

REVISTA PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

VOL. 17 Nº 2 ●●● MAIO/AGOSTO 2020

ISSN 2183-3729



Sociedade
Portuguesa de
Coloproctologia

COLOPROCTOLOGIA

BOLSA DE INVESTIGAÇÃO E BOLSAS DE ESTÁGIO



ESPECIALISTAS E INTERNOS (GASTROENTEROLOGIA / CIRURGIA)

CANDIDATURAS DIRIGIDAS À SOCIEDADE PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA
spcoloprocto@gmail.com

DATA LIMITE: 15 DE SETEMBRO DE 2020

REGULAMENTO DISPONÍVEL EM:

www.spcoloprocto.org

Bolsa de investigação no valor de 10.000 euros
Bolsas de estágio no valor de 3.000 euros



AV. FONTES PEREIRA DE MELO, 25, 1º ESQ., 1050-117 LISBOA

TELEMÓVEL: 926794599

Editorial | Editorial

- 05 Editorial
Dra. Anabela Pinto

Sociedade Portuguesa de Coloproctologia

- 06 Trabalhos Premiados pela Sociedade Portuguesa de Coloproctologia em 2019

Artigo de Revisão | Review Article

- 09 Preparação intestinal para a colonoscopia – Escalas de Avaliação
Bowel preparation – quality scales for colonoscopy
C. Macedo, N. Almeida, P. Figueiredo

Artigos Originais | Original Articles

- 15 **Vedolizumab na Doença Inflamatória Intestinal – Uma série da vida real**
Resultados preliminares de um centro terciário
Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease - A real life series
Preliminary results of a tertiary centre
Lagchar Barreto, Mariana Sant'Anna*, Sofia Mendes, Margarida Ferreira, Sandra Lopes, Manuela Ferreira, Francisco Portela, Luís Tomé
- 21 **Switching do infliximab original (Remicade®) para o infliximab biossimiliar (Remsima®) em doentes com Doença Inflamatória Intestinal – Avaliação retrospectiva da eficácia e imunogenicidade –**
Switching from original infliximab (Remicade®) to biosimilar infliximab (Remsima®) in patients with Inflammatory Bowel Disease
– Retrospective assessment of efficacy and immunogenicity -
C. Macedo, F. Portela, S. Lopes, S. Mendes, A. M. Ferreira, M. Ferreira, L. Tomé
- 27 **Tratamento cirúrgico do sinus pilonidal sacrococcígeo – Análise retrospectiva de 4 anos**
Surgical treatment of pilonidal disease: A retrospective 4-year analysis
D. Parente, I. Sales, I. Gil, M. Neves, I. Sousa, S. Ferraz, N. Rama, V. Faria
- 36 **Excisão total do mesorrecto por via transanal – A nossa experiência**
Transanal total mesorectal excision - Our experience
M. Duarte, N. Vilela, L. Ferreira, P. Mesquita, M. Jorge
- 39 **HEMORROITEQ study: Efetividade e segurança da combinação de um venotrópico a duas modalidades instrumentais na doença hemorroidária com prolapso**
HEMORROITEQ study: Effectivity and safety of combined phlebotonic and two non-surgical modalities for the treatment of prolapsed hemorrhoidal disease
Joana Roseira, Ana Margarida Vieira, Ana Marreiros, Helena Tavares de Sousa, Tânia Gago, Ana Catarina Cunha, Pedro Campelo, Luís Contente, Horácio Guerreiro

Caso Clínico | Clinical Case

- 49 **Cancro anal em doente com doença de Crohn**
Anal cancer in a patient with Crohn's disease
A Alagoa João, R Marinho, R Rocha, L Martins Figueiredo, C Sobrinho, E Afonso, C Leichsenring, AM Oliveira, C Rodrigues, C Carneiro, A del Rio, V Gerales, J Reis e V Nunes

■ ■ ■ Corpo Editorial

Diretor

João Ramos de Deus

Editor

Anabela Pinto

Editores Adjuntos

Irene Martins

José Assunção Gonçalves

Nuno Rama

Paula Ministro

Conselho Científico

Alexandre Duarte

Ana Azevedo

Ana Célia Caetano

Andreia Albuquerque

António Oliveira

Carlos Casimiro

Carlos Vaz

David Horta

Fernando Castro Poças

Francisco Portela

Gabriela Duque

Henrique Morna

João Pimentel

Jorge Sousa

Manuel Liberato

Manuel Limbert

Maria João Bettencourt

Marisa Santos

Nuno Rama

Pedro Correia da Silva

Rui Quintanilha

Sandra Barbeiro

Susana Lopes

Teresa Santos Silva

■ ■ ■ Órgãos Sociais

DIREÇÃO

Presidente

João Ramos de Deus

Secretária-Geral

Irene Martins

Vice-Presidente

Alexandre Duarte

Presidente Eleito

Francisco Portela

Secretária-Geral Adjunta

Paula Ministro

Tesoureiro

José Assunção Gonçalves

VOGAIS

Ana Azevedo

Ana Célia Caetano

Anabela Pinto

Carlos Casimiro

Carlos Vaz

David Horta

Fernando Castro Poças

Gabriela Duque

Henrique Morna

Manuel Limbert

Maria João Bettencourt

Marisa Santos

Nuno Rama

Rui Quintanilha

Sandra Barbeiro

Susana Lopes

Teresa Santos Silva

ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

Pedro Correia da Silva

Vice-Presidente

Manuel Liberato

Secretário

Jorge Sousa

CONSELHO FISCAL

Presidente

João Pimentel

Secretário

Andreia Albuquerque

Vogal

António Oliveira

Secretariado

e-mail: spcoloprocto@gmail.com

Site: www.spcoloprocto.org

Caros colegas

Atravessamos um período difícil que interferiu na actividade das sociedades científicas de todo o mundo.

