

# Doença inflamatória intestinal: três casos clínicos que refletem a necessidade de abordagens médico-cirúrgicas diferenciadas

## INTRODUÇÃO

Ministro P

Um dos paradigmas da necessidade de articulação médico cirúrgica para que os objetivos terapêuticos sejam alcançados são as Doenças Inflamatórias do Intestino (DII).

As DII são doenças crônicas com um espectro clínico determinado pelo tipo de doença, extensão, existência de manifestações extraintestinais (MEI) e, na Doença de Crohn, pelo comportamento e localização. A evolução das DII caracteriza-se pela alternância de períodos de agudização com períodos de remissão. O objetivo último da terapêutica é a remissão clínica, endoscópica e manutenção da qualidade de vida.

Doenças complexas, exigem abordagens complexas e equipas diferenciadas para, a cada momento, tomar as decisões necessárias tendo como objetivo alcançar os alvos terapêuticos possíveis e desejáveis para cada doente.

Apesar dos avanços da terapêutica médica, em termos de fármacos e de estratégias terapêuticas, a cirurgia é fundamental no processo terapêutico, quer para tratar complicações após falha da terapêutica médica, quer precocemente para indução de remissão, sendo o paradigma

desta abordagem a doença ileal; na Doença de Crohn perianal essa comunhão terapêutica é efetuada passo a passo, desde o início até terapêuticas tecnicamente mais avançadas.

Sendo os objetivos da terapêutica amplamente conhecidos, obtê-los pode ser uma tarefa árdua. A complexidade que alguns doentes apresentam pode estar relacionada com a doença (fenótipo, falha de resposta terapêutica, MEI), comorbilidades (cardiovasculares, oncológicas) objetivos de vida a curto prazo, condições psicológicas, profissionais e sociais. As opções terapêuticas devem ser pensadas partindo desta base por equipas multidisciplinares, mais ou menos alargadas, cuja base é a gastroenterologia e a cirurgia coloproctológica.

Nesta reunião da coloproctologia apresentámos três casos que exemplificam a forma como a interação médico cirúrgica é imprescindível para a terapêutica das DII.

**Paula Ministro**

Serviço de Gastroenterologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu

## CASO CLÍNICO 1

# Proctite refratária

Rodrigues C, Valério F, Casimiro C, Ministro P

### CASO CLÍNICO

Os autores apresentam um caso de uma mulher de 31 anos diagnosticada aos 22 anos de idade (em 2012) com colite ulcerosa, segundo a classificação de Montreal (E1) – proctite ulcerosa (PU). Previamente a este diagnóstico, não apresentava antecedentes pessoais de relevo e desconhecia antecedentes familiares de doença inflamatória intestinal ou cancro colorectal. Não estava medicada e negava hábitos tabágicos. Foi efetuada otimização da terapêutica com 5-ASA tópica e oral, mas houve necessidade da instituição de corticosteroides orais para controlo sintomático da doença. Por apresentar proctite refratária e corticodependência, em 2016 iniciou terapêutica imunomoduladora com azatioprina. Contudo, mantinha atividade clínica, biológica e endoscópica marcada, pelo que, de 2018 a 2020 foi tentada toda a linha terapêutica biológica disponível (infiximab, vedolizumab e por fim ustecinumab) nunca se conseguindo remissão clínica ou endoscópica. Em 2021 iniciou tofacitinib, com a qual a doente apresentou uma resposta clínica inicial sem remissão com manutenção da atividade endoscópica. Todavia recidiva sintomaticamente quando se tenta a redução para a dose manutenção pelo que se aumentou de novo a dose para 10 mg 2 id. Durante todo o curso da doença foi excluída, sistematicamente, a existência de sobreinfecções, nomeadamente por *Citomegalovirus*, *Clostridioides difficile* e doenças sexualmente transmissíveis.

Volvidos quase dez anos de doença de difícil controlo

#### Cláudio Rodrigues

Serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Tondela Viseu EPE

#### Fernando Valério

Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar Tondela Viseu

#### Carlos Casimiro

Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar Tondela Viseu

#### Paula Ministro

Serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Tondela Viseu EPE

e tratando-se de uma jovem que ambiciona ser mãe a curto-prazo, impôs-se a questão de que novos trilhos terapêuticos se poderiam perseguir. Após extensa e informada discussão com a paciente acerca da evidência médica disponível atualmente, e em concertação e em estreita proximidade com a equipa de cirurgia colorectal, decidiu-se a abordagem cirúrgica com realização de apendicectomia laparoscópica numa tentativa de controlo da doença e a possibilidade de regressão terapêutica. A cirurgia eletiva decorreu sem incidentes e o exame histológico do apêndice ileocecal revelou apenas alterações reativas inespecíficas. Manteve-se a terapêutica com tofacitinib 10 mg bid. Reavaliada um mês depois, não apresentava sintomas proctológicos, mas mantinha, contudo, 3 a 4 dejeções diárias com perdas hemáticas vestigiais em menos de 50% das dejeções. Ao 3º mês a doente apresentava-se em remissão clínica, sem remissão biológica ou endoscópica.

