterior, e um lateral à esquerda do canal anal. Esta localização dos ramos dessa artéria corresponderiam justamente à situação mais frequente dos coxins vasculares e dos mamilos hemorroidários. Ainda, por se tratarem de estruturas anatômicas normais do canal anal, a presença de DH necessitaria de alterações fisiopatológicas que levassem ao aparecimento de sintomas (ABCARIAN *et al.*, 1994).

Entretanto, pelo conceito atual, as hemorroidas não são “veias varicosas”, nem tampouco estão presentes em todas as pessoas. Mas todas as pessoas têm “coxins anais” (“*anal cushions*”), que são compostos de vasos sanguíneos, musculatura lisa (músculo de Treitz) e tecido conjuntivo elástico na submucosa. A configuração marcadamente constante dos mamilos (lateral esquerdo, antero-lateral direito e póstero-lateral direito) não impede a formação de coxins menores entre eles e não tem relação com os ramos terminais da artéria retal superior, como previamente imaginado.(GORDON & NIVATVONGS, 2007).

Acredita-se que a função destes “coxins vasculares” seja a de amortecer o impacto da passagem das fezes no canal anal durante a defecação e contribuir para a continência de repouso, já que, especialmente quando ingurgitados, em ocasiões em que a pressão intra-abdominal e intrarretal aumentam, como nos esforços físicos ou nas crises de tosse ou espirro, os coxins hemorroidários tornam-se essenciais para o completo fechamento do ânus. Considera-se, ainda, que esse tecido seja fonte de informação sensorial importante, permitindo aos indivíduos distinguir entre o conteúdo líquido, sólido e gasoso, contribuindo ainda para uma perfeita continência (ABCARIAN *et al.*, 1994).

A teoria mais aceita sobre a etiologia da DH é a “teoria do deslizamento do coxim anal”, proposta por Thomson em 1975, que concluiu que o deslizamento dos coxins hemorroidários para baixo do epitélio de revestimento do ânus é o responsável pelo desenvolvimento das hemorroidas. A tração repetida dos tecidos de sustentação anal (músculo submucoso de Treitz e a estrutura do tecido conjuntivo elástico) provoca a ruptura dos tecidos de sustentação e o prolapso subsequente dos coxins vasculares. Depois de repetidos episódios de deslizamento, por longo período, variável com a função intestinal e com a constituição individual, a mucosa que reveste o coxim sofre algum grau de erosão superficial, levando a sangramento, sobretudo às evacuações (THOMSON, 1975).

Um estudo de morfologia e hemodinâmica do suprimento arterial do canal anal revelou um estado de hiperperfusão do plexo hemorroidário em pacientes com hemorroidas (AIGNER *et al.*, 2009), sugerindo uma alteração do tônus vascular dentro do tecido hemorroidário (LOHSIRIWAT, 2012). Além disso, foram evidenciadas células inflamatórias (MORGADO *et al.*, 1988) e microvasos neoformados (CHUNG; HOU; PAN, 2004) no exame histológico das hemorroidas.

Portanto, embora a real fisiopatologia do desenvolvimento da DH seja desconhecida, é provável que seja multifatorial, incluindo o deslizamento dos coxins anais, hiperperfusão do plexo hemorroidário, anormalidade da parede vascular, inflamação tecidual e, possivelmente, algum grau de prolapso retal interno. Tais teorias levam às diferentes abordagens de tratamento da DH (LOHSIRIWAT, 2012).

A DH pode ser anatomicamente classificada em duas categorias: externas e internas. As hemorroidas externas estão localizadas no terço caudal do canal anal, distalmente à linha pectínea e são cobertas pelo anoderma (epitélio pavimentoso estratificado, não queratinizado) ou pela pele. As hemorroidas internas estão localizadas proximais à linha pectínea e são cobertas por epitélio colunar ou de transição. Esse tecido tem inervação visceral e não é sensível ao toque, a dor ou as mudanças de temperatura, o que permite a

realização de alguns procedimentos ambulatoriais, sem necessidade de anestesia. As hemorroidas mistas são definidas pela presença de ambos os tipos, interno e externo, ao mesmo tempo, no mesmo paciente.

As hemorroidas internas são subclassificadas em “graus”, com base no tamanho e sintomas clínicos, como descrito na Tabela 1 (BANOV *et al.*, 1985).

Tabela 1 - Classificação clínica da doença hemorroidária segundo Banov

	<b>GRAU I</b>	<b>GRAU II</b>	<b>GRAU III</b>	<b>GRAU IV</b>
<b>ACHADOS</b>	Indolor; abaulamento no lúmen do canal anal;	Prolapso nas defecações com redução espontânea	Prolapso espontâneo ou durante as defecações, requer redução manual.	Prolapso permanente, irreduzível
<b>SINTOMAS</b>	Sangramento indolor	Sangramento indolor; tumoração anal durante a defecação; prurido ou queimação anal; eliminação de muco	Sangramento indolor; sensação de evacuação incompleta; eliminação de muco, queimação ou prurido perianal; dificuldade com higiene perianal	Sangramento indolor ou doloroso; tumor anal irreduzível; sensação de evacuação incompleta; ardência ou prurido perianal; dificuldade com a higiene perianal
<b>SINAIS</b>	Sangue vermelho-vivo no final das evacuações; gotas de sangue no vaso sanitário; sangramento oculto	Sangue vermelho-vivo; prolapso durante defecação; anemia extremamente rara	Sangue vermelho-vivo; gotejamento de sangue ou esguichos no vaso sanitário; hemorroidas prolapsadas com redução manual, anemia rara	Sangue vermelho-vivo; gotejamento de sangue ou esguichos no vaso sanitário; prolapso permanente; fezes ou muco perianal



Os sintomas das hemorroidas externas são comumente secundários à trombose. O exame físico mostra uma protuberância de coloração azulada, distal à linha pectínea, associada a dor aguda. Essas hemorroidas externas trombosadas podem apresentar sangramento secundário à necrose por compressão e ulceração subsequente da pele que as recobre.

Os plicomas externos são pregas cutâneas que se originam a partir da margem anal e podem ser resultado final de episódios prévios de trombose hemorroidária externa. Se grandes, esses plicomas ou mesmo as hemorroidas externas, podem interferir na higiene anal, levando a prurido ou ardor perianal. (BECK *et al.*, 2011).

As hemorroidas internas são indolores, a menos que ocorra trombose, estrangulamento, gangrena ou prolapso com edema. As causas de dor são encontradas quase que, invariavelmente, nas doenças distais à linha pectínea, tais como fissuras, abscessos, fístulas, trombose hemorroidária externa ou prolapso de hemorroidas internas trombosadas. O escape de muco e/ou fezes, levando a prurido anal pode ser referido como dor ou ardor anal ou perianal e confundido com a presença de DH. O prolapso hemorroidário pode se manifestar por si só como uma tumefação anal, a qual pode apresentar redução espontânea ou não (Tabela 1), eliminação de muco ou sensação de evacuação incompleta.

O objetivo a ser alcançado no tratamento da doença hemorroidária, no entanto, é o controle dos sinais e sintomas, não necessariamente a ressecção de todos os coxins hemorroidários. Por essa razão, o tipo de sintomatologia apresentada torna-se fundamental para a indicação da melhor opção terapêutica, assim como a caracterização pormenorizada dos hábitos intestinal e alimentar, intimamente relacionados aos sintomas hemorroidários. Ressalta-se que a adequação desses hábitos deve ser sempre o primeiro passo na abordagem terapêutica da DH (BECK *et al.*, 2011).

O tratamento da DH pode ser dividido, basicamente, em três categorias: tratamento clínico, procedimentos intervencionistas não-operatórios e tratamento cirúrgico.

### **1.1. Tratamento clínico da doença hemorroidária**

O esforço prolongado para defecar, secundário à constipação, ou a frequência evacuatória aumentada em quadros diarreicos têm sido implicados no aparecimento e manutenção da sintomatologia relacionada à DH. Portanto, o objetivo inicial do tratamento é formar fezes de consistência adequada, diminuindo o esforço e o número de evacuações, o que geralmente é conseguido com o aumento de líquidos e fibras na dieta, exercícios físicos e,

quando necessário, a adição de suplementos alimentares contendo fibras (*psyllium*, por exemplo).

Alonso-Coelho e cols (2006) conduziram uma revisão sistemática sobre o uso das fibras no tratamento das hemorroidas, analisando sete estudos que contemplaram aproximadamente 400 pacientes, comparando o uso de fibras com grupos-controle. As fibras mostraram benefício consistente na redução do sangramento e de outros sintomas da DH. Desta forma, a mudança da dieta, com suplementação de fibras (*psyllium*, metilcelulose, policarbofila cálcica, etc.), pode ser considerada um dos pilares do tratamento da DH. (BECK *et al.*, 2011).

Algumas outras medidas funcionais, de higiene e cuidados com a região perianal devem também ser estimuladas. Os pacientes devem ser orientados a não permanecer por períodos prolongados no vaso sanitário e a fazerem a higiene local com água corrente, evitando-se o uso do papel higiênico, causa importante de traumatismo e prurido locais. O calor em forma de banho de assento pode auxiliar no alívio do desconforto local. (BECK *et al.*, 2011).

O uso de medicações tópicas, em forma de cremes e supositórios, facilmente disponíveis sem necessidade de prescrição médica, costuma ser o primeiro tratamento, antes de o paciente procurar atendimento médico. Contudo, não existem evidências robustas que sustentem a indicação de tratamento tópico, seja por agentes físicos ou farmacológicos (banhos de assento, compressas de gelo, anestésicos, flavonoides, corticosteróides, etc.). A maioria dos estudos apresentam falhas metodológicas, com associação de múltiplos compostos e preparações heterogêneas (BECK *et al.*, 2011).

A utilização de medicações por via oral, tais como os analgésicos comuns e antiinflamatórios não esteroidais estão quase sempre associados ao uso das medicações tópicas, porém, de forma não padronizada, ficando a prescrição de acordo com a experiência de cada médico.

Os flavonoides pertencem a uma classe de medicações conhecidas como venotônicos e vasculoprotetores, os quais agem sobre o sistema vascular, diminuindo a distensibilidade do sistema de retorno, reduzindo a estase venosa. Na microcirculação, normalizam a permeabilidade vascular e reforçam a sua resistência. Têm também ação sobre o sistema linfático, aumentando a sua capacidade funcional, e diminuindo a pressão intralinfática, promovendo maior eliminação do líquido intersticial (BARBE; AMIEL, 1992). Foi demonstrada ainda uma atividade anti-inflamatória endotelial desses medicamentos, os quais, objetivamente, foram capazes de inibir a adesão e/ou a migração leucocitária, bem

como a síntese de mediadores inflamatórios como o PGE2 e o tromboxano (PASCARELLA, 2007).

Uma meta-análise, avaliando a utilidade dos flavonoides por via oral no tratamento clínico da DH, revisou 14 estudos (ALONSO-COELHO *et al.*, 2006). Apesar da heterogeneidade significativa entre eles, parece ter havido efeito benéfico do uso desse medicamento no tratamento clínico da doença hemorroidária. Os pacientes relataram diminuição do sangramento, dor e prurido em todos os estudos, apesar de as formulações dos flavonoides investigados serem altamente variáveis (ALONSO-COELHO *et al.*, 2006). Uma extensa revisão sistemática na biblioteca Cochrane (PERERA *et al.*, 2012) também demonstrou efeitos benéficos dos flavonoides sobre o sangramento, prurido e mucorréia, bem como alívio dos sintomas pós-hemorroidectomias.

O uso de antimicrobianos para o tratamento clínico das hemorroidas é incomum. O metronidazol é um composto nitroimidazólico ativo contra bactérias anaeróbias. Seu uso no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, com seu potencial de ação imunomodulador despertou o interesse para a utilização desse medicamento no pós-operatório da DH. (SCRIBANO *et al.*, 2013). Há relatos de seu uso pós hemorroidectomias, seja na forma tópica (BASSO *et al.*, 2011) ou via oral (BALFOUR *et al.*, 2002).

## **1.2. Procedimentos intervencionistas não-operatórios**

Existe uma variedade de procedimentos intervencionistas não operatórios para o tratamento da DH. A escolha de cada terapia depende da experiência do cirurgião, da preferência e das condições médicas do paciente e da disponibilidade do equipamento. Vale enfatizar que todos esses tratamentos são destinados às hemorroidas internas que, sendo desprovidas de inervação somática, permitem que os mesmos sejam realizados sem anestesia e em ambiente ambulatorial.

A ligadura elástica é um dos procedimentos mais aceitos e realizados, devido à sua eficácia, segurança e custo-efetividade, estando indicada para hemorroidas graus II e III. A aplicação de um anel elástico promove necrose asséptica localizada e fibrose cicatricial da submucosa, com a consequente fixação do estroma do canal anal, impedindo o deslocamento descendente dos coxins hemorroidários. Não é necessário preparo intestinal, mas a constipação deve ser corrigida antes do procedimento, uma vez que foi demonstrado que ela piora o resultado da ligadura elástica (MATTANA; MARIA; PESCATORI, 1989). As complicações do procedimento são mínimas e pouco comuns. A dor pode ser resultado de uma ligadura muito próxima da linha pectínea. A complicação mais temida é a sepse pélvica,

extremamente rara, mas potencialmente fatal (O'HARA, 1980; SCARPA; HILLIS; SABETTA, 1988).

Os outros métodos como a fotocoagulação com infravermelho, a diatermia bipolar e a eletroterapia com corrente direta resultam na coagulação, obliteração e fibrose dos coxins, eventualmente produzindo a fixação do tecido hemorroidário. A escleroterapia e a crioterapia são também capaz de promover efeito semelhante. Já a dilatação anal tem sido muito pouco utilizada na atualidade pelo potencial de complicações graves, como a rotura esfínteriana (KONSTEN; BAETEN, 2000; LORD, 1968; O'CALLAGHAN; MATHESON; HALL, 1982).

### 1.3. Tratamento cirúrgico da Doença Hemorroidária

Apesar da variedade de tratamentos não operatórios para a DH, a cirurgia ainda está indicada em muitos casos. São pacientes sintomáticos, com hemorroidas internas e externas combinadas ou de 4º grau (Figura 1), ou aqueles com DH que não responderam ao tratamento clínico ou ainda aqueles portadores de outras afecções anorretais associadas, como fissura ou fistula anal, que necessitam de tratamento cirúrgico. Ressalta-se, porém, que apenas 5 a 10% dos pacientes que apresentam sintomas hemorroidários necessitarão de cirurgia (BLEDAY *et al.*, 1992).