A Sociedade Portuguesa de Coloproctologia não foi excepção. Obrigou-se a anular algumas reuniões regionais previstas para 2020. E o XXX Congresso Nacional de Coloproctologia (reunião magna anual da nossa sociedade, habitualmente realizada em Novembro) foi adiado para Janeiro de 2021. Incluímos neste número o cartaz que publicita o evento e o respectivo programa preliminar.

No entanto, os objectivos fundamentais da nossa sociedade, definidos nos estatutos, não podiam ser defraudados.

Nesse sentido, a Revista Portuguesa de Coloproctologia, sendo propriedade da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia e um dos seus órgãos de divulgação, manteve a actividade com a periodicidade quadrimestral habitual.

Esta sociedade científica resulta de um abraço antigo entre a Cirurgia e a Gastrenterologia, e a revista pretende divulgar o trabalho dos respectivos serviços (nacionais e estrangeiros).

Em 2019, ensaiámos o modelo digital com um dos números da revista. Em reunião da Direcção da Sociedade foi decidido adoptar, definitivamente, esse formato.

Contamos com um site completamente renovado - porta de entrada da divulgação da actividade da nossa Sociedade e, portanto, da revista.

A publicação do primeiro número deste ano, inteiramente preenchido por recomendações, acabou por ser perturbada pela pandemia. Pedimos desculpa pelo atraso.

Este número (Maio/Agosto) foi publicado atempadamente.

Inclui sete trabalhos, cujos autores trabalham em vários hospitais do país. Reúne um artigo de revisão, um caso clínico e cinco artigos originais. Aborda temas que caracterizam a Coloproctologia - doença inflamatória crónica do intestino, doença funcional, doença oncológica do recto e do canal anal, patologia anorrectal

benigna. Um dos trabalhos recebeu o prémio “Medtronic – Investigação em Coloproctologia”, 2019.

À semelhança dos números anteriores, incluímos publicidade institucional. Chamo a atenção para a divulgação (acima referido) do XXX Congresso Nacional de Coloproctologia e ainda das bolsas de investigação e de estágio patrocinadas pela nossa sociedade. A publicidade institucional pretende estimular o interesse dos leitores para a Coloproctologia

A Revista Portuguesa de Coloproctologia foi, desde sempre, patrocinada pela indústria farmacêutica com a inclusão de páginas de publicidade. Agradecemos, muito, o seu apoio. O formato digital proíbe-nos esse recurso e, assim, é, actualmente, patrocinada apenas pela Sociedade Portuguesa de Coloproctologia.

No entanto, as revistas científicas (todas, sem excepção) dependem, de forma óbvia, da disponibilidade e empenho dos revisores, mas, principalmente, do trabalho dos autores.

Esperamos que continuem a confiar na Revista Portuguesa de Coloproctologia como instrumento de divulgação da vossa actividade científica. Este continua a ser o nosso compromisso.

Deixamos um agradecimento.

Anabela Pinto

Editora da Revista Portuguesa de Coloproctologia

Trabalhos Premiados pela Sociedade Portuguesa de Coloproctologia em 2019

PRÉMIO “MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL”

NEUROMODULAÇÃO SAGRADA NO TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA ANAL: CASUÍSTICA DE 26 DOENTES

Autores: Nobre, J.¹; Laureano, M.¹; Gonçalves, I.¹; Ferreira, N.¹; Valente, T.¹; Rama, N.²; Clara, P.¹; Santos, M.C.¹

¹ Serviço de Cirurgia² do Centro Hospitalar de Leiria

² Serviço de Cirurgia¹ do Centro Hospitalar de Leiria

Contacto: andre_f_caiado@hotmail.com

PRÉMIO “MELHOR VÍDEO”

Em ex-aequo

DISSECÇÃO DA MUCOSA DE LEIOMIOMA DO RECTO POR TÉCNICA DE TUNELIZAÇÃO

Autores: Flor de Lima M; Nunes N; Chálim Rebelo C; Moura DB; Costa Santos V; Rego AC; Pereira JR; Paz N; Duarte MA

Serviço de Gastrenterologia do Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE

Contacto: margaridaflordelima@hotmail.com

HEMICOLECTOMIA DIREITA LAPAROSCÓPICA COM EXCISÃO COMPLETA DO MESOCOLON: ABORDAGEM ESTANDARIZADA COM O CONCEITO DE CRITICAL VIEW

Autores: Mariana Peyroteo; Rita Canotilho; Margarida Correia; Catarina Baía; Pedro Martins; Luís Lencastre; José Flávio Videira; Abreu de Sousa

Instituto Português de Oncologia do Porto

Contacto: mariana.peyroteo@gmail.com

PRÉMIO “MELHOR CASO CLÍNICO”

NEM TUDO O QUE RELUZ É OURO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Autores: Raquel Pimentel, Catarina Correia, Sandra Lopes, Sofia Mendes, Iolanda Ribeiro, António Manso, Paulo Azinhais, Luís Semedo, Francisco Portela, Pedro Figueiredo

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC);

Centro Hospitalar do Baixo Vouga (CHBV)

Contacto: raquelreispimentel@hotmail.com

PRÉMIO “MELHOR POSTER”