### DISCUSSÃO

No espectro da CU, 25–55% dos doentes apresentam-se com PU no momento do diagnóstico. A extensão proximal acontece em até 28% dos casos de PU após 5A de follow-up.<sup>1</sup> Na primeira linha de tratamento na PU activa ligeira-a-moderada permanece o ácido aminosalicílico rectal (5-ASA), não obstante os casos de refratariedade poderem determinar o uso de imunomoduladores, biológicos e cirurgia. O tratamento da PU refratária é desafiante, porque tradicionalmente estes doentes são sistematicamente excluídos dos ensaios clínicos randomizados com os novos fármacos para a doença inflamatória intestinal.

O apêndice ileocecal apesar de classicamente descrito como um órgão vestigial, afigurar-se como peça importante do sistema imunitário, com uma função distinta no *gut associated lymphoid tissue* (GALT), aparentemente sediada na interação e handling das bactérias intestinais.<sup>2</sup> Desde 1987 tem sido apontada a associação de menores taxas de apendicectomia nos pacientes com CU comparativamente

**TABELA 1** Apendicectomia e CU

Tabela 1 Apendicectomia e CU	Tipo de estudo	Nº de doentes	Follow-up médio	Apendicectomia antes do diagnóstico	Apendicectomia após diagnóstico	Conclusões
Naganuma <i>et al.</i> 2001 <sup>6</sup>	Case-control	325	-	✓	-	Proteção contra desenvolvimento
Selby <i>et al.</i> 2002 <sup>7</sup>	Case-control	259	-	✓	✓	Proteção contra desenvolvimento, mas não afeta o curso
Radford-Smith <i>et al.</i> 2002 <sup>8</sup>	Case-control	307	-	✓	-	Papel protector no início e severidade; < necessidade de imunossupressão
Florin <i>et al.</i> 2004 <sup>9</sup>	Case-control	294	-	✓	-	Favorável: menores taxas de colectomia
Bolin <i>et al.</i> 2009 <sup>10</sup>	Coorte prospectivo	30 (PU)	14 m	-	✓	Favorável
Bageacu <i>et al.</i> 2011 <sup>11</sup>	Case series	8 (PU)	3.6 anos	-	✓	Favorável
Lee <i>et al.</i> 2015 <sup>12</sup>	Coorte retrospectivo	2648	-	✓	-	Sem influência na extensão da doença ao diagnóstico, na terapêutica, extensão proximal ou colectomia
Sahami <i>et al.</i> 2016 <sup>4</sup>	Estudo piloto prospectivo (PASSION study)	30	12m	-	✓	Favorável

aos controlos saudáveis, pelo que se tem indagado acerca da sua influência no risco de desenvolvimento da doença e também no curso da doença estabelecida.<sup>3</sup>

Sahami e colegas sugeriram as ligações mecánicas entre a CU e o apêndice: (1) na CU existe redução significativa na quantidade de células caliciformes e um conseqüente defeito na barreira interna de mucina, condicionando maior penetração pelas bactérias luminais. Atendendo à consideração de que o apêndice poderá ser um reservatório para bactérias comensais, a apendicectomia pode aliar-se a um potencial benefício ao evitar a recolonização do cólon, potencialmente melhorando o curso da doença pela menor carga bacteriana passível de despoletar inflamação; (2) o apêndice aparenta ser um local proeminente na geração de linfócitos B produtores de Imunoglobulina A, dotados da capacidade de migração para o cólon e de atuar contra estirpes bacterianas colitogénicas. Foi sugerido que os doentes com CU possam ter um repertório aberrante daquelas células imunitárias que encimam um ambiente colitogénico; (3) o apêndice é curiosamente rico em células T *Natural Killer*

produtoras de Interleucina-13 (IL-13) comparativamente ao cólon e delgado. A IL-13, por sua vez, pode no contexto da CU, mediar uma resposta Th<sub>2</sub> aberrante, afetando a função de barreira epitelial e aumentando a exposição ao conteúdo luminal, contribuindo, em última instância, para a cascata inflamatória da doença. Compreende-se, portanto, que a remoção do apêndice afigura-se uma hipótese atrativa particularmente quando se esgotam todas as opções médicas disponíveis como foi exposto no caso clínico apresentado.<sup>4</sup>