Figura 1 - Doença hemorroidária Grau IV

(foto gentilmente cedida do acervo do Prof. Dr. Antônio Lacerda Filho)

Uma “cirurgia ideal” para a DH deveria remover completamente os componentes interno e externo das hemorroidas, promover dor pós-operatória mínima, sem acarretar complicações e com a menor recorrência possível, além de ser fácil de se aprender e praticar e com custo baixo. Infelizmente, nenhuma das técnicas cirúrgicas disponíveis na atualidade alcançam todos os requisitos para essa “cirurgia ideal” (ISHIYAMA G et al., 2015) .O tratamento cirúrgico pode ser classificado em três categorias: hemorroidectomia, hemorroidopexia com uso de grampeador e técnicas mais recentes de desarterialização/desvascularização transanal guiada ou não por ultrassom Doppler, com ou sem mucopexia.

A hemorroidopexia por grampeador, conhecida como PPH® (*procedure for prolapse and hemorrhoids*) foi introduzida em 1998, sendo indicada para hemorroidas graus II, III e, eventualmente, IV. Nesta técnica, realiza-se a ressecção de uma faixa de mucosa retal e anopexia mecânica, com ajuda de um grampeador circular endoluminal, havendo interrupção do suprimento arterial, ressecção do prolapso mucoso e fixação da mucosa e submucosa no topo do canal anal (LONGO, 1998).

Em 1995, Morinaga e cols publicaram os resultados observados em portadores de DH submetidos à desarterialização hemorroidária transanal (THD®) guiada por ultrassom com doppler (MORINAGA; HASSUDA; IKEDA, 1995). Entretanto, essa técnica só se difundiu a partir do final da década passada.

Outra técnica de desarterialização sem uso de Doppler, na qual se associa também uma mucopexia, foi proposta na Itália, sendo conhecida como Hemorpex System®, com resultados bastante satisfatórios, principalmente em hemorroidas graus II e III, e custo menor (IACHINO *et al.*, 2009).

Os trabalhos iniciais realizados sobre esses procedimentos demonstraram menor tempo cirúrgico e de internação, retorno mais precoce às atividades habituais e, principalmente, menor dor no pós-operatório e complicações cicatriciais, quando comparados aos procedimentos excisionais convencionais - fatos que justificam o grande aumento no número desses procedimentos minimamente invasivos no tratamento cirúrgico da DH (GANIO; ALTOMARE; GABRIELLI, 2001; IACHINO *et al.*, 2009; MEHIGAN; MONSON; HARTLEY, 2000; ROWSELL; BELLO; HEMINGWAY, 2000).

No entanto, essas técnicas não são ideais para todos os casos de DH. Nas hemorroidas externas volumosas e com plicomas exuberantes e/ou fibróticos, por exemplo, pode ser necessário a complementação com a ressecção de tais componentes externos. Complicações graves também já foram descritas, sobretudo com a utilização do grampeador,

como a sepse pélvica e a dor crônica. O custo elevado do material especial (doppler/grampeador) utilizado nessas técnicas pode também inviabilizar a sua realização. Além disso, em duas revisões sistemáticas, constatou-se que, em longo prazo, os métodos excisionais são mais eficazes, com menor recidiva de sangramento e do prolapso (JAYARAMAN; COLQUHOUN; MALTHANER, 2006; NISAR *et al.*, 2004). Assim, a hemorroidectomia continua sendo o tratamento padrão, com o qual as outras técnicas devem ser comparadas.

Existem basicamente três técnicas excisionais: aberta (MILLIGAN; MORGAN; OFFICER, 1937), fechada (FERGUSON; HEATON, 1959) e circunferencial (WHITEHEAD *et al.*, 1882). A eficácia dessas técnicas excisionais já foi testada ao longo de várias décadas, sendo incomum a recidiva (BECK *et al.*, 2011).

A desvantagem deste tipo de abordagem cirúrgica é relativa a dor e a possibilidade do surgimento de outras complicações pós-operatórias em parcela considerável de pacientes. Tais complicações podem ocorrer no pós-operatório inicial, como dor intensa, sangramento, edema e supuração local ou, tardiamente, como formação de fissura, fístula, plicomas e estenose anal (BECK *et al.*, 2011).

O debate envolvendo as duas técnicas (Milligan-Morgan e Ferguson) continua aberto na literatura. Muitos ensaios clínicos foram realizados para examinar os méritos de cada técnica. Ho e cols conduziram uma meta-análise com inclusão de cerca de 700 pacientes, comparando as técnicas de Ferguson e Milligan-Morgan (HO; BUETTNER, 2007). Não houve diferença significativa entre as taxas de cura ou de complicações, duração de internação ou escala de dor máxima. Na técnica aberta, a duração do procedimento foi menor, mas a cicatrização da ferida operatória na técnica fechada foi mais rápida. Em suma, não existem diferenças claras entre as duas técnicas, ficando recomendado ao cirurgião oferecer ao paciente aquela com a qual obtém melhores resultados. Com exceção dos Estados Unidos, onde a técnica de Ferguson é a preferida, a técnica de Milligan-Morgan é a mais utilizada em todo o mundo, inclusive no Brasil (FILLMAN; KROOK; HAAPANIEMI, 2004).

A maior preocupação dos pacientes quanto à hemorroidectomia é a dor pós-operatória. Na verdade, trata-se de uma cirurgia cercada de idéias pré-concebidas e fantasias acerca do procedimento e do período pós-operatório, tradicionalmente considerado doloroso, com necessidade de cuidados especiais e com possibilidade de complicações, como o sangramento e a estenose anal (GOLDSTEIN; WILLIAMSON; LARACH, 1993; LACERDA-FILHO; CUNHA-MELO, 1997). Tais fatos levam os pacientes a conviverem vários anos com a sua doença, pelo temor de submeterem-se ao tratamento cirúrgico.

Sendo assim, a redução de sintomas e complicações pós-hemorroidectomia é objetivo importante a ser alcançado pelo coloproctologista. Vários estudos foram realizados buscando identificar medidas para a redução da dor pós-operatória (BALFOUR *et al.*, 2002; LA TORRE; NICOLAI, 2004; MacRAE; McLEOD, 1997; MISTRA; PARSHAD, 2000). Entretanto, os diversos protocolos de medidas pré e pós-operatórias adotados no tratamento cirúrgico da DH têm demonstrado benefícios incertos (BALFOUR *et al.*, 2002).

Dentre essas medidas está o uso de algumas classes de medicamentos, como os antimicrobianos e os flavonoides. No estudo de Balfour e cols, o metronidazol foi responsável pela diminuição da dor no 5º, 6º e 7º dias de pós-operatório, quando utilizada a técnica de Milligan-Morgan, fato que foi atribuído à uma possível diminuição do componente infeccioso, relacionado à ferida operatória (BALFOUR *et al.*, 2002).

O metronidazol tópico, a 10%, foi utilizado por Basso e cols (2011), associado ou não à nifedipina 0,3%, também tópica, no pós-operatório de hemorroidectomias. Não houve efeito positivo da associação dessas medicações na redução dos sintomas analisados, porém esses medicamentos demonstraram ser eficazes isoladamente.

Os flavonoides, muito utilizados no tratamento clínico da DH, também foram testados com algum sucesso, no que diz respeito à diminuição dos sintomas pós-operatórios das hemorroidectomias abertas, como dor, edema, sangramento, tenesmo e prurido (LA TORRE; NICOLAI, 2004).

Diante da indicação ainda frequente de hemorroidectomias, da dor acarretada por esses procedimentos e da escassez de estudos que avaliaram o efeito do uso de metronidazol e dos flavonoides no pós-operatório desta intervenção e da não existência de estudos que investigaram a ação simultânea de tais medicamentos, torna-se relevante avaliar, de forma sistematizada, se haveria algum benefício na utilização dos mesmos no pós-operatório da cirurgia de Milligan-Morgan.

## **2. OBJETIVOS**

Avaliar o uso do flavonoide e do metronidazol nas hemorroidectomias à Milligan-Morgan, a fim de:

- a) estabelecer se há redução da dor, sangramento, edema, prurido e tenesmo com o uso destas medicações
- b) estabelecer se existe efeito sinérgico do uso combinado dessas medicações sobre tais sinais e sintomas pós-operatórios (dor, tenesmo, sangramento, edema e prurido).



### **3. MÉTODO**

Trata-se de um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, no qual uma amostra aleatória de 68 pacientes com doença hemorroidária graus III e IV foi submetida a hemorroidectomia pela técnica de Milligan-Morgan. Estes pacientes foram inicialmente atendidos, operados e acompanhados pela equipe de cirurgiões da Clínica de Coloproctologia do Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte/MG, no período compreendido entre maio de 2011 e dezembro de 2014. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão/ não-inclusão:

#### **3.1. Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo pacientes com idade a partir de 18 anos, portadores de doença hemorroidária graus III e IV, e que concordaram em participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), após apresentadas as devidas orientações e esclarecimentos (APÊNDICE A).

#### **3.2. Critérios de não-inclusão**

Não foram incluídos os seguintes pacientes:

- a) aqueles com deficiência neurocognitiva, doença psiquiátrica, ou incapacidade de se comunicar verbalmente, com limitação motora significativa ou internação em terapia de suporte intensivo;
- b) aqueles que apresentavam outras afecções proctológicas associadas à doença hemorroidária, tais como fissura, fistula ou doença sexualmente transmissível;
- c) aqueles com doenças sistêmicas descompensadas ou estados de imunossupressão
- d) aqueles com intolerância conhecida a qualquer uma das medicações a serem utilizadas;
- e) aqueles que não assinaram o TCLE e/ou não preencheram os questionários de observação pós-operatória ou não compareceram à maioria dos retornos programados.

Os 68 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e aceitaram, voluntariamente, participar do estudo, assinaram o TCLE (APÊNDICE A) e foram agrupados,

aleatoriamente, por meio de sorteio simples, sem reposição, em quatro grupos de 17 pacientes, de acordo com o tipo de medicação a ser utilizada no pós-operatório:

- a) GP (Grupo Duplo Placebo);
- b) GPM (Grupo Placebo + Metronidazol);
- c) GPF (Grupo Placebo + Flavonóide);
- d) GMF (Grupo Metronidazol + Flavonóide).

Para a obtenção da amostra previamente calculada de 68 pacientes, foram envolvidos 72 pacientes no estudo, sendo quatro deles excluídos. Um paciente apresentou cefaléia após uso do flavonoide e suspendeu a medicação por conta própria e outros três pacientes não preencheram adequadamente os questionários. Sendo assim, outros 4 pacientes foram recrutados, para que se alcançasse o número mínimo necessário, em cada grupo.

Os flavonoides foram gentilmente cedidos pela indústria farmacêutica (Nycomed-Takeda), sem quaisquer custos ou exigências legais e/ou publicitárias, sendo compostos de cumarina (15mg) e troxerrutina (90mg). O metronidazol (400mg) foi adquirido pela Clínica de Coloproctologia do Hospital Felício Rocho e os placebos foram confeccionados pela Escola de Farmácia da UFMG, respeitando as características físicas e o aspecto final das medicações de teste, sendo idênticas às mesmas. A composição dos placebos foi amido de milho.

As medicações utilizadas no estudo foram embaladas em envelopes idênticos, rotulados da mesma forma, apenas com a indicação do respectivo grupo (GP, GPM, GPF, GMF). Assim, mesmo que se tratasse de placebo, o envelope estava rotulado com o nome da própria medicação, bem como com a mesma posologia, para que o paciente não soubesse, obviamente, que estava tomando o placebo. As etiquetas que foram utilizadas nas embalagens de cada grupo podem ser vistas no Apêndice B.

### **3.3. Condução dos casos**

Após estabelecida a indicação cirúrgica, foi oferecida a possibilidade de participar do estudo aos pacientes portadores de hemorróidas graus III e IV. Foram discutidos, de forma sucinta, os benefícios prováveis da utilização das medicações na redução dos sintomas pós-operatórios, bem como possíveis efeitos colaterais. Os pacientes foram convidados a refletir sobre a proposição e avisados de que seriam abordados novamente no momento da admissão no bloco cirúrgico e questionados com relação à sua decisão de participar ou não do estudo.

Ao chegarem ao bloco cirúrgico do Hospital Felício Rocho, os pacientes foram recebidos por uma técnica de enfermagem e encaminhados ao vestiário, após confirmação do período de jejum. Nesse momento, foram interpelados por um dos membros da equipe sobre a sua participação no estudo. Aqueles que aceitaram participar, assinaram o TCLE e foram alocados, por meio de sorteio simples, sem reposição, em um dos quatro grupos do estudo.

Na sala cirúrgica, cada paciente foi recebido pelo anestesiológico, apresentando a sua avaliação pré-anestésica. Foi estabelecida uma via de infusão venosa, com administração de cloreto de sódio a 0,9% (frasco de 500ml), com solução de 40ml de glicose a 50%. A posição adotada foi a de litotomia. A sedação venosa foi realizada com uso de midazolam (3 a 5mg) + Fentanil (100 a 250mg) + Cetoprofeno (100mg) + Buscopam composto, associado ao uso de Propofol, com *bolus* na indução de 10mg/kg e dose de manutenção de 25 a 60 ml/h contínuo, conforme a necessidade de cada caso, com monitorização cardiorrespiratória. Todos os pacientes foram submetidos à anestesia por bloqueio de campo perianal e infiltração submucosa nos quatro quadrantes com solução de 20 ml de lidocaína a 2% com adrenalina (1:200.000) associada a 20 ml de bupivacaína a 0,5% (Figura 2).