Em ex-aequo

ACTINOMICOSE ABDOMINAL: EXPERIÊNCIA DE UMA UNIDADE LOCAL DE SAÚDE

Autores: Marques Sara; Machado-Neves Raquel; Ruibal Gonzalo; Barbosa Eva

Hospital Pedro Hispano (ULSM)

Contacto: saradbmarques@gmail.com

O PAPEL DOS DIÁRIOS INTESTINAIS NA CONSULTA EXTERNA DE GASTREENTEROLOGIA

Autores: Sofia S. Mendes; Tiago Leal; Maria Silva; Ana Célia Caetano; Raquel Gonçalves

Hospital de Braga

Contacto: sofiadasilvamendes@gmail.com

PRÉMIO MELHOR ARTIGO CIENTÍFICO

Em ex-aequo

APENDICECTOMIA CLÁSSICA VS LAPAROSCÓPICA: ANÁLISE DE 1000 CASOS

Autores: Nobre, J.¹; Laureano, M.¹; Gonçalves, I.¹; Ferreira, N.¹; Valente, T.¹; Rama, N.²; Clara, P.¹; Santos, M.C.¹

¹ Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar de Leiria ² Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar de Leiria

Contacto: nobre.j@gmail.com

REMOÇÃO DE PÓLIPOS DO CÓLON E RECTO EM DOENTES SOB ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS OU ANTICOAGULANTES ORAIS

Autora: Cristina Chagas, MD Gastrenterologista, Assistente Graduada Sénior de Gastrenterologia, Diretora do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Contacto: cristinachagas64@gmail.com

XXX CONGRESSO
NACIONAL DE

COLOPROCTOLOGIA

CENTRO DE CONGRESSOS DO ESTORIL
21, 22 E 23 DE JANEIRO DE 2021



XXX CONGRESSO NACIONAL DE COLOPROCTOLOGIA

PROGRAMA PRELIMINAR I PRELIMINARY PROGRAM

MASTER CLASS - EUROPEAN SOCIETY OF COLOPROCTOLOGY

COLOPROCTOLOGIA EM TEMPO DE PANDEMIA
Coloproctology during a pandemic

RELAÇÃO MÉDICO-DOENTE NA ERA DIGITAL
Doctor-patient relationship in the digital era

INCONTINÊNCIA ANAL
Anal incontinence

PRURIDO ANAL
Pruritus ani

TERAPÊUTICA CONSERVADORA DE ESFÍNCTER NA FÍSTULA PERIANAL
Sphincter-preserving fistula management

OUTRAS PATOLOGIAS BENIGNAS ANORRETAIS
Other benign anorectal disorders

HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CROHN
Crohn's disease natural history

ENDOMETRIOSE
Endometriosis

LESÕES POLIPÓIDES COLORRETAIS
Colorectal polyps

RASTREIO DO CANCRO DO CÓLON E RETO
Colorectal cancer screening

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO RETO
Neuroendocrine tumors of the rectum

HEMICOLECTOMIA DIREITA
Right hemicolectomy

ORGANIZAÇÃO I ORGANIZATION

PRESIDENTE DA SPCP | João Ramos de Deus PRESIDENTE DE HONRA DO CONGRESSO | Antonino Camacho

PRESIDENTE DO CONGRESSO | Irene Martins SECRETÁRIO DO CONGRESSO | José Assunção Gonçalves

COMISSÃO ORGANIZADORA | Anabela Pinto, Carlos Vaz, David Horta, Irene Martins, José Assunção Gonçalves, Manuel

Limbert, Maria João Bettencourt

Preparação intestinal para a colonoscopia – Escalas de Avaliação

Bowel preparation – quality scales for colonoscopy

C. Macedo¹, N. Almeida^{1,2}, P. Figueiredo^{1,2}

RESUMO

A colonoscopia é o método de eleição para a visualização da mucosa cólica. A preparação intestinal é um elemento chave para uma colonoscopia de e com qualidade, otimizando a acuidade diagnóstica e a segurança dos procedimentos terapêuticos. A adequação da preparação intestinal deve ser descrita e documentada no relatório integrando os critérios de qualidade da mesma. Este registo deve ser padronizado, fácil de obter, fiável e validado. Nesse sentido, surgiram, ao longo do tempo, várias escalas de preparação: Aronchick, Ottawa, Boston, Harefield, Chicago, Marden e B-Clear. Todas apresentam vantagens e limitações. No entanto, a escala de preparação de Boston é a mais fácil de usar, a melhor estudada e validada, apresentando boa reprodutibilidade inter e intra-observador. Adicionalmente, é a única escala validada em Portugal. Por conseguinte, considerando como limiar de boa preparação uma pontuação parcial de 2 e uma pontuação total de 6, esta deve ser a escala a adotar na nossa prática clínica.

ABSTRACT

Colonoscopy is the method of choice for the observation of colic mucosa. Intestinal preparation is a key element for a colonoscopy of quality, optimizing diagnostic accuracy and the safety of therapeutic procedures. The quality of bowel preparation should be described and documented in the report integrating the quality criteria of colonoscopy. This record should be standardized, easy to obtain, reliable and validated. Hence, various preparation scales have emerged over time: Aronchick, Ottawa, Boston, Harefield, Chicago, Marden and B-Clear. All have advantages and limitations. However, the Boston preparation scale is the easiest to use, the best studied and validated showing good inter and intra-observer reproducibility. Additionally, it is the only validated scale in Portugal. Therefore, considering a good preparation the one that has a partial score of 2 and a total score of 6, this should be the scale to adopt in our clinical practice.