Em 2009 um estudo de base binacional da Dinamarca e Suécia mostrou que apendicectomia quando realizada antes dos 20 anos de idade por apendicite ou linfadenite mesentérica parece reduzir o risco do desenvolvimento de CU.<sup>5</sup> Globalmente a maioria dos estudos neste tópico (tabela 1) sugerem um efeito benéfico da apendicectomia no curso da CU (redução da taxa de recidiva, redução da necessidade de imunossupressão, entre outros), sendo que no caso da PU a evidência é mais escassa, mas ainda assim favorável. Porém, o papel terapêutico da apendicectomia para a CU refratária permanece por ser provado. ■■■

## BIBLIOGRAFIA

1. Dubois E, Moens A, Geelen R, Sabino J, Ferrante M, Vermeire S. *Long-term outcomes of patients with ulcerative proctitis: Analysis from a large referral centre cohort*. United European Gastroenterol J. 2020; 8:933-41.
2. Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, Te Velde AA. *The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature*. Clin Experiment Immunol. 2016; 186:1-9.
3. Gilat T, Hachohen D, Lilos P, Langman MJ. *Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease: An international cooperative study*. Scand J Gastroenterol. 1987; 22:1009-24.
4. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink JR, Buskens CJ, Te Velde AA. *The link between the appendix and ulcerative colitis: Clinical relevance and potential immunological mechanisms*. Am J Gastroenterol. 2016; 111:163-9.
5. Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE. *Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark*. BMJ 2009; 338:b716.
6. Naganuma M, Iizuka B, Torii A, Ogihara T, Kawamura Y, Ichinose M, et al. *Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: Results of a multicenter case-controlled study in Japan*. Am J Gastroenterol. 2001; 96:1123-6.
7. Selby WS, Griffin S, Abraham N, Solomon MJ. *Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course*. Am J Gastroenterol. 2002; 97:2834-8.
8. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. *Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease*. Gut. 2002; 51:808-13.
9. Florin TH, Pandeya N, Radford-Smith GL. *Epidemiology of appendectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases*. Gut. 2004; 53:973-9.
10. Bolin TD, Wong S, Crouch R, Engelman JL, Riordan SM. *Appendectomy as a therapy for ulcerative proctitis*. Am J Gastroenterol. 2009; 104:2476-82.
11. Bageacu S, Coatmeur O, Lemaitre JP, Lointier P, Del Tedesco E, Phelip JM, et al. *Appendectomy as a potential therapy for refractory ulcerative proctitis*. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34:257-8.
12. Lee HS, Park SH, Yang SK, Kim SO, Soh JS, Lee S, et al. *Appendectomy and the clinical course of ulcerative colitis: a retrospective cohort study and a nested case-control study from Korea*. J Gastroenterol Hepatol. 2015; 30:470-7.

## CASO CLÍNICO 2

# Cirurgia em doente com Doença de Crohn e Melanoma

Temido MJ, Lopes S, Manso A, Portela F

### CASO CLÍNICO

Doente de 47 anos, do sexo feminino, referenciada a consulta de Gastrenterologia por alterações sugestivas de Doença de Crohn (DC) ileal em tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica realizada para estadiamento de neoplasia. O exame de imagem revelava espessamento parietal com hiperrealce de segmento de 26cm de íleon terminal, bem como espessamento e estenose focais de ansa ileal a montante, totalizando 40-50cm de extensão, com sinal do “pente”. Em consulta, a doente referia quadro de desconforto abdominal generalizado e diarreia, que não tinha anteriormente valorizado. Reportava quadro com cerca de três anos de evolução de 2 a 3 dejeções por dia sem sangue ou muco, sem urgência defecatória e sem dejeções noturnas. Relatava ainda que, nos cinco meses precedentes, havia perdido cerca de oito quilos. A doente tinha como antecedentes pessoais de relevo melanoma maligno, inicialmente totalmente removido com biópsia excisional, mas submetido a alargamento excisional e esvaziamento ganglionar por focos de lesão residual compatíveis com microsaturitose. A avaliação anatomo-patológica mostrou focos neoplásicos em 2