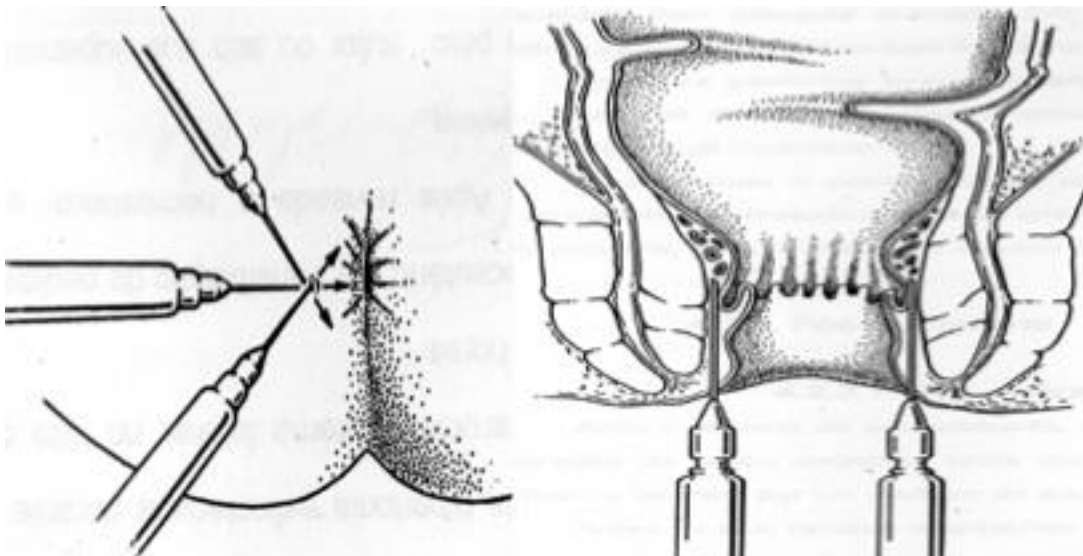


Figura 2 - Anestesia por bloqueio de campo perianal e infiltração submucosa

Fonte: Adaptado de Goffi (2001).

A técnica cirúrgica empregada foi a hemorroidectomia aberta a Milligan-Morgan, que consiste na excisão do componente hemorroidário externo e interno, com preservação de pontes cutâneo-mucosas entre as feridas resultantes, que são deixadas abertas para cicatrizar por segunda intenção (MILLIGAN *et al.*, 1937) (Figura 3).

Foram ressecados pelo menos os três mamilos principais (lateral esquerdo, anterior direito e posterior direito) em todos os casos. Naqueles pacientes com mamilos acessórios, optou-se por dissecação dos mesmos sob as pontes cutâneo-mucosas já existentes, a fim de não comprometer a sua integridade. A hemostasia foi realizada com eletrocautério e a transfixação do pedículo hemorroidário com fio catgut cromado 2-0. Após a revisão da hemostasia foi realizado curativo com creme de Sulfadiazina de Prata 1% + Nitrato de Cério 0,4%, mantido apenas até o domicílio do paciente. Não foi utilizado nenhum creme ou curativo especial em nível domiciliar. Os pacientes eram orientados a usarem apenas um pequeno absorvente higiênico aderido à roupa íntima que deveria ser trocado com frequência.

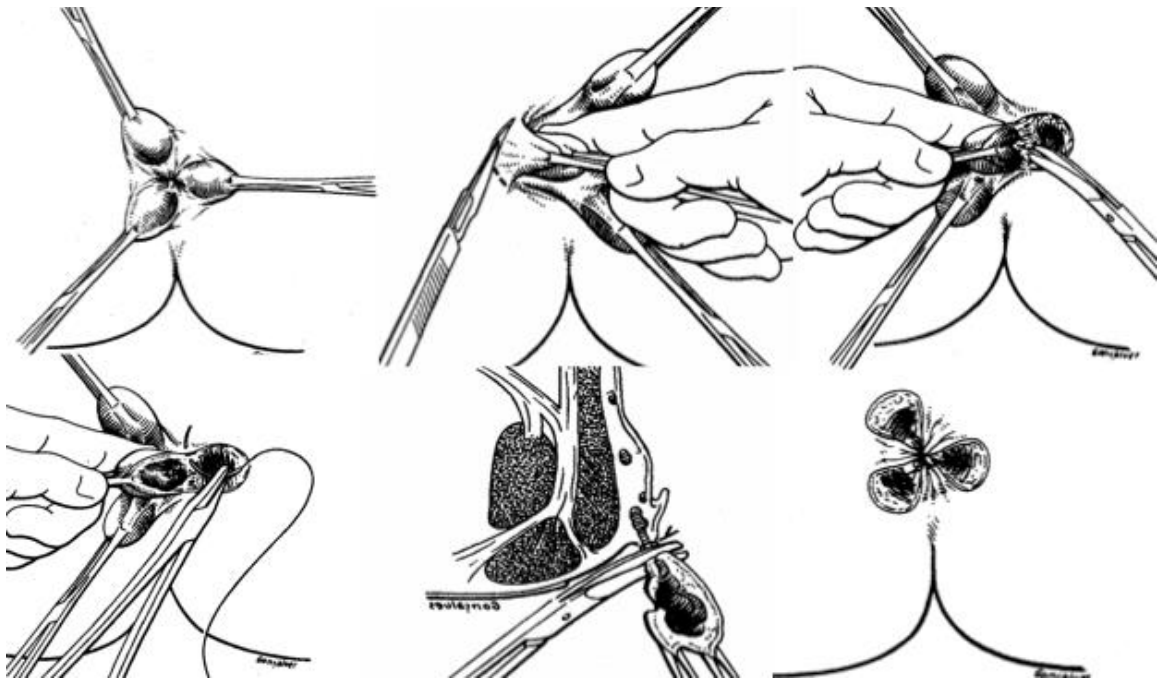


Figura 3 - Hemorroidectomia a Milligan-Morgan

Fonte: Adaptado de Goffi (2001).

Em seguida, o paciente foi encaminhado para a sala de recuperação pós-anestésica, onde permanecia por um período de 60 minutos, em média. Quando completamente consciente, o paciente era conduzido à unidade de internação ou de hospital-dia, onde já tinha a dieta oral liberada e recebia prescrição padronizada de analgesia e cuidados, conforme modelo a seguir:

**PRESCRIÇÃO PADRÃO POI HEMORROIDECTOMIA**

- 1- Dieta oral livre
- 2- Dados vitais de 4/4h
- 3- Plasil 01 amp EV de 8/8h, se náuseas ou vômitos
- 4- Dipirona 01 amp EV de 4/4h
- 5- Cetoprofeno 100mg EV de 12/12h
- 6- Paracetamol 750mg VO de 8/8h
- 7- Morfina 1mg/ml + ABD (9ml) : Fazer 3ml EV lento, até 6/6h, ACM
- 8- Catéter salinizado - contínuo
- 9- Comunicar anormalidade

Figura 4 - Prescrição padronizada no POI das hemorroidectomias

Após observação média de 6 a 8 horas na unidade de internação, a via de infusão venosa era retirada. Para receber alta hospitalar, o paciente, necessariamente, já deveria ter apresentado micção espontânea, além de não apresentar dor que necessitasse de analgesia parenteral e ausência de sangramento da ferida operatória. Deveria também ter capacidade de ingesta oral de líquidos e alimentos sólidos.

Imediatamente antes da alta, os pacientes recebiam as medicações acondicionadas em embalagens absolutamente idênticas, rotuladas com as etiquetas mostradas no apêndice B, de acordo com o grupo sorteado (Figura 5). Foram, na sequência, instruídos a iniciar a medicação tão logo chegassem ao seu domicílio, conforme prescrição indicada na etiqueta, devendo-se usar o flavonoide 01cp de 12/12h por 30 dias e o metronidazol 01 cp de 8/8h por 7 dias.



Figura 5 - Embalagens para dispensação das medicações para os pacientes

Além disso, os pacientes recebiam uma prescrição padronizada de analgésicos de uso domiciliar, sendo fixos nos sete primeiros dias os analgésicos comuns e o antiinflamatório não hormonal, não esteroideal (Figura 6). Tal padronização da analgesia, deixou a variável dor mais susceptível apenas ao efeito das medicações em análise, num esforço de se minimizar um possível viés de aferição.

Foram orientados quanto às medidas higiene-dietéticas, devendo-se evitar uso de papel higiênico, adotar dieta rica em fibras e ingestão hídrica mínima de dois litros de água por dia.

Prescrição Padronizada de uso Domiciliar	
Uso Oral	
1- Buscopam composto _____	21cp
01 cp de 8/8h por 7 dias.	
2- Nimesulida 100mg _____	14cp
01 cp de 12/12h por 7 dias.	

Figura 6- Analgesia padronizada de uso domiciliar

Além dos medicamentos, os pacientes receberam uma pasta com os questionários para preenchimento e apresentação em cada um dos retornos programados. Tais questionários contemplavam perguntas sobre a presença e intensidade de dor, sangramento, edema, prurido e tenesmo, incluindo escala visual e numérica da intensidade da dor (APÊNDICE B). Foi explicado aos pacientes o significado dos termos técnicos atribuídos aos sinais e sintomas acima, especialmente quando esses termos não faziam parte da sua linguagem cotidiana. Ou seja, o edema foi “traduzido” para os pacientes como “inchaço”; o prurido como “coceira” e o tenesmo como “vontade de evacuar, intensa, porém sem êxito”.

Os pacientes foram incluídos em protocolos individuais, onde foram anotadas as observações referentes aos seguintes períodos: (i) do pós-operatório imediato (do momento da alta hospitalar) até 7º; (ii) do 8º ao 14º; e (iii) do 15º ao 30º dias de pós-operatório. Esses protocolos consistiam de questionários padronizados para observação da sintomatologia pós-operatória e serviram de base para a criação do banco de dados, que foi processado e analisado estatisticamente.

As anotações feitas em cada folha do questionário eram relativas a um determinado período e não especificamente ao dia. Ou seja, as anotações realizadas na folha 7º DPO, eram relativas ao período da alta hospitalar até o 7º DPO; aquelas feitas na folha do 14º DPO, eram relativas ao período do 8º ao 14º DPO, bem como as anotações do 30º DPO referiam-se ao período do 15º ao 30º DPO. Assim, a intensidade de dor anotada no 7º DPO correspondia à média da intensidade da mesma durante esse período pós-operatório até o 7ºDPO e assim por diante.

Com relação ao sintoma edema, dada a sua subjetividade e a não existência de escalas numéricas e/ou visuais que o possam quantificar melhor, optou-se por sua avaliação, exclusivamente de acordo com a observação do coloproctologista que havia operado o paciente, a cada consulta do retorno, mesmo que essa observação divergisse daquela assinalada pelo paciente.

Quanto às possíveis intercorrências e complicações, os pacientes foram orientados em que condições deveriam entrar em contato telefônico com a pesquisadora principal e/ou com o plantão da equipe de coloproctologia do Hospital Felício Rocho. Em casos de comparecimento no hospital, deveriam trazer o questionário de pesquisa (APÊNDICE B), onde seriam anotadas as intercorrências pelo cirurgião de plantão responsável pelo atendimento do paciente.

Em caso de contato telefônico, o plantonista ou a própria pesquisadora principal, deveriam orientar o paciente a preencher em seu questionário o dia de pós-operatório em que

ocorreu o contato, o motivo e a conduta adotada. Não houve, entretanto, qualquer contato pelo telefone.

Foram programados retornos para avaliação pós-operatória no 7º, 14º e 30º dias após a hemorroidectomia. Em cada consulta de retorno, foram avaliados os questionários referentes ao período de observação em que o paciente se encontrava. Os pacientes foram questionados sobre os sintomas de dor, sangramento, edema, prurido e tenesmo, verificando-se as anotações do questionário, incluindo as escalas visual e numérica de intensidade da dor (APÊNDICE C).

No retorno do 30º dia pós-operatório, os questionários foram recolhidos e encaminhados para a pesquisadora principal.

O presente estudo foi registrado no SISNEP (nº documento CAAE-0035.0.240.000-11, APÊNDICE D), tendo sido aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do Hospital Felício Rocho (protocolo nº393/11, APÊNDICE D).

### **3.4. Análise Estatística**

O número de pacientes que constituiu a amostra final (68) foi definido estatisticamente, por meio do programa PS-power versão 3, baseando-se nas comparações de médias, utilizando-se o teste T-Student (APÊNDICE E). Os dados utilizados para a estimativa do tamanho da amostra foram obtidos do artigo de La Torre e Nicolai (2004).

A análise estatística (APÊNDICE E) dos dados obtidos neste estudo foi realizada utilizando-se o programa SPSS, versão 20.0. (IBM® SPSS® Statistics version 20.0, outubro/2012). Para variáveis quantitativas, foram realizados os testes de Kruskal-Wallis - para as comparações entre os grupos - e o teste de Wilcoxon para as comparações entre os tempos, uma vez que tais variáveis não tiveram distribuição normal. Após aplicação do teste de Kruskal-Wallis, quando o valor  $p \leq 0,05$ , aplicou-se o teste de Mann-Whitney para comparação dos grupos 2 a 2.

Para as variáveis qualitativas, dependendo da distribuição do valor esperado para cada caso, foram utilizados os testes Qui-quadrado de Pearson assintótico ou exato para a comparação entre grupos, tanto no geral, quanto quando comparados dois a dois. Nesses casos, quando  $p \leq 0,05$ , foi feita análise do resíduo, tendo sido tomados intervalos onde a diferença foi significativa, ou seja, valores  $\leq -1,96$  ou  $\geq +1,96$ . Para a evolução temporal das variáveis categóricas, foi utilizado o teste Mc Nemar.

Todas as análises foram efetuadas levando-se em consideração um grau de significância de 5%.



As médias gerais dos sinais e sintomas entre os grupos foram também calculadas a posteriori e comparadas entre os grupos, através do ANOVA para as variáveis quantitativas e do teste qui-quadrado de Pearson exato para as variáveis qualitativas. Quando a diferença foi significativa ( $p \leq 0,05$ ), no caso das variáveis quantitativas, foi aplicado o teste de comparação múltipla LSD (*least significant difference*).

Como a amostra em cada grupo foi numericamente pequena, optou-se por realizar o cálculo do poder dos testes, utilizando o software G\*Power 3.1.9.2. (APÊNDICE F).

#### 4. RESULTADOS

Participaram deste estudo 68 pacientes, dos quais 44 (64,7%) foram do sexo feminino (Figura 7).