INTRODUÇÃO

A colonoscopia é o método de eleição para a avaliação do cólon e o mais efetivo no rastreio do cancro colón-rectal.¹ A acuidade diagnóstica desta técnica endoscópica e a segurança dos procedimentos terapêuticos que a mesma possibilita estão, em grande medida, dependentes da preparação intestinal. Uma preparação intestinal inadequada é aquela que não permite a visualização de pólipos superiores a 5 milímetros sendo esta avaliação realizada no reto e colón sigmoide, estando formalmente indicado interromper o procedimento se não for viável a

otimização com lavagem e aspiração.² Tal ocorre em cerca de 20 a 25% das colonoscopias realizadas.² São vários os fatores preditores de má preparação, dos quais se destacam: sexo masculino, idade avançada, determinadas comorbilidades (diabetes *mellitus*, demência, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral), hospitalização e má preparação prévia.³ Uma baixa adesão às instruções dadas, o início da toma no momento errado e atrasos no começo da realização do exame também contribuem para a má preparação.³ As consequências de uma preparação inadequada incluem baixas taxas de deteção de adenomas, baixas taxas de entubação cecal, prolongamento do tempo de exame, maior probabilidade de complicações nos procedimentos terapêuticos e menor intervalo de tempo entre colonoscopias.⁴ A preparação intestinal ideal será aquela que consegue evacuar todo o material fecal do cólon no menor tempo possível, sem

¹Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

²Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

TABELA 1 | Escala de Aronchick

5 pontos	Inadequado (necessário repetir preparação)
4 pontos	Má (fezes semi-sólidas não passíveis de aspiração; visualização < 90% da mucosa)
3 pontos	Razoável (fezes semi-sólidas não passíveis de aspiração; visualização > 90% da mucosa)
2 pontos	Boa (líquido claro ocupando < 25% mucosa; visualização > 90% da mucosa)
1 ponto	Excelente (visualização > 95% da mucosa)

provocar alterações grosseiras macro ou microscópicas da mucosa. Adicionalmente, a preparação deve ser segura, barata, bem tolerada e sem efeitos adversos.³ A escolha do produto ideal deve ser um compromisso entre a tolerabilidade e a eficácia, com maior ênfase para esta última. Em termos ideais a avaliação da preparação apenas deve ser efetuada após lavagem e aspiração vigorosa dos resíduos, numa tentativa de otimização da mesma. É fundamental que a qualidade da preparação esteja descrita adequadamente no relatório do exame uma vez que faz parte dos critérios de qualidade.⁵ As escalas de preparação surgiram da necessidade de definir a adequabilidade da preparação através da uniformização de conceitos, diminuindo a subjetividade interpessoal. Uma escala ideal é uma escala validada, confiável, reproduzível, com um número adequado de variáveis e sensível à mudança. Estão descritas várias escalas na literatura: Aronchick (1999), Ottawa Bowel Preparation Quality Scale (2004), Boston Bowel Preparation Scale (2009), The Marden Bowel Preparation Classification (2009), Harefield Cleansing Scale (2013), Chicago Bowel Preparation Scale (2013) e B-Clear (2013). No entanto, das escalas desenvolvidas são poucas as completamente validadas na prática clínica.^{6,7}

A escala de Aronchick foi a primeira escala a ser desenvolvida. A qualidade da preparação é estimada pela percentagem de fezes que cobre a mucosa em toda a extensão cólica tratando-se, portanto, de uma escala que avalia a preparação no seu global e não por segmentos. A pontuação é atribuída antes de qualquer lavagem ou aspiração, variando de 1 (excelente) a 5 (inadequada) como descrito na Tabela 1.^{6,8} Apesar de ser uma escala simples não está validada e apresenta grande variabilidade inter-observador e subjetividade, uma vez que se generaliza a

TABELA 2 | Escala de Ottawa

Pontuação por cada segmento cólico	
4 pontos	Inadequado (fezes sólidas não aspiráveis ou laváveis)
3 pontos	Má (necessário lavar e aspirar para obter uma visualização razoável)
2 pontos	Razoável (necessário aspirar líquido para visualizar adequadamente)
1 ponto	Boa (quantidade mínima de líquido turvo)
0 pontos	Excelente (visualização clara da mucosa)
Quantidade de líquido em todo o cólon	
2 pontos	Grande quantidade de líquido
1 ponto	Moderada quantidade de líquido
0 pontos	Pequena quantidade de líquido

avaliação de determinado segmento para todo o cólon. Para além disto, não há limiar estabelecido para diferenciar uma preparação adequada de uma inadequada.^{8,6}

A escala de preparação intestinal de Ottawa foi a segunda desenvolvida e encontra-se validada embora num pequeno número de publicações.⁹ O cólon é avaliado em três segmentos (direito, transversal e esquerdo) e separadamente é classificada a quantidade de líquido presente ao longo de todo o cólon (Tabela 2). Desta forma, a escala mede não só o grau de limpeza do cólon, mas também o esforço em termos de lavagem e aspiração para obter uma ótima visualização da mucosa.⁶ Na avaliação por segmentos, é atribuída uma pontuação de 0 (excelente) a 4 (inadequada) por segmento. Relativamente à segunda variável desta escala é cotada de 0 a 2 de acordo com quantidade de líquido presente em todo o cólon.⁹

A pontuação final, após o somatório das partes, varia de 0 a 14 pontos. Uma pontuação ≤ 8 apresenta uma sensibilidade de 100% e especificidade de 91% para a deteção de pólipos > 5mm pelo que pontuações superiores implicam a realização de uma nova colonoscopia.⁹ Como vantagens, esta escala apresenta uma avaliação por segmentos considerando as ações de lavagem e aspiração durante o procedimento, e apresenta uma boa reprodutibilidade inter-observador e boa correlação com deteção de pólipos de diâmetro superior a 5 mm. No entanto, pode