gânglios pelo que foi discutida a hipótese de tratamento adjuvante. A sua medicação habitual incluía alprazolam e probiótico, bem como loperamida em SOS. Negava hábitos alcoólicos, era fumadora com carga tabágica de 10 unidades-maço-ano. Realizou colonoscopia total que não mostrava alterações, apesar de percorridos os 5 centímetros distais do íleon terminal. As biópsias de íleon realizadas mostravam mucosa ileal de morfologia preservada. Posteriormente, foi submetida a enteroscopia de duplo balão que mostrou no íleon terminal, a partir de percorridos 10 centímetros várias úlceras serpiginosas e estenose relativa com ulceração que não se conseguiu franquear. As biópsias realizadas mostraram lléite crónica com atividade severa, tendo sido estabelecido o diagnóstico de DC. A doente iniciou terapêutica com budesonido, tendo obtido algum alívio sintomático. A reavaliação com ecografia axilar e tomografia por emissão de positrões (PET) não mostrou sinais de doença metastática pelo que manteve apenas protocolo de seguimento oncológico. Cerca de três meses depois, volta a ter novo quadro de agravamento com diarreia e dor abdominal. Analiticamente, apresentava hemoglobina 6g/dL e ferritina indoseável. Realizou uma ecografia abdominal que mostrou espessamento da parede do íleon terminal compreendendo um segmento com 25- 30 cm, com sinal de Doppler (score Limberg 3) e com dilatação ligeira a montante. Iniciou, então, ciclo de corticoterapia com prednisolona 40 miligramas por dia em esquema de desmame. Houve novamente melhoria sintomática até se encontrar a tomar 5 miligramas por dia. Nesta semana, a doente apresentou queixas de astenia marcada e desconforto à palpação da fossa ilíaca direita. Analiticamente apresentava novamente anemia ferropénica. Realizou ecografia abdominal que revelou novamente o espessamento da parede do íleon terminal, desta vez com aparente presença de plastron, sem coleções abcedadas. O caso foi discutido em reunião de decisão terapêutica (RDT) multidisciplinar pelo que foi proposto

#### Maria José Temido

Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

#### Sandra Lopes

Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

#### António Manso

Serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

#### Francisco Portela

Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

ciclo de antibioterapia com ciprofloxacina e terapêutica com vedolizumab. Iniciou novamente corticoterapia, desta vez com prednisolona 20 miligramas por dia em esquema de desmame, enquanto aguardava aprovação do fármaco biológico. A terapêutica com vedolizumab não levou a remissão sintomática tendo a doente iniciado novamente clínica de diarreia e dor abdominal após término da corticoterapia. Foi intensificada a terapêutica com o biológico e reiniciou corticoterapia. Cerca de um mês depois, foi reavaliada com enterografia por TC que mostrou espessamento e estratificação do íleon terminal, associado a redução do lúmen e sinal do pente, com uma extensão de 33cm. O caso foi novamente discutido em RDT e foi decidido alterar a terapêutica médica para ustecinumab. Apesar disto, também este fármaco não promoveu o alívio completo de sintomas e, um mês após o início da medicação, a doente apresenta-se com astenia marcada e valor de hemoglobina de 5.8g/dL: O quadro de doença ativa manteve-se apesar da intensificação do esquema terapêutico (ustecinumab, 90 mg, 4 em 4 semanas). Adicionalmente a doente teve dois episódios de infeções do trato urinário. Este facto, levou à revisão das imagens de entero-TC, tendo sido levantada a suspeita de fistula entero-vesical. Assim sendo, e por falência de terapêutica médica, foi proposta para cirurgia de ressecção, tendo sido realizada ressecção ileocecal (segmento ileal com 58 cm, sem evidencia de fistula entero-vesical). Nove meses após a cirurgia, a doente mantém-se com alívio sintomático e sem alterações analíticas sugestivas de doença em atividade.

## DISCUSSÃO

Apresentamos o caso de uma doente com DC com melanoma maligno associado. A doença inflamatória intestinal parece estar associada a um aumento de risco de melanoma, principalmente em casos de DC.<sup>1</sup> Para além disto, terapêuticas anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF) como infliximab ou adalimumab parecem ter associação com um aumento do risco de neoplasias malignas da pele, principalmente não-melanoma, mas também de melanoma.<sup>1-3</sup> Terapêuticas mais recentes, como o vedolizumab, não parecem aumentar o risco de neoplasias malignas<sup>4</sup> e a toma de ustecinumab associa-

-se a taxas de melanoma semelhantes às da população geral.<sup>3</sup> No caso apresentado, a utilização de terapêuticas anti-TNF, apesar de serem a primeira linha para tratamento de DC, não foi considerada por se tratar de uma doente com neoplasia cutânea concomitante. Assim sendo, em doente com DC, cortico-dependente, com melanoma maligno disseminado, a primeira opção terapêutica foi início de terapêutica médica com vedolizumab, dado o potencial menor risco de agravamento da neoplasia que esta terapêutica acarreta.