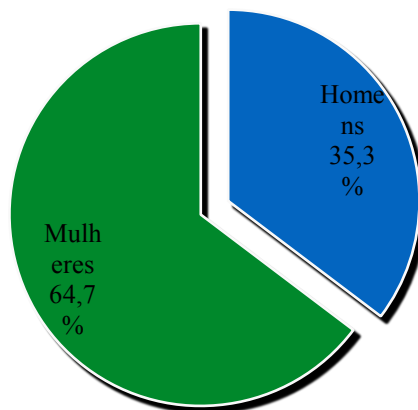


Figura 7 - Composição da amostra por gênero

Para a análise do gênero e das idades da amostra, foi optado por escolher as medianas, uma vez que não houve distribuição normal das mesmas. A tabela 2 abaixo, mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, no que se refere à idade ( $p=0,441$ ) e ao gênero ( $p=0,916$ )

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes submetidos à hemorroidectomia, por grupos, de acordo com a idade e o gênero (n=17 em cada grupo)

Variáveis	GP	GPM	GPF	GMF	p
Idade Mediana (Q1;Q3)	52,00 (43,00 ; 60,50)	42,00 (37,00 ; 56,50)	52,00 (41,00 ; 54,50)	41,00 (33,00 ; 59,50)	0,441 <sup>2</sup>
Gênero Feminino Masculino	10 (58,8%) 7 (41,2%)	11 (64,7%) 6 (35,3%)	11 (64,7%) 6 (35,3%)	12 (70,6%) 5 (29,4%)	0,916 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico; <sup>2</sup> Teste Kruskal Wallis

Quanto ao sintoma dor, pode-se observar que houve diferença significativa entre os grupos, em todos os momentos (Tabela 3). Sendo assim, na comparação dos grupos dois a dois, verificou-se que no 7ºDPO houve diferença significativa entre o grupo duplo-placebo (GP) e os que utilizaram o flavonoide (GPF e GFM), bem como entre esses últimos e o grupo que utilizou o metronidazol isoladamente (GPM), sendo sempre menores as intensidades da dor quando o flavonoide esteve presente. Houve ainda diferença significativa entre os grupos que utilizavam flavonoide, ou seja, entre o GPF e GMF, sendo menor a intensidade da dor neste último, ou seja, na associação com o metronidazol (Tabela 4).

Tabela 3 - Distribuição da intensidade de dor pós-operatório, de acordo com os grupos e com o período pós-operatório e a evolução temporal da dor no pós-operatório (n = 17 em cada grupo)

<b>Dor</b>	<b>GP Mediana (Q1 ; Q3)</b>	<b>GPM Mediana (Q1 ; Q3)</b>	<b>GPF Mediana (Q1 ; Q3)</b>	<b>GMF Mediana (Q1 ; Q3)</b>	<b>Valor-p</b>
7º DPO	7,0 (5,0 ; 9,5)	8,0 (7,0 ; 9,5)	4,0 (3,0 ; 4,5)	3,0 (1,5 ; 3,5)	<0,0001 <sup>1</sup>
14º DPO	3,0 (2,5 ; 5,0)	3,0 (2,5 ; 4,0)	1,0 (1,0 ; 3,0)	1,0 (0,0 ; 1,0)	<0,0001 <sup>1</sup>
30º DPO	1,0 (0,0 ; 2,5)	1,0 (1,0 ; 1,5)	0,0 (0,0 ; 1,0)	1,0 (0,0 ; 1,0)	<0,0001 <sup>1</sup>
7º DPO x 14º DPO	<0,0001 <sup>2</sup>	<0,0001 <sup>2</sup>	0,001 <sup>2</sup>	<0,0001 <sup>2</sup>	
14º DPO x 30º DPO	<0,0001 <sup>2</sup>	<0,0001 <sup>2</sup>	0,001 <sup>2</sup>	0,002 <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> Kruskal Wallis; <sup>2</sup> Teste Wilcoxon (valor-p).

Tabela 4 - Comparação da ocorrência de dor pós-operatório entre os grupos dois a dois, em cada período pós-operatório (n = 17 em cada grupo)

Tempo	Comparações	valor-p
DOR 7DPO	GPxGPM	0,173
	GPXGPF	0,001
	GPXGMF	<0,0001
	GPMXGPF	<0,0001
	GPMXGMF	<0,0001
	GPFXGMF	0,021
DOR 14DPO	GPxGPM	0,557
	GPXGPF	0,003
	GPXGMF	<0,0001
	GPMXGPF	0,002
	GPMXGMF	<0,0001
	GPFXGMF	0,007
DOR 30DPO	GPxGPM	0,719
	GPXGPF	0,106
	GPXGMF	0,005
	GPMXGPF	0,032
	GPMXGMF	<0,0001
	GPFXGMF	0,110

Teste de Mann-Whitney.

No 14° DPO, as mesmas diferenças observadas no 7° DPO se mantiveram. Já no 30° DPO, a diferença ocorreu entre o grupo que utilizou os dois medicamentos em conjunto, ou seja, GMF, sendo menor a intensidade da dor neste grupo, quando comparado com o grupo duplo-placebo (GP) e o grupo que utilizou metronidazol isoladamente (GPM). Também, naquele grupo que utilizou o flavonoide isoladamente (GPF), a intensidade de dor foi menor do que a encontrada no grupo do metronidazol isolado (GPM). Entretanto, nesse período não

houve diferença significativa entre os grupos que utilizaram o flavonoide (GPF e GMF) (Tabela 4).

Quando considerada a evolução temporal pós-operatória, pelo teste de Wilcoxon, observou-se também diferença significativa entre a intensidade da dor entre o 7º DPO e o 14º DPO e entre o 14º DPO e o 30º DPO nos quatro grupos (Tabela 3).

A média geral da dor foi  $3,00 \pm 1,53$ , de acordo com a escala de intensidade de dor utilizada nos questionários. As médias de dor nos grupos que utilizaram o flavonoide (GPF e GMF) foram inferiores à média geral, indicando menor intensidade desse sintoma nesses grupos (Figura 8)

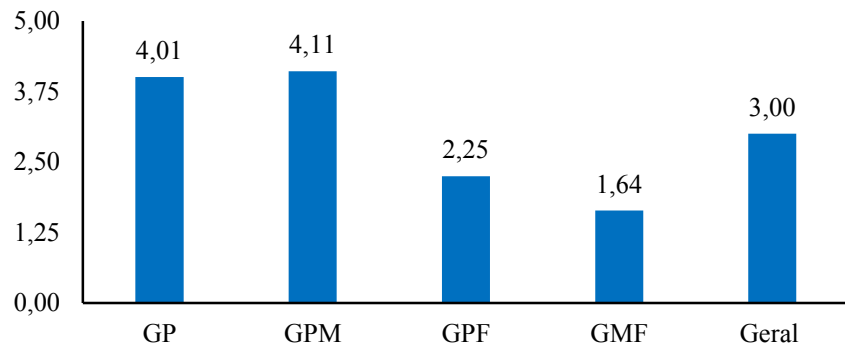


Figura 8 - Média de dor nos grupos do estudo e média geral da dor entre os grupos

Legenda:  $p < 0,0001$ ; GP: Grupo duplo placebo, GPM: Grupo placebo + metronidazol; GPF: grupo placebo+flavonoide; GMF: grupo metronidazol+ flavonoide.

No presente estudo, na comparação das médias gerais dos sinais e sintomas, não foram observadas diferenças significativas, exceto no que diz respeito à dor. Deste modo, tomou-se tal sintoma e aplicou-se o teste de comparação múltipla LSD, para análise mais consistente dos dados. Pelo que percebeu-se, as intensidades da dor foram realmente menores nos grupos que utilizaram os flavonoides (GPF e GMF), quando comparados par a par, com os grupos GP e GPM, corroborando com aquilo já descrito na literatura (LA TORRE; NICOLAI, 2004).

Quanto ao sangramento, os resultados podem ser visualizados na Tabela 5. Houve diferença significativa entre os quatro grupos apenas no 30º DPO. Sendo assim, foi feita a análise estatística do resíduo, que encontrou a maior diferença no GP e a menor diferença no GPM. Comparando os grupos dois a dois, encontrou-se exatamente o mesmo resultado, ou seja, observou-se diferença significativa apenas no 30ºDPO, entre o grupo duplo-placebo

(GP) e aquele que utilizou o metronidazol isoladamente (GPM), com valor-p 0,018 — Tabela 6.

Na comparação da evolução temporal, houve diferença significativa no período entre o 7º e o 14º DPO nos grupos GPF (p=0,031) e GMF (p=0,016), que utilizaram o flavonoide isoladamente e em conjunto com o metronidazol, respectivamente, sendo menor o sangramento no último grupo.

Tabela 5- Distribuição da ocorrência de sangramento pós-operatório, de acordo com os grupos e com o período pós-operatório e a evolução temporal do sangramento no pós-operatório (n = 17 em cada grupo)

<b>Sangramento</b>	<b>GP n(%)</b>	<b>GPM n(%)</b>	<b>GPF n(%)</b>	<b>GMF n(%)</b>	<b>Valor-p</b>
7º DPO	15 (88,2)	13 (76,5)	11(64,7)	13 (76,5)	0,499 <sup>1</sup>
14º DPO	10 (58,8)	8 (47,1)	6 (35,3)	7 (41,2)	0,557 <sup>2</sup>
30º DPO	6 (35,3)**	0 (0,0)*	2 (11,8)	3 (17,6)	0,046 <sup>1</sup>
14º DPO x 7º DPO	0,070 <sup>3</sup>	-	0,031 <sup>3</sup>	0,016 <sup>3</sup>	
14º DPO x 30º DPO	0,109 <sup>3</sup>	-	0,063 <sup>3</sup>	0,094 <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico; <sup>2</sup> Teste Qui-quadrado de Pearson exato; \*resíduo  $\leq -1,96$ ; \*\* resíduo  $\geq +1,96$ ; <sup>3</sup> Teste Mc Nemar (valor p).

Tabela 6 - Comparação da ocorrência de sangramento pós-operatório entre os grupos, dois a dois, de acordo com o momento pós-operatório (n = 17 em cada grupo)

Tempo	Comparações	valor-p
Sangramento 7°DPO	GPxGPM	0,656
	GPXGPF	0.225
	GPXGMF	0.656
	GPMXGPF	0,708
	GPMXGMF	1.000
	GPFXGMF	1.000
Sangramento 14°DPO	GPxGPM	0.732
	GPXGPF	0.303
	GPXGMF	0.494
	GPMXGPF	0.728
	GPMXGMF	1.000
	GPFXGMF	1.000
Sangramento 30°DPO	GPxGPM	0.018
	GPXGPF	0.225
	GPXGMF	0.438
	GPMXGPF	0.438
	GPMXGMF	0.227
	GPFXGMF	1.000

A média geral da presença de sangramento foi de cerca de 91,2%, não tendo havido diferença significativa entre as médias gerais dos grupos (Tabela 13).

Os resultados relativos ao edema estão relacionados na Tabela 7, não tendo havido diferença significativa entre os grupos com relação a este sinal em todos os momentos pós-operatórios, mesmo quando comparados dois a dois (Tabela 8).

Porém, analisando a evolução temporal desse sinal, houve diferença significativa entre a ocorrência de edema entre o 7° e o 14° DPOs nos grupos GPF ( $p=0,031$ ) e GMF ( $p=0,008$ ), sendo menor o edema neste último. Do 14° ao 30°DPOs, também houve diferença significativa nos grupos GP ( $p=0,001$ ), GPM ( $p=0,031$ ) e GMF ( $p=0,031$ ), com diminuição progressiva do edema.

A média geral da ocorrência de edema foi de 94,1%, e não houve diferença significativa entre as médias gerais dos grupos (Tabela 13).

Tabela 7 - Distribuição da ocorrência de edema pós-operatório, de acordo com os grupos e com o período pós-operatório e a evolução temporal do edema no pós-operatório (n = 17 em cada grupo)

Variáveis	GP n (%)	GPM n(%)	GPF n(%)	GMF n(%)	Valor-p
Edema 7 DPO	16 (94,1)	13 (76,5)	14 (82,4)	16 (94,1)	0,419 <sup>1</sup>
Edema 14 DPO	14 (82,4)	9 (52,9)	9 (52,9)	9 (52,9)	0,203 <sup>2</sup>
Edema 30 DPO	4 (23,5)	4 (23,5)	5 (29,4)	4 (23,5)	1,000 <sup>1</sup>
Edema14 DPO x 7 DPO	0,250 <sup>3</sup>	0,094 <sup>3</sup>	0,031 <sup>3</sup>	0,008 <sup>3</sup>	
Edema 14 DPO x 30 DPO	0,001 <sup>3</sup>	0,031 <sup>3</sup>	0,063 <sup>3</sup>	0,031 <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico; <sup>2</sup> Teste Qui-quadrado de Pearson exato; <sup>3</sup> Teste Mc Nemar (valo-p).

Tabela 8 - Comparação da ocorrência de edema pós-operatório entre os grupos, dois a dois, de acordo com o momento pós-operatório (n = 17 em cada grupo)

Tempo	Comparações	valor-p
EDEMA 7°DPO	GPxGPM	0,335
	GPXGPF	0,601
	GPXGMF	1,000
	GPMXGPF	1,000
	GPMXGMF	0,335
	GPFXGMF	0,601
EDEMA 14°DPO	GPxGPM	0,141
	GPXGPF	0,141
	GPXGMF	0,141
	GPMXGPF	1,000
	GPMXGMF	1,000
	GPFXGMF	1,000
EDEMA 30°DPO	GPxGPM	1,000
	GPXGPF	1,000
	GPXGMF	1,000



GPMXGPF	1,000
GPMXGMF	1,000
GPFXGMF	1,000

Quanto ao prurido, também não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 9), incluindo a comparação dois a dois (Tabela 10). Com relação à comparação da evolução temporal, esse sintoma pareceu ter sido maior do 14º ao 30º DPO no grupo que utilizou o metronidazol isoladamente (GPM -  $p=0,031$ ) (Tabela 9).

Não houve diferença significativa entre as médias gerais dos grupos, sendo a média geral do prurido de 82,4% (Tabela 13).