TABELA 3 | Escala de Boston

3 pontos	Ausência de líquido permitindo uma excelente visualização da mucosa
2 pontos	Pequena quantidade de líquido fecal, permitindo uma boa visualização da mucosa
1 ponto	Fezes líquidas e semi-sólidas comprometendo a visualização da mucosa
0 pontos	Fezes sólidas a impedir a observação da mucosa

tornar-se uma escala pouco prática na clínica, dada a sua complexidade (avaliação de 3 segmentos com 5 possíveis níveis de preparação e a variável adicional do volume de líquido cólico). Por outro lado, é importante salientar que as manobras de lavagem e aspiração penalizam a pontuação final.

A escala de preparação intestinal de Boston, desenvolvida pelo departamento de Gastrenterologia do Centro Médico de Boston e publicada em 2010, surgiu da necessidade de ultrapassar algumas falhas das escalas disponíveis até ao momento, nomeadamente na ausência da consideração da lavagem e aspiração.¹⁰ Contrariamente às escalas anteriores, a escala de Boston avalia a limpeza intestinal aquando da retirada do colonoscópio e após medidas vigorosas de lavagem e aspiração. Esta escala pontua de 0 a 3 pontos de acordo com o grau de limpeza em cada um dos três segmentos cólicos (direito, transversal e esquerdo), podendo a pontuação total ir de 0 a 9 pontos (Tabela 3).^{8,6}

A validação clínica demonstrou que uma pontuação ≥ 5 está significativamente associada a uma maior taxa de deteção de pólipos.¹¹ Por conseguinte, aconselha-se repetição da colonoscopia dentro de um ano se pontuação < 5 , dentro de 4 anos se pontuação 5-6 e aos 10 anos se pontuação ≥ 7 .¹¹ Existe uma boa reprodutibilidade inter e intra-observador independentemente da experiência do gastroenterologista.¹² A escala de Boston é uma escala simples, amplamente validada em vários estudos, incluindo em Portugal,¹² com uma boa correlação com a taxa de deteção de pólipos e a primeira a estabelecer um limite abaixo do qual é mandatório a repetição do exame a curto prazo. No entanto, ao não discernir a quantidade de líquidos/resíduos fecais por

TABELA 4 | Escala de Harefield

4 pontos	Ausência de qualquer resíduo incluindo líquidos
3 pontos	Líquido límpido
2 pontos	Líquido acastanhado ou fezes semi-sólidas totalmente removíveis
1 ponto	Fezes semi-sólidas parcialmente removíveis
0 pontos	Fezes sólidas não passíveis de remoção

segmento pode levar a que mesmo havendo avaliações por segmentos inadequadas, a pontuação total seja superior a 5 e assim considerada razoável. Com o intuito de ultrapassar esta limitação um dos estudos de validação da escala,¹¹ verificou que uma pontuação total ≥ 6 e/ou uma pontuação por segmento ≥ 2 definem a presença de uma preparação intestinal adequada que permite um intervalo de 10 anos até à próxima colonoscopia em 89% dos casos. Deste modo, se existir uma pontuação ≤ 1 num segmento está indicada a repetição da colonoscopia no intervalo de 1 ano. Por outro lado, salienta-se a discrepância entre a pontuação 1 e 2, faltando muitas vezes, na prática clínica, um valor intermédio.

A escala de preparação intestinal de Harefield descrita inicialmente em 1990 e posteriormente modificada (2013), avalia 5 segmentos cólicos (ascendente, transversal, descendente, sigmoide e reto) atribuindo uma pontuação por segmento de 0 a 4.¹³ A escala é aplicada após lavagem e aspiração e a pontuação final varia de 0 (péssima) a 20 pontos (excelente) (Tabela 4).

Uma preparação inadequada é aquela em que existe pelo menos um segmento com pontuação de 0 ou 1. De facto, adicionalmente à avaliação por segmentos efetuada após aspiração/lavagem, a determinação de um limiar de má preparação por segmento em deterioramento de uma avaliação global é talvez a vantagem mais relevante desta escala. A sua complexidade (5 segmentos com 5 possíveis níveis de preparação) bem como a fraca correlação inter e intra-observador são as principais limitações que lhe têm sido atribuídas.⁶ Salienta-se ainda que não houve diferenças estatisticamente significativas na taxa de deteção de adenomas entre as quatro categorias da escala.

TABELA 5 | Escala de Chicago

Pontuação por cada Segmento cólico	
12 pontos	Todo o segmento é visualizado adequadamente sem lavagem (aceita-se a aspiração)
11 pontos	Todo o segmento é visualizado adequadamente após lavagem e aspiração
10 pontos	Presença de resíduos após lavagem e aspiração, mas considera-se visualização adequada
5 pontos	Visualização de alguns segmentos após lavagem/ aspiração, mas observada < 15% mucosa
0 pontos	Fezes não removíveis (não é possível visualizar > 15% da mucosa)
Quantidade de líquido em todo o cólon	
3 pontos	Grande quantidade (> 300 cc)
2 pontos	Quantidade moderada (151 - 300 cc)
1 ponto	Quantidade mínima (51 - 150 cc)
0 pontos	Quantidade residual (≤ 50 cc)

A escala de preparação intestinal de Chicago, publicada em 2013, foi desenhada de forma a contemplar todas as características que uma escala ideal deveria possuir ultrapassando as limitações das desenvolvidas até então.⁷ Esta escala divide o cólon em três segmentos (direito, transverso e esquerdo) pontuando-os de 0 até 12.⁷ Existe uma pontuação adicional que avalia a presença global de líquido no cólon sendo usado como um parâmetro secundário não necessariamente incorporado na avaliação primária (Tabela 5).