A maioria dos doentes com DC necessitam de cirurgia ao longo da sua vida.<sup>5</sup> A ressecção cirúrgica foi sendo, geralmente, apenas reservada para doentes em que ocorra fraca resposta à terapêutica médica ou com complicações como estenoses, fistulas ou abscessos.<sup>6</sup>

Apesar disto, o ensaio controlado e randomizado LIRIC mostrou que, nos casos de doença ileocecal limitada (menor que 40cm) não estenosante e não penetrante, a cirurgia representa uma alternativa à terapêutica médica, com resultados semelhantes.<sup>7</sup> Este estudo mostrou não haver diferenças na qualidade de vida um ano após o início do *follow-up* e que os custos eram mais reduzidos nos doentes submetidos a cirurgia. No seguimento verificou-se que os doentes submetidos a ressecção não necessitaram de reintervenção e que mais de metade dos doentes inicialmente submetidos a terapêutica biológica tiveram necessidade de cirurgia. Este trabalho levantou a discussão acerca de qual a melhor arma terapêutica a utilizar em DC inflamatória localizada e pouco extensa. Esta indicação foi nomeadamente acrescentada às recomendações europeias mais recentes para a abordagem cirúrgica na DC.<sup>8</sup>

Para além disto, começa a ser levantada controvérsia acerca de qual a melhor estratégia a implementar em doentes com DC refratária a terapêutica médica e em que momento deverá ser abandonada a escalada de terapêutica médica e ser iniciada a abordagem cirúrgica. Com o crescente número de opções terapêuticas disponíveis poderá existir a tendência de as esgotar, perdendo o momento mais adequado para a opção cirúrgica, resultando em futilidade terapêutica.<sup>9</sup> Por outro lado, é importante ressaltar que a abordagem cirúrgica na DC não é curativa, pelo que deve ter, como principal

objetivo o controlo de sintomas, preservando a maior extensão intestinal possível e mantendo a função.<sup>10</sup> No caso desta doente, por se tratar de um segmento longo de doença, o risco de recorrência seria alto, pelo que haveria a necessidade de terapêutica profilática.

Após falência do vedolizumab, foi novamente privilegiada a opção médica, desta vez com ustecinumab atendendo ao previamente exposto, nomeadamente à previsível necessidade de manter terapêutica profilática após a intervenção cirúrgica. Apenas após a ausência de resposta completa ao Ustecinumab foi considerada a terapêutica cirúrgica. Para além da refratariedade a várias terapêuticas imunomoduladoras, a presença de fistulas entero-vesicais é indicação para ressecção cirúrgica, sobretudo na presença de doença sintomática como infeções do trato urinário recorrentes.<sup>11</sup> Assim sendo, a cirurgia de ressecção foi considerada a melhor opção no caso desta doente. ■■

## REFERÊNCIAS

1. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth AA, Sandler RS, Kappelman MD. *Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease*. Gastroenterology. 2012; 143:390-9.e1.
2. Esse S, Mason KJ, Green AC, Warren RB. *Melanoma risk in patients treated with biologic therapy for common inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis*. JAMA Dermatology. 2020; 156:787-94.
3. Moran GW, Lim AW, Bailey JL, Dubeau MF, Leung Y, Devlin SM, et al. *Review article: Dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38:1002-24.
4. Click B, Regueiro M. *Managing risks with biologics*. Curr Gastroenterol Rep. 2019; 21:1.
5. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. *Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease*. Ann Surg. 2000; 231:38-45.
6. Torres J, Mehndru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. *Crohn's disease*. Lancet. 2017; 389(10080):1741-55.
7. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, et al. *Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial*. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 ;2:785-92.
8. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment*. J Crohn's Colitis. 2020; 14:155-68.
9. Kroesen AJ. *Early Surgery in Inflammatory Bowel Diseases Is a Better Option than Prolonged Conservative Treatment*. Visc Med. 2019; 35:355-8.
10. Feinberg AE, Valente MA. *Elective abdominal surgery for inflammatory bowel disease*. Surg Clin North Am. 2019; 99:1123-40.
11. Meima-van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, Bemelman WA. *Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review*. Int J Colorectal Dis. 2021; 36:1133-45.

**CASO CLÍNICO 3****Doença de Crohn perianal – terapêutica com células estaminais**

Ministro P, Pavão T, Valério F, Casimiro C

**CASO CLÍNICO**

Doente do sexo masculino com 39 anos de idade com diagnóstico de Doença de Crohn (DC) classificado como A2 L1 B3p (Classificação de Montreal).