Tabela 9 - Distribuição da ocorrência do prurido, de acordo com os grupos e com o período pós-operatório e a evolução temporal do prurido no pós-operatório (n = 17 em cada grupo)

Variáveis	GP n(%)	GPM n(%)	GPF n(%)	GMF n(%)	Valor-p
Prurido 7 DPO	3 (17,6)	7 (41,2)	4 (23,5)	7 (41,2)	0,319 <sup>2</sup>
Prurido 14 DPO	7 (41,2)	10 (58,8)	8 (47,1)	8 (47,1)	0,773 <sup>1</sup>
Prurido 30 DPO	12 (70,6)	15 (88,2)	10 (58,8)	10 (58,8)	0,202 <sup>2</sup>
Prurido 14 DPO x 7 DPO	0,063 <sup>3</sup>	0,125 <sup>3</sup>	0,063 <sup>3</sup>	0,375 <sup>3</sup>	
Prurido 14 DPO x 30 DPO	0,070 <sup>3</sup>	0,031 <sup>3</sup>	0,250 <sup>3</sup>	0,234 <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico; <sup>2</sup> Teste Qui-quadrado de Pearson exato; <sup>3</sup> Teste Mc Nemar (valor-p)

Tabela 10 - Comparação da ocorrência do prurido entre os grupos, dois a dois, de acordo com o momento pós-operatório (n = 17 em cada grupo)

Tempo	Comparações	valor-p
PRURIDO 7ºDPO	GPxGPM	0,259
	GPXGPF	1,000
	GPXGMF	0,259
	GPMXGPF	0,465
	GPMXGMF	1,000
	GPFXGMF	0,465
PRURIDO 14ºDPO	GPxGPM	0,494
	GPXGPF	1,000
	GPXGMF	1,000
	GPMXGPF	0,732
	GPMXGMF	0,732
	GPFXGMF	1,000
PRURIDO 30ºDPO	GPxGPM	0,398
	GPXGPF	0,721
	GPXGMF	0,721
	GPMXGPF	0,118
	GPMXGMF	0,118
	GPFXGMF	1,000

Na análise do tenesmo, houve diferença significativa entre os grupos no 14º DPO. Analisando estatisticamente o resíduo nesse período, verifica-se maior percentual no GP e menor no GMF. Ao comparar os grupos dois a dois, observa-se exatamente a mesma diferença - também no 14º DPO, entre os grupos duplo-placebo (GP) e o grupo que utilizou as duas medicações (GMF), sendo menor neste último (Tabelas 11 e 12).

Analisando a evolução temporal, nos grupos que utilizaram o metronidazol (GPM e GMF), o tenesmo foi progressivamente menor entre o 7º e 14º DPO. Ainda, entre os 14º e

30° DPO , o tenesmo foi menor nos grupos duplo-placebo (GP) e naquele que utilizou apenas flavonoide (GPF) - (Tabela 11).

A média geral do tenesmo foi de 95,6% dos casos, não havendo diferença significativa entre as médias gerais dos grupos (Tabela 13).

Tabela 11 - Distribuição da ocorrência do tenesmo, de acordo com os grupos e com o período pós-operatório e a evolução temporal do tenesmo no pós-operatório (n = 17 em cada grupo)

Variáveis	GP n(%)	GPM n(%)	GPF n(%)	GMF n(%)	Valor-p
Tenesmo 7 DPO	16 (94,1)	16 (94,1)	11 (64,7)	13 (76,5)	0,078 <sup>2</sup>
Tenesmo 14 DPO	14 (82,4)**	10 (58,8)	12 (70,6)	6 (35,3)*	0,033 <sup>1</sup>
Tenesmo 30 DPO	3 (17,6)	8 (47,1)	5 (29,4)	7 (41,2)	0,275 <sup>1</sup>
Tenesmo 14 DPO x 7 DPO	0,250 <sup>3</sup>	0,016 <sup>3</sup>	0,312 <sup>3</sup>	0,008 <sup>3</sup>	
Tenesmo 14 DPO x 30 DPO	<0,0001 <sup>3</sup>	0,250 <sup>3</sup>	0,018 <sup>3</sup>	0,226 <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico; <sup>2</sup> Teste Qui-quadrado de Pearson exato; \*resíduo ≤-1,96; \*\* residuo ≥ +1,96 <sup>3</sup> Teste Mc Nemar (valor-p)

Tabela 12 - Comparação da ocorrência do tenesmo entre os grupos, dois a dois, de acordo com o período pós-operatório (n = 17 em cada grupo)

Tempo	Comparações	valor-p
TENESMO 7°DPO	GPxGPM	1,000
	GPXGPF	0,085
	GPXGMF	0,335
	GPMXGPF	0,085
	GPMXGMF	0,335
	GPFXGMF	0,708
TENESMO 14°DPO	GPxGPM	0,259
	GPXGPF	0,688
	GPXGMF	0,013
	GPMXGPF	0,721
	GPMXGMF	0,303
	GPFXGMF	0,084

TENESMO 30°DPO	GPxGPM	0,141
	GPXGPF	0,688
	GPXGMF	0,259
	GPMXGPF	0,481
	GPMXGMF	1,000
	GPFXGMF	0,721

Os resultados das comparações das médias gerais de dor e da ocorrência dos sinais e sintomas entre os grupos estão resumidos na Tabela 13, sendo que somente a variável dor mostrou diferença significativa.

Tabela 13 - Resultados da comparação das médias gerais da dor e da ocorrência dos sinais e sintomas pós-operatórios entre os grupos

Variáveis	GP	GPM	GPF	GMF	Geral	Valor-p
Média de DOR	4,01±1,61	4,11±1,02	2,25±0,81	1,64±0,74	3,00±1,53	<0,0001 <sup>1</sup>
Sangramento geral	17 (100,0)	17 (100,0)	14 (82,4)	14 (82,4)	62 (91,2)	0,148 <sup>2</sup>
Edema geral	16 (94,1)	17 (100,0)	15 (88,2)	16 (94,1)	64 (94,1)	0,897 <sup>2</sup>
Prurido geral	14 (82,4)	15 (88,2)	12 (70,6)	15 (88,2)	56 (82,4)	0,638 <sup>2</sup>
Tenesmo geral	17 (100,0)	16 (94,1)	15 (88,2)	17 (100,0)	65 (95,6)	0,608 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ANOVA; <sup>2</sup> Teste qui-quadrado de Pearson exato

Foi realizada a comparação múltipla LSD (*Least Significant Difference*) das médias gerais da dor, que está demonstrada na Tabela 14:

Tabela 14 - Comparação múltipla LSD para as médias gerais da dor entre os grupos, dois a dois (n = 17 em cada grupo)

MÉDIA DE DOR	GPxGPM	0,798
	GPXGPF	<0,0001

GPXGMF	<0,0001
GPMXGPF	<0,0001
GPMXGMF	<0,0001
GPFXGMF	0,110

Os resultados dos cálculos do poder dos testes para comparação dos sintomas/sinais entre os grupos estão representados nas tabelas do APÊNDICE E.

Não houveram intercorrências ou efeitos colaterais importantes com o uso do metronidazol e/ou do flavonoide.

## 5. DISCUSSÃO

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, no que diz respeito ao gênero. O mesmo ocorreu quanto à idade, estando a mediana das idades de acordo com a maioria dos trabalhos publicados na literatura (BENNETT; FRIEDMAN; GOLIGHER, 1963; JOHANSON; SONNENBERG, 1990; LACERDA-FILHO; CUNHA-MELO, 1997).

No presente trabalho, observou-se que os grupos que utilizaram o flavonoide apresentaram médias de dor sempre inferiores à média geral, mesmo quando comparados os grupos dois a dois.

A média geral da dor neste estudo foi de 3,0 +1,53, semelhante ao 3,48 de escore global encontrado por La Torre e cols, ao comparar a utilização do flavonoide com um grupo controle no pós-operatório de hemorroidectomias a Milligan-Morgan (LA TORRE; NICOLAI, 2004). Porém, estes autores não utilizaram o metronidazol, e nem avaliaram o possível efeito sinérgico do uso combinado com os flavonoides.

De todos os sinais e sintomas analisados, a dor foi o único que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em todos os períodos de tempo analisados. É justamente por isso que o presente estudo alcança tamanha relevância, uma vez que conseguiu controlar este que é o sintoma mais temido após as hemorroidectomias excisionais.

Com o cálculo do poder do teste para comparação da dor entre os grupos, pode-se atribuir credibilidade aos resultados, uma vez que em todos os momentos, o poder do teste foi superior a 90% (APÊNDICE E - Tabela 8)

Até o 14º DPO, os grupos que utilizaram o flavonoide (GPF e GMF) apresentaram menor intensidade de dor, quando comparados aos grupos duplo-placebo (GP) e ao grupo que utilizou metronidazol isoladamente (GPM). Houve, também, em todo esse período, efeito sinérgico com a utilização em conjunto das duas medicações.

A presença desse efeito sinérgico aqui observado tem importância, uma vez que ele esteve presente justamente no período considerado mais doloroso do pós-operatório e, pela pesquisa na literatura, é a primeira vez que se obtém uma comprovação objetiva do benefício da utilização desses dois medicamentos utilizados simultaneamente, no pós-operatório da hemorroidectomia.

Mais tardiamente, a partir do 15º até o 30º DPO, o efeito sinérgico não pôde ser comprovado, não tendo sido significativa a diminuição da intensidade de dor no grupo que utilizou as duas medicações (GMF), quando comparado ao grupo que utilizou apenas

flavonoide (GPF). Nesse mesmo período, a dor foi significativamente menor apenas no grupo que usou as duas medicações, em comparação aos grupos duplo-placebo (GP) e ao grupo do metronidazol isolado (GPM).

Balfour e cols. analisaram o efeito do metronidazol oral pós-hemorroidectomias, porém, a técnica cirúrgica utilizada foi a fechada e só haviam dois grupos: placebo e metronidazol. Segundo esses autores, não houve evidências que pudessem justificar o uso dessa medicação no pós-operatório deste tipo de cirurgia. Por outro lado, foi observado que a seleção criteriosa dos pacientes candidatos à cirurgia, associada ao uso de laxantes e analgésicos não constipantes elevaram o grau de satisfação do paciente em relação ao tratamento cirúrgico (BALFOUR *et al.*, 2002).

Por sua vez, Carapeti e cols comprovaram a redução da dor na primeira semana pós-hemorroidectomia à Milligan-Morgan com o uso do metronidazol oral, bem como a menor necessidade de analgésicos adicionais (CARAPETI *et al.*, 1998). No presente estudo, acompanhando-se a evolução da dor pós-operatória nos grupos, observou-se após o 7º DPO, uma progressiva e efetiva diminuição deste sintoma no 14º e no 30º DPO em todos os grupos, sendo mais pronunciada nos grupos que utilizaram o flavonoide (GPF e GMF). Além disso, as médias das intensidades da dor nos grupos que utilizaram flavonoide (GPF e GMF) foi menor que a média geral dos grupos, sugerindo maior influência positiva dessa medicação no controle da dor, quando comparada ao metronidazol.

Diversas medidas já foram testadas no sentido de diminuir esta que é a mais temida complicação do pós-operatório das hemorroidectomias. Cospite e cols. já haviam comprovado a eficácia do flavonoide na diminuição da duração e da intensidade da dor no tratamento das hemorroidas (COSPITE, 1994). Godeberge e cols. também comprovaram o efeito benéfico do flavonoide no tratamento das hemorroidas, diminuindo a dor (GODEBERGE, 1992). Porém, esses dois últimos estudos não avaliaram o efeito dessa medicação no pós-operatório. Já La Torre e cols (LA TORRE; NICOLAI, 2004) e, mais recentemente, uma revisão sistemática da Cochrane (PERERA *et al.*, 2012), demonstraram a eficácia do uso do metronidazol na diminuição da dor pós-hemorroidectomias, exatamente como observado no presente estudo.

A maior contribuição deste estudo pode estar relacionada com a possibilidade de se realizar a análise dos sinais e sintomas mais prevalentes após as hemorroidectomias, separadamente, comparando-os, de acordo com o tipo de medicamento utilizado e o momento pós-operatório o que, pelo que se conhece, ainda não havia sido relatado na literatura.

Pesquisa recentemente publicada revelou a existência de uma série de cuidados perioperatórios desenvolvidos com o objetivo de minimizar a dor pós-hemorroidectomia (LOHSIRIWAT, 2014), tais como a utilização de analgesia com anti-inflamatório não esteroideal não hormonal (LOHSIRIWAT; LOHSIRIWAT, 2007) e outras, corroboradas por outros autores, como o uso da gabapentina perioperatória (POYLIN *et al.*, 2014), bem como uso de sucralfato tópico (GUPTA *et al.*, 2008), assim como do metronidazol tópico (ALA *et al.*, 2008) e dos venotônicos pós-operatórios (PERERA *et al.*, 2012) são alguns exemplos desses cuidados.

No que diz respeito ao sangramento, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos somente no 30º DPO. Nesse período, comparando os grupos dois a dois, tal diferença ocorreu com o uso do metronidazol, havendo menor sangramento entre o grupo que utilizou esse medicamento isoladamente (GPM) e o duplo-placebo (GP). Esse fato não foi demonstrado, ou mesmo investigado, nos demais estudos disponíveis na literatura que tratam do efeito do metronidazol sobre o pós-operatório das hemorroidectomias. Balfour e cols, por exemplo, tratam apenas do efeito do metronidazol sobre a dor pós-cirúrgica, nada relatando sobre o efeito no sangramento (BALFOUR *et al.*, 2002). Da mesma forma, Carapeti e cols avaliam apenas a influência do metronidazol sobre a redução da dor no pós-operatório das hemorroidectomias (CARAPETI *et al.*, 1998).

Por meio do cálculo do poder do teste para o sangramento, pode-se admitir que os resultados sejam fidedignos, uma vez que no 30º DPO o poder do mesmo foi superior a 90% (APÊNDICE E- Tabela 9).

Por outro lado, o flavonoide diminuiu o sangramento entre a primeira e a segunda semana pós-operatórias quando analisamos a evolução temporal, já que, entre os 7º e 14º DPO, este sinal foi significativamente menor nos grupos que fizeram uso desta medicação (GPF e GMF), sendo ainda menor neste último grupo, sugerindo efeito sinérgico destas duas medicações. Do 15º DPO até o 30º DPO, o uso do flavonoide e/ou metronidazol não promoveu diferença significativa com relação ao sangramento.