A pontuação é atribuída após as tentativas de lavagem e aspiração obtendo-se através do somatório dos três segmentos e varia, no total, de 0 (não preparado) a 36 pontos (perfeita).⁷ Esta escala apresenta uma boa correlação intra-observador, não tendo sido avaliada a sua confiabilidade inter-observador.⁶ Não foi definido um limiar para separação entre preparação adequadas e inadequadas. No entanto, tendo em consideração que a escala de Chicago foi desenvolvida com a premissa de que apenas uma pontuação ≥ 25 permite uma visualização de pelo menos 95% da mucosa cólica e que esta foi a definição usada pelos autores para uma preparação adequada será legítimo inferir que quando a pontuação é ≤ 24 estamos na presença de uma preparação inadequada.⁷

TABELA 6 | Escala de Marden

4 pontos	Fezes a obstruir o lúmen inviabilizando uma progressão segura
3 pontos	Menos de 90% da mucosa avaliável após lavagem
2 pontos	Mais de 90% da mucosa é avaliável após lavagem
1 ponto	Mais de 90% da mucosa é avaliável sem lavagem

TABELA 7 | Escala B - Clear

NS	Sem sólidos
MS	Sólidos passíveis de remoção
IS	Sólidos não removíveis
NL	Sem líquidos
L	Com líquidos
F	Filme
G	Conteúdo gelatinoso

A escala de preparação intestinal de Marden foi apenas publicada sob a forma de resumo não existindo até ao momento nenhuma publicação completa subsequente.⁶ Avalia a preparação intestinal como um todo, não havendo lugar a avaliação segmentar. A pontuação final varia de 1 (excelente) a 4 (péssima) e é atribuída de acordo com necessidade de lavagem e aspiração (Tabela 6).⁶

A escala B-Clear, à semelhança da anterior, foi apresentada em 2013 apenas sob a forma de resumo não existindo uma publicação posterior.⁶ Trata-se de uma escala qualitativa descrevendo o material presente no lúmen cólico, por segmento, de acordo com as suas características (Tabela 7).⁶

Apesar de existirem várias escalas de preparação intestinal validadas, o cumprimento dos critérios ótimos, por cada uma, para uma escala de alta qualidade é variável. As escalas de Marden e B-Clear não devem ser usadas dada a falta de estudos e validação posterior à sua apresentação. Adicionalmente, as recomendações mais recentes sobre a preparação intestinal vão no sentido de não utilizar escalas que entrem em linha de conta com as condições encontradas antes de esforços adicionais de

limpeza durante a colonoscopia, pelo que as escalas de Aronchick e Ottawa não devem ser utilizadas. As escalas de Ottawa, Harefield e Chicago são demasiado complexas para aplicar no quotidiano, sendo que a última necessita ainda de estudos de maiores dimensões e mais validação, nomeadamente na definição dos limiares para a repetição do exame a curto prazo.⁶ Uma meta-análise publicada por Parmer et al em 2015,⁶ concluiu que a escala de Boston é a mais extensamente validada, a mais intuitiva e fácil de usar até ao momento e, como tal, deve ser a adotada na prática clínica. Heron et al chegaram às mesmas conclusões em 2017.¹⁴ Assim, e tendo também em conta que a escala de Boston é a única validada em Portugal, recomendamos o seu uso na prática clínica. Está disponível, online, o treino gratuito na aplicabilidade da escala de Boston (www.cori.org/bbps). ■■■

Correspondência

Nome: Cláudia Macedo

Morada: Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra

e-mail: claudia.macedo.07@hotmail.com

Telefone: 239 400 483

Fax: 239 701 517

BIBLIOGRAFIA

1. Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, Hunold F, Bauerfeind P, Marbet UA. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. 2012, *Gastrointest Endosc*, pp. 76: 110–7.
2. Johnson D, Barkun A, Cohen L, Dominitz J, Kaltenbach T, et al. Optimizing Adequacy of Bowel Cleansing for Colonoscopy: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2014, Vol. 147, 903–924.
3. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endoscopy*. 2005, Vol. 61, 378–384.
4. Saltzman John R., Brooks D. Cash, Shabana F. Pasha, Dayna S. Early, V. Raman Muthusamy, Mouen A. Khashab et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015, Vol. 81, 781–794.
5. Rembacken B., Hassan C., Riemann J., Chilton A., Rutter M., et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy. *Endoscopy*. 2012, Vol. 44, 957–968.
6. Parmer R., Martel M., Rostom A., Barkun N. Validated Scales for Colon Cleansing: A Systematic Review. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016.
7. Gerard D., Foster D., Raiser M., Holden J., Karrison T. Validation of a New Bowel Preparation Scale for Measuring Colon Cleansing for Colonoscopy: The Chicago Bowel Preparation Scale. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2013, Vol. 4, e43.
8. Lorenzo-Zúñiga V, Moreno-de-Vega, V, Boix J. Preparation for colonoscopy: types of scales and cleaning products. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012, Vol. 104, 426–31.
9. Rostom A, Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. *Gastrointest Endosc*. 2004, Vol. 59, 482–6.
10. Lai EJ, Calderwood AH, Gheorghe D, Fix OK., Jacobson BC. The Boston Bowel Preparation Scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2010, Vol. 69, 620–625.
11. Calderwood A., Jacobson B. Comprehensive Validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest Endosc*. 2010, Vol. 72 (4), 686–692.
12. Massinha P, Almeida N., Cunha I, Tomé L. Clinical Practice Impact of the Boston Bowel Preparation Scale in a European Country. *Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2018, Vol. 8, 26–34.
13. Halphen M., Heresbach D., Gruss HJ., Belsey J. Validation of the Harefield Cleansing Scale: a tool for the evaluation of bowel cleansing quality in both research and clinical practice. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013, Vol. 78, 1.
14. Heron V., Parmer R., Ménard C., Martel M, Barkun A. Validating bowel preparation scales. *Endoscopy International*. 05, 2017, Vol. E1, 179–188.