O diagnóstico foi efetuado em 2002, aos 21 anos de idade. A apresentação da doença fez-se com quadro de ventre agudo com perfuração intestinal e necessidade de cirurgia emergente. Foi efetuada resseção ileo ceco cólica e anastomose primária. Em 2006 foi diagnosticada a doença perianal. Desde 2006 até 2020 foi submetido a três cirurgias anais, duas em 2006 e uma 2016 que envolveram drenagem de coleções abcedadas e colocação de setons. Foi medicado previamente com corticosteróides, antibioterapia, azatioprina, infliximab, adalimumab e vedolizumab.

Em Novembro 2020 apresentava em termos da doença luminal recidiva endoscópica Rutgerts i4 (estenose) mas com ausência de recidiva clínica. Os marcadores biológicos de atividade séricos e fecais traduziam a atividade endoscópica (PCR e calprotectina); a doença perianal mantinha atividade apresentando drenagem hemato-purulenta persistente, dor e tumefação perianal com impacto na atividade sexual.

O estudo combinado de RMN pélvica e ecoendoscopia endoanal com sonda rígida mostrou a existência de fistula complexa, transesfinctérica, com uma abertura interna e duas aberturas externas, ausência de coleções e hiperin-

tensidade nos trajetos fistulosos após administração de *gadolinium*.

Em termos de terapêutica médica estava medicado com ustecinumab 90 mg sc cada 8 semanas. Foi proposto em reunião multidisciplinar de DII terapêutica com células estaminais, a qual efetuou em Dezembro de 2020. O protocolo de injeção células estaminais envolve a exploração prévia do/dos trajetos com colocação loose setons e drenagem de focos séticos. O procedimento foi efetuado com o doente em posição de litotomia sob anestesia geral, foram retirados os setons efetuada curetagem dos trajetos, lavagem com soro fisiológico, encerramento do orifício interno com fio monofilamentar absorvível e posteriormente procedeu-se à injeção das células começando junto do orifício interno e ao longo dos trajetos (120 milhões de células). No pós-operatório apresentou algumas queixas álgicas com necessidade de analgesia oral tendo tido alta no dia seguinte ao procedimento

Manteve durante 2021 terapêutica com ustecinumab, não teve necessidade de antibioterapia. Após 12 meses de seguimento apresenta encerramento do orifício interno, sem encerramento do orifício externo, drenagem escassa e episódica referida pelo doente mas não presenciada, ausência tumefação, dor, ou limitações na atividade sexual (avaliação clínica, por RMN e eco endo-anal). Apresentou um quadro sub-oclusivo Outubro de 2021 o qual respondeu à terapêutica médica. Realizou dilatação endoscópica com balão CRE.

**Paula Ministro**

Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Tondela Viseu EPE

**Tiago Pavão**

Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar Tondela Viseu

**Fernando Valério**

Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar Tondela Viseu

**Carlos Casimiro**

Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar Tondela Viseu

**DISCUSSÃO**

A Doença de Crohn apresenta-se como um processo inflamatório transmural e pode ocorrer em qualquer localização do tubo digestivo bem como na região perianal. Apresenta um curso clínico diversificado em que se alternam períodos de remissão com períodos sintomáticos. Os sintomas estão relacionados com o fenótipo da doença, localização e comportamento.

A doença perianal penetrante apresenta uma incidência cumulativa crescente com a evolução da doença, a qual

se situa entre os 26 a 30% aos 20 anos de evolução.<sup>1,2</sup> A prevalência da doença perianal é mais elevada quando a doença luminal atinge o cólon ou reto, sendo mais baixa na localização ileal.

As fistulas associadas à DC são complexas em 50 a 80% dos casos, ou seja, supra, extra ou transesfincterias altas ou múlti-orificiais, podendo ainda, envolver outros órgãos pélvicos como a vagina e a uretra.<sup>3-5</sup> A classificação das fistulas entre simples e complexas é importante pois as fistulas complexas apresentam uma taxa de cicatrização de 64,4 % e apenas 37% dos casos apresentam remissão aos 10 anos enquanto que nas fistulas simples a taxa de cicatrização é de 88,2 % e aos 10 anos 66,4% dos doentes estão em remissão.<sup>6,7</sup>

Os objetivos da terapêutica da DC perianal são o tratamento da sépsis perianal, preservação estrutural do esfíncter anal e da função esfíncteriana, cicatrização dos trajetos fistulosos, prevenção da recorrência, evitar a derivação do trânsito intestinal e otimizar a qualidade de vida nas suas diferentes dimensões.