Mistra e cols. comprovaram eficácia do flavonoide no controle do sangramento nas crises hemorroidárias (MISTRA; PARSHAD, 2000), bem como Ho e cols demonstraram eficácia desses medicamentos no controle do sangramento, igualando o seu efeito à ligadura elástica (HO; TAN; SEOW-CHOEN, 2000). La Torre e cols evidenciaram a eficácia dos flavonoide na diminuição do sangramento no pós-operatórios das hemorroidectomias (LA TORRE; NICOLAI, 2004) mas, diferentemente, não contemplaram o efeito adicional do metronidazol sobre esse sinal.



Quanto ao edema, não houve diferença entre os grupos. Talvez o fato de não haver escala visual para a avaliação deste tipo de sintoma, de maneira a minimizar a subjetividade de quem avalia o “grau” de edema, tenha contribuído para este resultado. Na literatura não foi encontrada nenhuma publicação comprovando o efeito de quaisquer das medicações testadas neste estudo, sobre o edema. Contudo, La Torre e cols sugeriram que o flavonoide teria efeito protetor “anti-edema”, devido à sua ação contra a fragilidade capilar (LA TORRE; NICOLAI, 2004).

Entretanto, analisando a evolução temporal pós-operatória, no período entre o 7º e o 14º DPO, o edema foi progressivamente menor nos grupos GPF, que utilizou o flavonoide isolado e GMF, que utilizou flavonoide associado ao metronidazol. Porém, também nesse período, o poder do teste calculado foi menor do que 80% (APÊNDICE E - Tabela 10).

A partir do 14º DPO, foi obtida diferença significativa no grupo que utilizou o metronidazol isolado (GPM), mas pode-se notar diminuição estatisticamente significativa do edema nos demais grupos, fato que sugere que, a partir daí, outros fatores, como a própria evolução temporal e o próprio processo de cicatrização tenham sido mais importantes, já que também no grupo duplo-placebo também observou-se essa diminuição.

Com relação ao prurido, não houve diferença significativa entre os grupos, não se podendo reproduzir o estudo de La Torre e cols, que identificou uma diminuição do prurido no grupo que utilizou o flavonoide, nos primeiros dias de pós-operatório (LA TORRE; NICOLAI, 2004). Além disso, o cálculo do poder do teste não ultrapassou 80% nos momentos analisados neste estudo (APÊNDICE E - Tabela 11). Na evolução temporal do pós-operatório, entre o 14º e o 30º DPO, houve aumento significativo do prurido no grupo que usou o metronidazol isoladamente (GPM), o que sugere que talvez essa medicação tenha tido algum efeito local que justifique maior intensidade deste sintoma. Tal sintoma não foi testado nos estudos que avaliam o metronidazol no período pós-hemorroidectomia (BALFOUR *et al.*, 2002; CARAPETI *et al.*, 1998).

Ao analisar o tenesmo, pode-se observar que houve diferença entre os grupos no 14º DPO, com menor intensidade naqueles que usaram o metronidazol associado ao flavonoide (GMF). Apesar disso, o poder do teste calculado para esse período foi de apenas 72,6% (APÊNDICE E - Tabela 12).

Comparando os grupos dois a dois, confirmou-se menor tenesmo, no 14º DPO, no grupo que utilizou as duas medicações (GMF) quando comparados ao grupo duplo-placebo (GP), corroborando a hipótese do efeito sinérgico entre o flavonoide e o metronidazol.

Na evolução temporal pós-operatória, foi observado entre o 7º e o 14º DPO que houve menor tenesmo nos grupos que receberam o metronidazol, seja isoladamente (GPM) ou em conjunto com o flavonoide (GMF). Isso talvez possa sugerir que o metronidazol, provavelmente, teria um efeito tardio sobre a diminuição do tenesmo, apesar de não haver dados semelhantes nos estudos a respeito do efeito do metronidazol sobre a DH (BALFOUR *et al.*, 2002; CARAPETI *et al.*, 1998).

Entre o 14º e 30º DPO, nos grupos GP e GPF, houve diminuição estatisticamente significativa do tenesmo. Entretanto, não se pode atribuir tal efeito ao flavonoide, uma vez que o mesmo ocorreu também no grupo que recebeu duplo-placebo (GP), podendo outros fatores estarem envolvidos.

Assim sendo, todos esses dados reforçam o que já foi encontrado em outros ensaios clínicos que utilizaram as medicações aqui testadas em dosagens variadas e com tempo de seguimento diverso, seja para o tratamento clínico das crises hemorroidárias (COSPITE, 1994; GODEBERG, 1992; JOHANSON, 2002) ou no pós-operatório das hemorroidectomias (CARAPETI *et al.*, 1998; LA TORRE; NICOLAI, 2004). De acordo com os autores desses ensaios, a eficácia dos flavonoides no alívio maior da dor e do sangramento deve-se à sua atividade venotônica, sua ação protetora sobre a fragilidade capilar e a seu efeito antiinflamatório (LA TORRE; NICOLAI, 2004). Desta forma, as feridas da hemorroidectomia estariam protegidas contra uma friabilidade progressiva, ficando menos vulnerável à fibrinólise causada pela ação bacteriana local e ao estresse evacuatório, bem como o risco de uma hemorragia secundária estaria diminuído (HO *et al.*, 1995).

Este estudo apresenta algumas limitações, como a ausência de dados epidemiológicos mais detalhados sobre a amostra, como o tempo de evolução da doença hemorroidária, tentativas de tratamentos clínico e/ou de outros procedimentos menos invasivos, como a ligadura elástica. O uso de uma escala linear de sinais e sintomas de aplicação diária, principalmente da dor, pelo menos até o 7º DPO, talvez tivesse demonstrado com mais fidedignidade a evolução pós-operatória dos pacientes.

Além disso, a comparação entre os resultados aqui demonstrados e os métodos cirúrgicos menos invasivos, como o PPH®, o THD® e o Hemorpex®, seria uma perspectiva para novos estudos, uma vez que são técnicas consideradas menos dolorosas e por isso, bem menos temidas pelos pacientes do que a hemorroidectomia excisional.

De toda forma, o presente estudo foi capaz de demonstrar que o uso do metronidazol e, principalmente, do flavonoide e da associação de ambos, traz benefícios no combate às principais complicações pós operatórias, sobretudo da dor, de pacientes que necessitam de

hemorroidectomia. Assim sendo, a utilização destas drogas deve ser considerada no pós-operatório de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico convencional das hemorroidas grau III e IV.

## 6. CONCLUSÕES

- a) O uso do flavonoide foi capaz de diminuir a dor pós-hemorroidectomia à Milligan-Morgan;
- b) Houve efeito sinérgico da associação do flavonoide com o metronidazol na diminuição da dor pós-operatória nos primeiros 14 dias do pós-operatório.
- c) O flavonoide diminuiu o sangramento e o edema entre a primeira e segunda semanas pós-operatórias.
- d) Os grupos que utilizaram o metronidazol tiveram menor sangramento no 30ºDPO.
- e) Na evolução temporal, o metronidazol diminuiu o tenesmo entre o 7º e 14º DPO (tanto separadamente quanto em associação com o flavonoide) e apresentou efeito isolado no aumento do prurido entre a segunda e a quarta semana pós-operatória.
- f) Houve ainda efeito sinérgico do uso combinado das medicações, diminuindo o tenesmo no 14ºDPO.



## REFERÊNCIAS

- Abacarian H, Alexander-Williams J, Christiansen J, Johanson J. Benign anorectal disease: definition, characterization and analysis of treatment. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:s182-9.
- Aigner F, Gruber H, Conrad F, Eder J, Wedel T, Zelger B, et al. Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: impact on the course of hemorrhoidal disease. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:105-13.
- Ala S, Saeedi M, Eshghi F, Mirzabeygi P. Topical metronidazole can reduce pain after surgery and pain on defecation in postoperative hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:235-8.
- Alonso-Coelho P, Mill E, Heels-Ansdell D, López-Yarto M, Zhou Q, Johanson JF, et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(1):181-8.
- Alonso-Coelho P, Zhou Q, Martinez-Zapata MJ, Heels-Ansdell D, Johanson JF, Guyatt G. Meta-analysis of flavonoids for the treatment of haemorrhoids. *Br J Surg.* 2006;93:909-20.
- Balfour L, Stojkovic SG, Botterill ID, Burke DA, Finan PJ, Sagar PM. A randomized, double-blind trial of effect of metronidazole on pain after closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(9):1186-90.
- Banov J Jr, Kneopp JF Jr, Erdman JH, Alia RT. Management of hemorrhoidal disease. *J S C Med Assoc.* 1985;1(7):398-401.
- Barbe R, Amiel M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500mg. *Phlebology.* 1992;7(Suppl.2):41-4.
- Beck DE, Roberts PL, Saclarides TJ, Senagore AJ, Stamos MJ, Wexner SD et al. *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery 2011.* New York: Springer; 2011.
- Bennett RC, Friedman MHW, Goligher J. Late results of hemorrhoidectomy by ligation and excision. *Br Med J.* 1963;2:216-9.
- Bleday R, Pena JP, Rothenberger DA, Goldberg SM, Buls JG. Symptomatic hemorrhoids: current incidence and complications of operative therapy. *Dis Colon Rectum.* 1992;35(5):477-81.
- Burt CW, Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient department, and emergency departments: United States, 1999-2000. *Natl Center Health Stat Vital Health Stat.* 2004;13(157):1-70.
- Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, Phillips RK. Double-blind randomized controlled trial of effect of metronidazole on pain after day-case haemorrhoidectomy. *Lancet.* 1998;351(9097):169-72.

- Chung YC, Hou YC, Pan AC. Endoglin (CD105) expression in the development of haemorrhoids. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:107-12.
- Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500mg in treatment of acute hemorrhoids. *Angiology.* 1994;45:556-70.
- Denis J. *Practical proctology.* Paris: Daniel-Brunet; 1994.
- Ferguson JA, Heaton JR. Closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 1959;2:176-9.
- Fillman G, Krook H, Haapaniemi S. Closed vs. open hemorrhoidectomy: is there any difference? *Dis Colon Rectum.* 2004;43(1):31-4.
- Ganio E, Altomare DF, Gabrielli F. Prospective randomized multicentre trial comparing stapled with open hemorrhoidectomy. *Br J Surg.* 2001:669-74.
- Godeberge P. MPFF is significantly more effective than placebo in treatment of hemorrhoids. *Phebiology.* 1992;7:61-3.
- Goffi FS. *Técnica cirúrgica: bases anatômicas, fisiopatológicas e técnica da cirurgia.* 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001.
- Goldstein ET, Williamson PR, Larach SW. Subcutaneous morphine pump for postoperative hemorrhoidectomy pain management. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:439-46.
- Gupta PJ, Heda PS, Kalaskar S, Tamaskar VP. Topical sucralfate decreases pain after hemorrhoidectomy and improves healing: a randomized, blinded, controlled study. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:231-4.
- Ho YH, Buettner PG. Open compared with closed haemor-rhoidectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Tech Coloproctol.* 2007;11(2):135-43.
- Ho YH, Foo CL, Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after hemorrhoidectomy. *Br J Surg.* 1995;82:1034-5.
- Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Micronized purified flavonoid fraction compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids: randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:66-9.
- Iachino C, Guerrero Y, Sias F, Milone L, Saccone M, Giordano GF, et al. Hemorpex system: a new procedure for the treatment of haemorrhoids. *Cirugía Española.* 86(2):105-9.
- Jayaraman S, Colquhoun PH, Malthaner RA. Stapled versus conventional surgery for hemorrhoids. *Cochrane database Syst Rev.* 2006;CD005393.
- Johanson JF. Evidence-based approach to the treatment of hemorrhoidal disease. *Evidence-Based Gastroenterology.* 2002;3:26-31.

Johansen JF. Hemorrhoids. In: Everhart JE, editor. Digestive diseases in the United States: epidemiology and impact. Washington: US Department of Health and Human Services; 1994. p. 271-98.

Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation: an epidemiologic study. *Gastroenterology*. 1990;98(2):380-6.

Konsten J, Baeten CG. Hemorrhoidectomy vs Lord's method: 17-year follow up of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(4):503-6.

Kozak LJ, Owings MF, Hall MJ. National Hospital Discharge Survey: 2002 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Natl Center Health Stat Vital Health Stat*. 2005;13(158):1-199.

La Torre F, Nicolai AP. Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: results of a randomized, controlled, clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:704-10.

Lacerda-Filho A, Cunha-Melo JR. Outpatient haemorrhoidectomy under local anaesthesia. *Eur J Surg*. 1997;163:935-40.

Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2009-17.

Lohsiriwat V. Update on common anorectal diseases. *Tech Coloproctol*. 2014;18:87-8.

Lohsiriwat V, Lohsiriwat D. Ambulatory anorectal surgery under perianal anesthetics infiltration: analysis of 222 cases. *J Med Assoc Thai*. 2007;90:278-81.

Longo A. Treatment of hemorrhoidal disease by reduction of mucosal and hemorrhoidal prolapse with a circular suturing device: a new procedure. In: Proceedings of the 6<sup>o</sup> World Congress of Endoscopy Surgery; 1998 may 12; Rome. Rome: Monduzzi Editori; 1998. p. 777-84.

Lord PH. A new regime for the treatment of haemorrhoids. *Proc R Soc Med*. 1968;61(9):935-6.

MacRae HM, McLeod RS. Comparison of hemorrhoidal treatments: a meta-analysis. *Can J Surg*. 1997;40(1):14-7.

Mattana C, Maria G, Pescatori M. Rubber band ligation of hemorrhoids and rectal mucosal prolapse in constipated patients. *Dis Colon Rectum*. 1989;32(5):372-5.

Mehigan BJ, Monson JR, Hartley JE. Stapling procedure for hemorrhoids versus Milligan-Morgan hemorrhoidectomy: randomized controlled trial. *Lancet*. 2000;355:782-88.

Milligan ETC, Morgan CN, Officer R. Surgical anatomy of the anal canal, and the operative treatment of hemorrhoids. *Lancet*. 1937;2:1119-24.

Mistra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids: comment. *Br J Surg*. 2000;87(7):868-72.



Morgado PJ, Suárez JA, Gómez LG, Morgado PJ. Histoclinical basis for a new classification of hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum*. 1988;31:474-80.

Morinaga K, Hasuda K, Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(4):610-3.