REVISTA PORTUGUESA DE
COLOPROCTOLOGIA

PRÉMIO
MELHOR ARTIGO
CIENTÍFICO



**Candidate-se,
submetendo o seu artigo!**

NORMAS DE PUBLICAÇÃO
www.spcoloprocto.org



Sociedade
Portuguesa de
Coloproctologia

Vedolizumab na Doença Inflamatória Intestinal – Uma série da vida real

Resultados preliminares de um centro terciário

Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease – A real life series

Preliminary results of a tertiary centre

Lagchar Barreto^{*1}, Mariana Sant'Anna^{*1}, Sofia Mendes¹, Margarida Ferreira¹, Sandra Lopes¹, Manuela Ferreira^{1,2}, Francisco Portela^{1,2}, Luís Tomé^{1,2}

RESUMO

Introdução: O *Vedolizumab* é um anticorpo monoclonal contra a integrina α -4 β -7, com um mecanismo de ação que parece residir na inibição seletiva da migração de leucócitos para o intestino, tendo sido recentemente aprovado para o tratamento da Colite Ulcerosa e doença de Crohn moderada a grave.^{1,2}

Objetivos: Avaliar a eficácia e possíveis efeitos secundários a curto e médio prazo dos doentes tratados com *Vedolizumab* num centro hospitalar terciário.

Material e Métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos de todos os doentes que iniciaram tratamento com o fármaco no nosso centro (desde outubro 2016). A eficácia do fármaco foi avaliada após administração de pelo menos 3 doses de *Vedolizumab* (semana 0, semana 2 e semana 6) segundo critérios clínicos (doença de Crohn - ausência de diarreia ou dor abdominal; Colite Ulcerosa - ≤ 3 dejetões/dia sem sangue) e analíticos (avaliação do valor da Proteína C Reativa). Foi também avaliada a resposta endoscópica em alguns doentes selecionados (segundo score de Mayo/SES-CD) e registados também todos os efeitos secundários ao fármaco.

Resultados: Incluídos 30 doentes, 21 do sexo masculino (70%), 9 do sexo feminino (30%); 28 doentes (93,3%) já tinham realizado tratamentos prévios com anti TNF- α , 10 deles (33,3%) com dois fármacos diferentes. O tempo de *follow-up* médio desde o início do *Vedolizumab* foi de 6,5 meses (mínimo de 2 e máximo de 24 meses), sendo que 27 doentes (90%) ainda se mantêm sob a terapêutica. Houve suspensão do tratamento em 3 doentes (mudança de país, ineficácia e complicação infecciosa).

Dos doentes que iniciaram terapêutica, 17 (56,7%) apresentam resposta clínica. Verificou-se também melhoria dos parâmetros analíticos com descida estatisticamente significativa do valor de

PCR após início *Vedolizumab* (mediana de 0,72 antes do tratamento e de 0,49 após; $p=0,01$). A avaliação endoscópica apenas foi realizada em 10 doentes (33,4 %) após o início do tratamento, sendo que 8 mantêm atividade e apenas 2 estão em remissão.

Não se registaram efeitos secundários relevantes à exceção de uma intercorrência infecciosa.

Conclusões: Apesar do tempo de *follow-up* ainda ser curto e de se tratar de uma amostra de doentes com doença grave e/ou previamente refratária a outros tratamentos biológicos, parece que numa primeira fase há resposta clínica ao *Vedolizumab* em mais de 50% dos casos e resposta analítica franca com melhoria dos parâmetros inflamatórios. A resposta endoscópica, avaliada apenas em 1/3 dos doentes (N=10), observou resposta positiva em apenas 20% dos casos.

ABSTRACT

Introduction: *Vedolizumab* is a monoclonal antibody to α -4 β -7 integrins that selectively inhibits leucocyte migration into the gut. It has been recently approved for the treatment of moderate to severe Ulcerative Colitis and Crohn's disease.

Objective: To evaluate the preliminary efficacy and possible side effects of *Vedolizumab* in a tertiary hospital referral centre.

Methods: Retrospective analysis of the clinical files of all the patients that have initiated *Vedolizumab* in our centre (since October 2016).

The efficacy of the treatment was evaluated after the administration of at least 3 doses of *Vedolizumab* (week 0, week 2 and week 6) according to clinical criteria (in Crohn's disease defined by the absence of diarrhoea or abdominal pain; In Ulcerative colitis by ≤ 3 bowel movements/day without blood) and biochemical markers of disease

^{*}Co-authors with equal contribution to the development of this work

¹Gastroenterology Department, Coimbra Hospital and University Centre, Coimbra, Portugal;

²Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra Hospital and University Centre, Coimbra, Portugal

activity (C reactive Protein - CRP). The endoscopic response (according to Mayo Score/SES-CD) was also evaluated in selected patients and all possible secondary effects of the drug were registered.