O tratamento das fistulas complexas associadas à DC combina abordagem médica e cirúrgica, a qual engloba de forma sequencial o controlo da sépsis com antibio-terapia sistémica e drenagem das coleções através da colocação de loose setons e o controlo da doença de base através de fármacos biotecnológicos associados ou não a imunomoduladores.

A doença perianal refratária define-se como aquela em que, sob terapêutica médica otimizada, não ocorre cicatrização dos trajetos fistulosos, persiste a drenagem com recorrência de coleções; há recorrência da doença previamente em remissão. Um terço dos doentes tem doença refratária e 20% dos doentes com doença refratária necessita de proctectomia para controlo da doença.<sup>8</sup>

Na doença refratária existem opções cirúrgicas, similares às usadas para o tratamento das fistulas criptogénicas, contudo, com resultados dispare e sem evidência robusta que suporte a sua utilização. Como último recurso poderá haver necessidade de realização de derivação do trânsito com a construção de ostomia temporária ou definitiva.

Uma revisão sistemática das diferentes opções terapêuticas usadas na DC fistulizante perianal mostrou uma grande variabilidade em termos de ausência de resposta

(0 a 80%) e recidiva (0 a 66%) . No entanto, os resultados são difíceis de interpretar devido a heterogeneidade dos estudos, diferente metodologia, definição de objetivos e duração do seguimento. Apesar de todas as limitações, os achados sugerem que existe elevada percentagem de insucesso terapêutico e de recidiva realçando a necessidade de novas opções terapêuticas.<sup>9</sup>

Dentro das novas opções terapêuticas, encontram-se a utilização de matrizes biológicas e artificiais, injetáveis localmente, bem como as células estaminais (CE) autólogas ou alogénicas.

As CE são células indiferenciadas que têm a capacidade de autorrenovação, diferenciação e são programáveis por fatores transcricionais. Elas podem adotar um fenótipo anti-inflamatório ou pró-inflamatório segundo o meio em que se encontram, estabelecendo uma relação dinâmica com o sistema imune inato e adaptativo.<sup>10</sup>

As CE adiposas podem ser obtidas de modo autólogo ou alogénico. As CE autólogas são colhidas do próprio doente e injetadas a nível dos tecidos circundantes às fistulas. A metodologia utilizada para a preparação, conservação e injeção das células é heterogénea e a evidência que suporta o seu uso é escassa.<sup>11-15</sup> As CE alogénicas são obtidas de um dador saudável, sofrem um processo de preparação homogéneo, têm baixa imunogenicidade, tolerância adequada, estão prontas a utilizar e têm uma qualidade consistente.<sup>16,17</sup> O mecanismo de ação das CE é complexo e diversificado salientando-se a imunomodulação, promoção e regeneração tecidual, angiogenese e cicatrização.<sup>18</sup> Alguns autores defendem que o efeito terapêutico na DC perianal é mediado principalmente pelas suas propriedades anti inflamatórias.<sup>19</sup>

O darvadstrocel (DVT), consiste numa suspensão de células estaminais alogénicas, expandidas com origem em tecido adiposo, e é a primeira terapêutica celular aprovada para a DC. Foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento para uso da doença perianal refratária ao tratamento convencional, do qual fazem parte os imunomoduladores ou terapêutica biotecnológica, após análise da evidência resultante de estudo de fase III.<sup>17</sup>

O DVT foi comparado com a terapêutica standard num estudo randomizado, controlado, duplamente cego, multicêntrico. Todos os doentes apresentavam fistulas