Nisar PJ, Acheson AG, Neal KR, Scholefield JH. Stapled hemorrhoidopexy compared with conventional hemorrhoidectomy: systematic review of controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1837-45.

O'Callaghan JD, Matheson TS, Hall R. Inpatient treatment of prolapsing piles: cryosurgery versus Milligan-Morgan haemorrhoidectomy. *Br J Surg*. 1982;69(3):157-9.

O'Hara VS. Fatal clostridial infection following hemorrhoidal banding. *Dis Colon Rectum*. 1980;23(8):570-1.

Pascarella L. Essentials of Daflon 500 mg: from early valve protection to long-term benefits in the management of chronic venous disease. *Curr. Pharm. Des.* 2007;13:431-44.

Perera N, Liolitsa D, Iype S, Croxford A, Yassin M, Lang P, et al. Phlebotonics for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004322.

Poylin V, Quinn J, Messer K, Nagle D. Gabapentin significantly decreases posthemorrhoidectomy pain: a prospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:1565-9.

Rowell M, Bello M, Hemingway DM. Circunferential mucosectomy (stapled hemorrhoidectomy) versus conventional hemorrhoidectomy: randomized controlled trial. *Lancet*. 2000;355:779-81.

Scarpa FJ, Hillis W, Sabetta JR. Pelvic cellulitis: a life threatening complication of hemorrhoidal banding. *Surgery*. 1988;103(3):383-5.

Thomson WH. The nature of haemorrhoids. *Br J Surg*. 1975;62(7):542-52.

Whitehead W. The surgical treatment of hemorrhoids. *Br Med J*. 1882;1:148-50.

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### Estudo:

# USO DO METRONIDAZOL E DO FLAVONOIDE NAS HEMORROIDECTOMIAS À MILLIGAN-MORGAN

### Introdução

Você está sendo convidado(a) a participar voluntariamente de uma pesquisa, que envolverá pacientes submetidos a hemorroidectomia (cirurgia de hemorroidas) no Hospital Felício Rocho - HFR. O seu médico assistente está ciente deste trabalho e consentiu com a sua participação.

Antes de obter o seu consentimento, é importante que todas as informações a seguir sejam lidas com atenção e que todas as suas dúvidas sejam esclarecidas.

### Objetivo do Estudo

O objetivo principal deste estudo é comparar a evolução pós-operatória em pacientes submetidos a hemorroidectomia de acordo com a utilização de diferentes medicamentos, avaliando os seus efeitos principais na diminuição dos sintomas após a cirurgia.

### Participação no Estudo

Este estudo destina-se a indivíduos a partir de 18 anos de idade, de ambos os sexos, internados no HFR, para serem submetidos a hemorroidectomia. A sua participação é totalmente voluntária, em qualquer fase do estudo. Caso você decida não participar, não haverá interferências ou prejuízo no seu acompanhamento hospitalar, que deverá seguir o protocolo normal do serviço. Você não receberá nenhum pagamento pela sua participação neste estudo, bem como não terá nenhum tipo de gasto.

### Procedimentos

Você será acompanhado após a cirurgia pela equipe médica da Coloproctologia do Hospital Felício Rocho durante a sua internação e por seu médico em seu consultório ou ambulatório, após a alta hospitalar. Serão anotadas, em fichas específicas, a sua evolução no pós-operatório imediato e seu seguimento ambulatorial, incluindo as complicações precoces - tais como dor, sangramento, edema e infecção. Também serão avaliadas a intensidade da dor pós-operatória, através de escalas de dor, a evolução domiciliar e o seu grau de satisfação com a cirurgia através do preenchimento de questionário específico. A condução pós-operatória será realizada de maneira convencional, ou seja, sem medicamentos testes (uso de placebo), em um grupo de pacientes e utilizando o metronidazol e o flavonóide, de maneira isolada ou combinada, em outros três grupos de pacientes. A sua participação em um ou outro grupo será determinada por sorteio. O estudo não implica em

riscos para a sua saúde, pois as duas abordagens pós-operatórias são seguras e já utilizadas previamente.

### **Confidencialidade**

Todas as informações obtidas serão anotadas nas fichas elaboradas para o estudo, sendo mantida a sua identidade em sigilo para fins de publicações científicas ou apresentações em congressos.

### **Riscos e desconfortos**

Você não corre qualquer tipo de risco em participar dessa pesquisa.

### **Benefícios**

Embora a informação coletada neste estudo possa não trazer benefícios diretamente a você, os resultados podem ajudar os coloproctologistas e os profissionais da área da saúde em geral a compreender melhor, se há diferença entre a evolução pós-operatória quando os pacientes recebem as medicações testadas (metronidazol e flavonoide) quanto à diminuição das complicações e dos sintomas após a hemorroidectomia.

### **Consentimento**

Declaro que li e entendi as informações acima. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas satisfatoriamente e eu recebi uma cópia deste formulário de consentimento assinado, para guardar. Qualquer dúvida poderá ser esclarecida no Hospital Felício Rocho (av. do contorno, 9530) nos seguintes locais:

- Clínica de Coloproctologia – 3514-7142 (pesquisadores)
- Comitê de Ética em Pesquisa – 3514-7492 e-mail: cep@feliciorocho.org.br

-----  
Assinatura do paciente do estudo

-----  
Data da assinatura

-----  
Nome do paciente do estudo (letra de forma)

-----  
Assinatura da pessoa que conduziu a discussão  
do consentimento

-----  
Data da assinatura

-----  
Nome da pessoa que conduziu a discussão do Consentimento

## APÊNDICE B - ETIQUETAS DAS MEDICAÇÕES

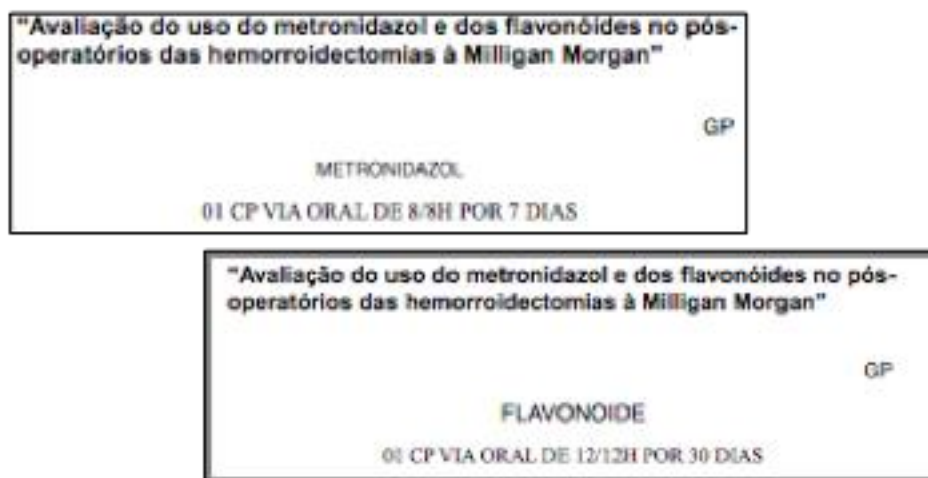


Figura 9 - Etiquetas para as embalagens do grupo GP - duplo-placebo.

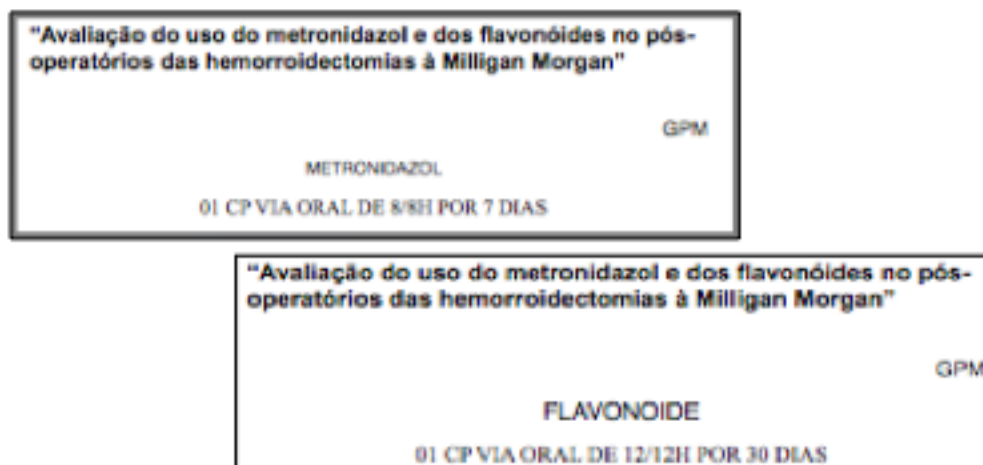


Figura 10 - Etiquetas para as embalagens do grupo GPM - placebo + metronidazol.



Figura 11 - Etiquetas para as embalagens do grupo GPF - placebo + flavonoide.



Figura 12 - Etiquetas para as embalagens do grupo GMF - metronidazol + flavonoide.

## APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DO PACIENTE

**Estudo:**

### USO DO METRONIDAZOL E DO FLAVONOIDE NAS HEMORROIDECTOMIAS À MILLIGAN-MORGAN

Nome: \_\_\_\_\_  
Data da cirurgia: \_\_\_\_\_ Coloproctologista: Dr(a) \_\_\_\_\_

IV – 7º dia após a cirurgia:

Há sangramento? ( ) Não ( ) Sim.

Há “inchaço” (edema)? ( ) Não ( ) Sim.

Há “coceira” (prurido)? ( ) Não ( ) Sim.

Há “vontade forte de evacuar” (tenesmo)? ( ) Não

Há dor?



**Questionário do paciente:****Estudo:****USO DO METRONIDAZOL E DO FLAVONOIDE NAS  
HEMORROIDECTOMIAS À MILLIGAN-MORGAN**

Nome: \_\_\_\_\_  
Data da cirurgia: \_\_\_\_\_ Coloproctologista: Dr(a) \_\_\_\_\_

V – 14º dia após a cirurgia:

Há sangramento? ( ) Não ( ) Sim.

Há “inchaço” (edema)? ( ) Não ( ) Sim.

Há “coceira” (prurido)? ( ) Não ( ) Sim.

Há “vontade forte de evacuar” (tenesmo)? ( ) Não

Há dor?





## Questionário do paciente:

### Estudo:

## USO DO METRONIDAZOL E DO FLAVONOIDE NAS HEMORROIDECTOMIAS À MILLIGAN-MORGAN

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data da cirurgia: \_\_\_\_\_ Coloproctologista: Dr(a) \_\_\_\_\_

VI – 30 dias (1 mês) após a cirurgia:

Há sangramento? ( ) Não ( ) Sim.

Há “inchaço” (edema)? ( ) Não ( ) Sim.

Há “coceira” (prurido)? ( ) Não ( ) Sim.

Há “vontade forte de evacuar” (tenesmo)? ( ) Não  
 ( ) Sim.

Há dor?



## APÊNDICE D – FOLHA DE ROSTO CONEP E PROTOCOLO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DO HOSPITAL FELÍCIO ROCHO

Planos de Saúde - Servidor

Page 1 of 1



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 487771
Projeto de Pesquisa AVALIAÇÃO DO USO DO METRONIDAZOL E DOS FLAVONOIDES NA REDUÇÃO DOS SINTOMAS PÓS-OPERATÓRIOS DAS HEMORROIDECTOMIAS À MILLIGAN-MORGAN				
Área de Conhecimento 4.01 - Medicina,		Grupo Grupo III	Nível Terapêutico	
Área(s) Temática(s) Especial(s)			Fase Não se Aplica	
Unitermos hemorroidectomia Milligan-Morgan, tenesmo, flavonoides, plicomas				
Sujeitos na Pesquisa				
Nº de Sujeitos no Centro 100	Total Brasil 100	Nº de Sujeitos Total 100	Grupos Especiais	
Placebo SIM	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO
Pesquisador Responsável				
Pesquisador Responsável Fernanda Elias Ferreira Rabelo		CPF 046.329.216-29	Identidade MG 11385436	
Área de Especialização COLOPROCTOLOGIA		Maior Titulação CIRURGIA GERAL	Nacionalidade BRASILEIRA	
Endereço R RIO DE JANEIRO, 1758 APT0 2402		Bairro LOURDES	Cidade BELO HORIZONTE - MG	
Código Postal 30160-042	Telefone 35147142 / 31-8617-1102	Fax	Email nand8lias@yahoo.com.br	
Termo de Compromisso				
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.				
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.				
Data: 13 / 12 / 2012		Assinatura		
Instituição Proponente				
Nome Hospital Felício Rocho - MG		CNPJ 17.214.149/0008-42	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Órgão Única		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço Av. do Contorno 9530		Bairro Barro Preto	Cidade Belo Horizonte - MG	
Código Postal 30110-908	Telefone 31 32953795	Fax	Email cep@feliciorocho.org.br	
Termo de Compromisso				
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.				
Nome: _____		Assinatura		
Data: ____ / ____ / ____				

**O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 13/12/2011. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.**

[Voltar](#)
[IMPRIMIR](#)



Belo Horizonte, 26 de abril de 2012.

**Pesquisadora responsável:** Dra. Fernanda Elías Ferreira Rabelo

**Numero do Protocolo no CEP:** 393/11

(Este nº. Deverá ser citado nas correspondências referentes a este processo)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho analisou e aprovou, em reunião realizada em 26 de maio de 2011, o projeto intitulado: **“AVALIAÇÃO DO USO DO METRONIDAZOL E DOS FLAVONOIDES NA REDUÇÃO DOS SINTOMAS PÓS-OPERATÓRIOS DAS HEMORROIDECTOMIAS À MILLIGAN-MORGAN”**.

Deverá ser encaminhado semestralmente um relatório sobre o andamento do Projeto.