complexas com dois ou mais orifícios externos associadas a coleções abcedadas; os critérios adicionais de seleção foram a existência de não mais do que 2 orifícios internos e não mais do que 3 orifícios externos com drenagem persistente há mais de 6 semanas. Só foram considerados para terapêutica doentes refratários a 1 ou mais tratamentos concomitantes: antibióticos durante 1 mês, imunomoduladores durante 3 meses ou anti TNF em fase de terapêutica de manutenção. Foram excluídos doentes com proctite severa, fistulas reto vaginais, estenose anal, naíves de terapêutica médica, sob corticosteróides nas 4 semanas anteriores ao tratamento. Todos os doentes foram submetidos a avaliação prévia com drenagem das coleções, colocação de *loose setons* e posteriormente submetidos a encerramento do/dos orifício/s interno/s. No grupo placebo foi injetado soro fisiológico e no braço ativo o DVT (120 milhões de células). O objetivo primário do estudo era o encerramento de todos os orifícios externos que apresentavam drenagem na avaliação clínica pré terapêutica e a ausência de coleções abcedadas superiores a 2 cm na RMN pélvica, às 24 semanas. Foram randomizados 212 doentes, 107 para DVT e 105 para o grupo de controlo, sem diferenças nos dados demográficos ou características da doença. O objetivo primário, remissão clínica e imagiológica (RMN) pelos critérios definidos, foi conseguido. Verificou-se que a taxa de remissão combinada às 24 semanas foi significativamente maior no grupo do DVT do que o grupo controlo (49.5% vs. 34.3%, respetivamente; diferença 15.2% com IC 97.5% 0.2-30.3;  $p=0.024$ ) e que às 52 semanas a resposta persistia (54.2% vs 37.1%, respetivamente; diferença de 17.1% com IC 95% 3.9-30.3;  $p=0.012$ ). Durante as 52 semanas de seguimento não se verificaram efeitos adversos graves sendo os mais frequentes a proctalgia e os abscessos perianais, sem diferenças significativas entre os grupos.<sup>17</sup>

O caso clínico que expusemos ilustra as limitações da terapêutica médica da doença de Crohn em fenótipos mais agressivos e salienta a necessidade de abordagem diferenciada e multidisciplinar. Pelo que expusemos a evidência para o uso das células estaminais em doentes refratários parece-nos clara. Neste caso, o DVT acrescentou à terapêutica standard uma remissão clínica e imagiológica duradora em relação à localização perianal.

No entanto, a terapêutica com ustecinumab não conseguiu evitar a recidiva clínica e endoscópica da doença luminal tendo sido necessário a realização de dilatação de estenose no ileon neoterminal. ■■■

## BIBLIOGRAFIA

1. Park SH, Aniwan S, Scott Harmsen W, et al. Update on the natural course of fistulizing perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2019; 25:1054–60. doi:10.1093/ibd/izy329
2. Schwartz DA, Loftus E V., Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002; 122:875–80. doi:10.1053/gast.2002.32362
3. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17:1145–51. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01561.x
4. Chaparro M, Burgueno P, Vera I, et al. Epidemiological study of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011; 140 Suppl:S736. doi:10.1016/S0016-5085(11)63061-8
5. Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, et al. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:773–7. doi:10.1097/DCR.0B013E31825228B0
6. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1508–30. doi:https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.08.025
7. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21:525–7. doi:10.1136/gut.21.6.525
8. Molendijk I, Peeters KCMJ, Baeten CIM, et al. Improving the outcome of fistulising Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28:505–18. doi:https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.04.011
9. Panes J, Reinisch W, Rupniewska E, et al. Burden and outcomes for complex perianal fistulas in Crohn's disease: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2018; 24:4821–34. doi:10.3748/wjg.v24.i42.4821
10. Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. *Cell Stem Cell* 2013; 13:392–402. doi:10.1016/j.stem.2013.09.006
11. Dietz AB, Dozois EJ, Fletcher JG, et al. Autologous mesenchymal stem cells, applied in a bioabsorbable matrix, for treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2017. 153; 59–62.e2. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.001
12. Philandrianos C, Serrero M, Grimaud F, et al. First clinical case report of local microinjection of autologous fat and adipose-derived stromal vascular fraction for perianal fistula in Crohn's disease. *Stem Cell Res Ther*. 2018; 9:4. doi:10.1186/s13287-017-0736-6
13. Dige A, Hougaard HT, Agnholt J, et al. Efficacy of injection of freshly collected autologous adipose tissue into perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019;156: 2208–2216.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.02.005
14. Laureti S, Gionchetti P, Cappelli A, et al. Refractory complex Crohn's perianal fistulas: A role for autologous microfragmented adipose tissue injection. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26:321–30. doi:10.1093/ibd/izz051
15. Sørensen KM, Jensen CH, Sheikh SP, et al. Treatment of fistulizing perianal Crohn's disease by autologous microfat enriched with adipose-derived regenerative cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2021. doi:10.1093/ibd/izab276
16. de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, et al. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis*. 2013; 28:313–23. doi:10.1007/s00384-012-1581-9
17. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016; 388:1281–90. doi:10.1016/S0140-6736(16)31203-X
18. Carvello M, Lightner A, Yamamoto T, et al. Mesenchymal stem cells for perianal Crohn's disease. *Cells*. 2019;8:764. doi:10.3390/cells8070764
19. Bisleghi G, Wolthuis A, Van Assche G, et al. Cx601 (darvadstrocel) for the treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2019; 19:607–16. doi:10.1080/14712598.2019.1623876