Atenciosamente,

  
**Dra. Selme Silqueira de Matos**  
Coordenadora do CEP/HFR

Página 1 de 1

Avenida do Contorno, 9530 - Barro Preto - CEP: 30110-934 - Belo Horizonte - MG  
Central de Atendimento: (31) 3514-7000 - [www.feliciorocho.org.br](http://www.feliciorocho.org.br)



## APÊNDICE E – ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral foi realizado no programa PS-power versão 3.

Os cálculos amostrais foram baseados nas comparações das médias utilizando o teste T-Student e os dados utilizados para o cálculo estão abaixo representados:

- DOR 3 DPO: 6,1 ((SD= 1.9) VS. 3.48 (SD= 1.8) -  $P < 0.0001$ )

Diferença das médias = 2,62, poder = 0,90 e alfa = 0,05 tamanho da amostra n = 12 para cada grupo

- TENESMO :5,36 (SD = 1.8) VS. 1.48(SD=1.5) -  $P < 0.0001$ )

Diferença das médias = 3,88, poder = 0,90 e alfa = 0,05 tamanho da amostra n=6 para cada grupo

- PRURIDO: 4.04 (SD = 1.9) VS. 1.84(SD = 1.4) -  $P < 0.0001$

Diferença das médias = 2,2, poder = 0,90 e alfa = 0,05 tamanho da amostra n = 17 para cada grupo

- SANGRAMENTO 4.4(SD = 2.1) VS. 2.0(SD = 1.3) -  $P < 0.0001$ )

Diferençadas médias = 2,4, poder = 0,90 e alfa = 0,05 tamanho da amostra n = 17 para cada grupo

Como o n máximo foi 17 o cálculo da amostra para este estudo foi de n = 17 para cada grupo.

## Resultados

### 1 -Resultados da comparação da DOR entre os grupos, DOIS A DOIS.

Ao nível de significância de 0,05 conclui-se que:

Na comparação da DOR entre os grupos há diferença no POI, no 7DPO, no 14DPO, no 30DPO e 90DPO. Os resultados da DOR no POI: G1XG2 (P=0,018), G1XG3 (P=0,070), G1XG4 (P=0,357), G2XG3 (P<0,0001), G2XG4 (P=0,001), G3XG4 (P=0,958). Os resultados da DOR no 7DPO: G1XG2 (P=0,173), G1XG3 (P=0,001), G1XG4 (P<0,0001), G2XG3 (P<0,0001), G2XG4 (P<0,0001), G3XG4 (P=0,021). Os resultados da DOR no 14DPO: G1XG2 (P=0,557), G1XG3 (P=0,003), G1XG4 (P<0,0001), G2XG3 (P=0,002), G2XG4 (P<0,0001), G3XG4 (P=0,007). Os resultados da DOR no 30DPO: G1XG2 (P=0,719), G1XG3 (P=0,106), G1XG4 (P=0,005), G2XG3 (P=0,032), G2XG4 (P<0,0001), G3XG4 (P=0,110). Os resultados da DOR no 90DPO: G1XG2 (P=0,343), G1XG3 (P=0,364), G1XG4 (P=0,068), G2XG3 (P=1,000), G2XG4 (P=0,222), G3XG4 (P=0,264). Os resultados da DOR geral: G1XG2 (P=0,835), G1XG3 (P<0,0001), G1XG4 (P<0,0001), G2XG3 (P<0,0001), G2XG4 (P<0,0001), G3XG4 (P=0,028).

Na comparação da evolução há diferença entre 7DPO e POI nos grupos 1 e 4; entre 7DPO e 14DPO nos 4 grupos, entre 30DPO e 14DPO em todos os grupos e 90DPO e 30DPO no grupo 2.

## 2 - Resultados da comparação do SANGRAMENTO entre os grupos DOIS A DOIS.

Ao nível de significância de 0,05 conclui-se que: Na comparação da entre os grupos há diferença do Sang entre os grupos para: POI e 30DPO.

Na comparação da evolução há diferença no grupo 2; entre 7DPO e 14DPO nos grupos 3 e 4, entre 30DPO e não há diferença dos grupos para Sang 14DPO e 30DPO e 90DPO e 30DPO.

ANÁLISE PAREADA: Sangramento POI: G1XG2 (P=0,103), G1XG3 (P=1,000), G1XG4 (P=0,282), G2XG3 (P=0,227), G2XG4 (P=0,003), G3XG4 (P=0,141). Os resultados Sangramento no 7DPO: G1XG2 (P=0,656), G1XG3 (P=0,225), G1XG4 (P=0,656), G2XG3 (P=0,708), G2XG4 (P=1,000), G3XG4 (P=1,000). Os resultados Sangramento 14DPO: G1XG2 (P=0,732), G1XG3 (P=0,303), G1XG4 (P=0,494), G2XG3 (P=0,728), G2XG4 (P=1,000), G3XG4 (P=1,000). Os resultados Sangramento no 30DPO: G1XG2 (P=0,018), G1XG3 (P=0,225), G1XG4 (P=0,438), G2XG3 (P=0,485), G2XG4 (P=0,227), G3XG4 (P=1,000). Os resultados Sangramento no 90DPO: G1XG2 (P=0,222), G1XG3 (P=0,333), G1XG4 (P=0,286), G2XG3 (P=-), G2XG4 (P=-), G3XG4 (P=-). Os resultados do sangramento geral: G1XG2 (P=-), G1XG3 (P=0,227), G1XG4 (P=0,227), G2XG3 (P=0,227), G2XG4 (P=0,227), G3XG4 (P=1,000).

### 3 - Resultados da comparação do EDEMA entre os grupos DOIS A DOIS

Ao nível de significância de 0,05 conclui-se que: Na comparação do EDEMA entre os grupos não há diferença significativa. Na comparação da evolução há diferença no grupo 2; entre 7DPO e 14DPO nos grupos 3 e 4, entre 14DPO e 30DPO há diferença nos grupos 1, 2 e 4 e para 90DPO e 30DPO não há diferença entre os grupos.

ANÁLISE PAREADA: EDEMA POI: G1XG2 (P=0,485), G1XG3 (P=1,000), G1XG4 (P=0,656), G2XG3 (P=0,227), G2XG4 (P=0,103), G3XG4 (P=1,000). Os resultados EDEMA no 7DPO: G1XG2 (P=0,335), G1XG3 (P=0,601), G1XG4 (P=1,000), G2XG3 (P=1,000), G2XG4 (P=0,335), G3XG4 (P=0,601). Os resultados EDEMA 14DPO: G1XG2 (P=0,141), G1XG3 (P=0,141), G1XG4 (P=0,141), G2XG3 (P=1,000), G2XG4 (P=1,000), G3XG4 (P=1,000). Os resultados EDEMA no 30DPO: G1XG2 (P=1,000), G1XG3 (P=1,000), G1XG4 (P=1,000), G2XG3 (P=1,000), G2XG4 (P=1,000), G3XG4 (P=1,000). Os resultados EDEMA no 90DPO: G1XG2 (P=0,176), G1XG3 (P=1,000), G1XG4 (P=1,000), G2XG3 (P=0,364), G2XG4 (P=0,163), G3XG4 (P=1,000). Os resultados do EDEMA geral: G1XG2 (P=1,000), G1XG3 (P=1,000), G1XG4 (P=1,000), G2XG3 (P=0,485), G2XG4 (P=1,000), G3XG4 (P=1,000).

#### 4 - Resultados da comparação do PRURIDO entre os grupos DOIS A DOIS.

Ao nível de significância de 0,05 conclui-se que: Na comparação do Prurido entre os grupos há diferença significativa somente para PRURIDRO POI.

Na comparação da evolução há diferença no grupo 2; entre 14DPO e 30DPO e também para 90DPO e 30DPO.

ANÁLISE PAREADA: PRURIDO POI: G1XG2 (P=0,601), G1XG3 (P=1,000), G1XG4 (P=0,039), G2XG3 (P=0,227), G2XG4 (P=0,259), G3XG4 (P=0,007). Os resultados PRURIDO no 7DPO: G1XG2 (P=0,259), G1XG3 (P=1,000), G1XG4 (P=0,259), G2XG3 (P=0,465), G2XG4 (P=1,000), G3XG4 (P=0,465). Os resultados PRURIDO 14DPO: G1XG2 (P=0,494), G1XG3 (P=1,000), G1XG4 (P=1,000), G2XG3 (P=0,732), G2XG4 (P=0,732), G3XG4 (P=1,000). Os resultados PRURIDO no 30DPO: G1XG2 (P=0,398), G1XG3 (P=0,721), G1XG4 (P=0,721), G2XG3 (P=0,118), G2XG4 (P=0,118), G3XG4 (P=1,000). Os resultados PRURIDO no 90DPO: G1XG2 (P=1,000), G1XG3 (P=1,000), G1XG4 (P=1,000), G2XG3 (P=0,309), G2XG4 (P=0,615), G3XG4 (P=1,000). Os resultados do PRURIDO geral: G1XG2 (P=1,000), G1XG3 (P=0,688), G1XG4 (P=1,000), G2XG3 (P=0,398), G2XG4 (P=1,000), G3XG4 (P=0,398).



## 5 - Resultados da comparação do TENESMO entre os grupos DOIS A DOIS

Na comparação do Tenesmo entre os grupos há diferença significativa somente para TENESMO POI e TENESMO14DPO. Na comparação da evolução há diferença do grupo 3 entre POI e 7DPO, entre 14DPO e 7DPO entre os grupos 2 e 4, entre 14DPO e 30DPO nos grupos 1 e 3 e também para 90DPO e 30DPO no grupo 2.

ANÁLISE PAREADA: TENESMO POI: G1XG2 (P=0,335), G1XG3 (P=0,005), G1XG4 (P=0,282), G2XG3 (P<0,0001), G2XG4 (P=0,017), G3XG4 (P=0,157). Os resultados TENESMO no 7DPO: G1XG2 (P=1,000), G1XG3 (P=0,085), G1XG4 (P=0,335), G2XG3 (P=0,085), G2XG4 (P=0,335), G3XG4 (P=0,708). Os resultados TENESMO 14DPO: G1XG2 (P=0,259), G1XG3 (P=0,688), G1XG4 (P=0,013), G2XG3 (P=0,721), G2XG4 (P=0,303), G3XG4 (P=0,084). Os resultados TENESMO no 30DPO: G1XG2 (P=0,141), G1XG3 (P=0,688), G1XG4 (P=0,259), G2XG3 (P=0,481), G2XG4 (P=1,000), G3XG4 (P=0,721). Os resultados TENESMO no 90DPO: G1XG2 (P=1,000), G1XG3 (P=1,000), G1XG4 (P=0,286), G2XG3 (P=1,000), G2XG4 (P=0,239), G3XG4 (P=0,183). Os resultados do TENESMO geral: G1XG2 (P=1,000), G1XG3 (P=0,485), G1XG4 (P=-), G2XG3 (P=1,000), G2XG4 (P=1,000), G3XG4 (P=0,485).

## APÊNDICE F - CÁLCULO DO PODER DOS TESTES ESTATÍSTICOS

Tabela 15 - Resultados do cálculo do poder do teste para comparação da DOR entre os grupos

Variáveis	Grupo1 Média±DP	Grupo2 Média±DP	Grupo3 Média±DP	Grupo4 Média±DP	Poder
Dor POI	4,71±3,06	7,24±2,82	3,65±0,79	3,82±2,16	0,969
Dor 7DPO	6,76±2,59	8,00±1,87	3,76±1,48	2,59±1,23	0,999
Dor 14DPO	3,88±2,23	3,29±1,26	1,82±1,13	0,82±0,64	0,996
Dor 30DPO	1,29±1,26	1,06±0,66	0,59±0,87	0,18±0,39	0,934
Média Dor	4,01±1,61	4,11±1,02	2,25±0,81	1,64±0,74	0,998

Tabela 16 - Resultados do poder do teste para comparação do SANGRAMENTO entre os grupos

Variáveis	Grupo1 N=17	Grupo2 N=17	Grupo3 N=17	Grupo4 N=17	Poder N=68
Sang. POI Sim	13 (24,5)	17 (32,1)	14 (26,4)	9 (17,0)	0,999
Sang. 7DPO Sim	15 (28,8)	13 (25,0)	11 (21,2)	13 (25,0)	0,944
Sang. 14DPO Sim	10 (32,3)	8 (25,8)	6 (19,4)	7 (22,6)	0,636
Sang. 30DPO Sim	6 (54,5)	0 (0,0)	2 (18,2)	3 (27,3)	0,999
Média Sang	17 (27,4)	17 (27,4)	14 (22,6)	14 (22,6)	0,999

Tabela 17 - Resultados do poder do teste para comparação do EDEMA entre os grupos

Variáveis	Grupo1 N=17	Grupo2 N=17	Grupo3 N=17	Grupo4 N=17	Poder N=68
Edema POI	15 (25,4)	17 (28,8)	14 (23,7)	13 (22,0)	0,999
Edema 7DPO	16 (27,1)	13 (22,0)	14 (23,7)	16 (27,1)	0,689
Edema 14DPO	14 (34,0)	9 (22,0)	9 (22,0)	9 (22,0)	0,617
Edema 30DPO	4 (23,5)	4 (23,5)	5 (29,5)	4 (23,5)	0,065
Média Edema	16 (25,0)	17 (26,6)	15 (23,4)	16 (25,0)	0,999

Tabela 18 - Resultados do poder do teste para comparação do PRURIDO entre os grupos

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo1</b>	<b>Grupo2</b>	<b>Grupo3</b>	<b>Grupo4</b>	<b>Poder</b>
Prurido POI	1 (9,1)	3 (27,3)	0 (0,0)	7 (63,6)	0,993
Prurido 7DPO	3 (14,3)	7 (33,3)	4 (19,1)	7 (33,3)	0,302
Prurido 14DPO	7 (21,3)	10 (30,3)	8 (24,2)	8 (24,2)	0,112
Prurido 30DPO	12 (25,5)	15 (31,9)	10 (21,3)	10 (21,3)	0,701
Média Prurido	14 (25,0)	15 (26,8)	12 (21,4)	15 (26,8)	0,274

Tabela 19- Resultados do poder do teste para comparação do TENESMO entre os grupos

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo1</b>	<b>Grupo2</b>	<b>Grupo3</b>	<b>Grupo4</b>	<b>Poder</b>
Tenesmo POI	13 (31,0)	16 (38,1)	4 (9,5)	9 (21,4)	0,999
Tenesmo 7DPO	16 (28,6)	16 (28,6)	11 (19,6)	13 (23,2)	0,956
Tenesmo 14DPO	14 (33,3)	10 (23,8)	12 (28,6)	6 (14,3)	0,726
Tenesmo 30DPO	3 (13,0)	8 (34,9)	5 (21,7)	7 (30,4)	0,317
Média Tenesmo	17 (26,2)	16 (24,6)	15 (23,0)	17 (26,2)	0,999