Results: 30 patients were included, 21 males (70%) and 9 females (30%); 28 patients (93.3%) had previously been treated with anti TNF- α , 10 of which (33.3%) with two different drugs in that class. The average follow-up time since the beginning of Vedolizumab is 6.5 months (minimum of 2 and maximum of 24 months). There are currently 27 patients (90%) receiving the medication and 3 withdrawals due to change of residency, inefficacy and an infectious complication.

Of the patients who started therapy, 17 (56.7%) present a clinical response. We also found an improvement with statistical significance in the biochemical markers of the disease activity, with a decrease of the CRP (median of 0.72 before the treatment and 0.49 after; $p=0,01$).

Endoscopic evaluation was only performed in 10 patients after the beginning of the treatment (33.4%), and of those only 2 present an endoscopic remission.

We didn't find any relevant secondary effects with the exception of an infectious complication.

Conclusion: Although the follow-up time is still short and most of our studied population has a refractory disease with previous biologic treatment, it seems that there is a good clinical response to Vedolizumab in over 50% of patients and substantial improvement in the inflammatory markers.

The endoscopic response was evaluated only in 1/3 of the patients ($N=10$) and showed a positive response in only 20%.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU) são doenças inflamatórias crônicas do intestino, geralmente definidas pelo termo Doença Inflamatória Intestinal (DII). A sua etiologia é multifatorial e não totalmente esclarecida, havendo, contudo, evidência de um forte componente genético/hereditário, e cuja prevalência tem vindo a aumentar nos últimos anos, principalmente nos países desenvolvidos. Estima-se que na Europa e EUA existam 3.6 milhões de doentes afetados.^{3,4}

Existem desde há vários anos múltiplas opções terapêuticas para a DII, nomeadamente os aminosalicilatos, corticoesteróides, imunossuppressores (principalmente a azatioprina) e mais recentemente as terapêuticas biológicas, sendo os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti TNF- α) os mais utilizados.^{5,6,7} Estas últimas são terapêuticas relativamente seguras e com excelente resposta clínica demonstrada tanto na DC como na CU, mesmo em alguns casos de doença grave.^{8,9,10} Contudo, uma das principais limitações desses fármacos, é a perda da resposta a médio prazo demonstrada principalmente pelo aparecimento de anticorpos específicos. Como tal, foi necessário encontrar outras alternativas e outros mecanismos de ação para contornar este problema crescente.^{11,12,13,14}

O Vedolizumab é um anticorpo monoclonal aprovado em maio 2014 para o tratamento da DC e CU ativa moderada a grave.^{15,16,17} A patogénese da DII passa em última instância pela infiltração de leucócitos na mucosa intestinal causando inflamação persistente e disrupção da barreira intestinal.

O extravasamento dos leucócitos para o epitélio intestinal é um processo complexo que envolve várias moléculas de adesão celular. O Vedolizumab inibe a integrina α -4 β -7 existente na membrana dos linfócitos T e impede-a de se ligar ao recetor de membrana no endotélio intestinal (MAdCAM 1), inibindo assim de forma seletiva a migração de leucócitos para a mucosa intestinal e evitando desta forma o início do processo inflamatório.^{16,17,18}

Ensaio clínicos controlados e randomizados já demonstraram a eficácia deste fármaco tanto na CU (GEMINI 1) como na DC (GEMINI 2). A remissão clínica após 1 ano de tratamento rondou 42% na CU e 39% na DC, significativamente maior que nos grupos tratados com placebo (16 e 22% respetivamente).^{16,17,18,19}

No Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, o fármaco ficou disponível em finais de 2016 para o uso em doentes com CU e DC ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um anti-TNF α . Como tal decidimos publicar os resultados preliminares obtidos no nosso centro relativamente a este novo fármaco.

MÉTODOS

Efetuamos uma análise retrospectiva em outubro de 2018 dos processos clínicos de todos os doentes que iniciaram tratamento com Vedolizumab no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra desde outubro de 2016 até setembro 2018.

O objetivo primário foi avaliar a eficácia do fármaco após administração de pelo menos 3 doses de *Vedolizumab* (semana 0, semana 2 e semana 6). Foram avaliados 3 parâmetros:

- A remissão clínica livre de corticóides, que na D. Crohn foi considerada como ausência de diarreia ou dor abdominal e na Colite Ulcerosa presença de ≤ 3 dejeções/dia sem sangue.
- Analíticos, através da avaliação do valor da Proteína C Reativa (PCR) antes e depois do início do fármaco.
- Endoscópicos com a realização de ileocolonosopia e classificação da atividade da doença segundo o *score* de Mayo (CU) e SES-CD (DC).

Como objetivo secundário avaliámos os efeitos secundários que possam ter surgido após início do fármaco.

Foram também recolhidos os dados demográficos da população estudada e as características gerais da doença (duração, distribuição e comportamento segundo classificação de Montreal/extensão da colite). Também foram recolhidos dados sobre terapêutica concomitante e tratamento prévio com biológicos (quais e porque foram suspensos).

RESULTADOS

Foram incluídos 30 doentes durante o período avaliado, 21 do sexo masculino (70%), 9 do sexo feminino (30%) com uma idade média de 40 anos (mínima 18, máxima 66 anos) e um tempo médio de duração da doença de 9 anos (mínimo 0, máximo 21 anos). Os restantes dados demográficos e características gerais da doença estão resumidas na tabela 1.

Dos doentes que iniciaram *Vedolizumab*, 93,3% (N=28) já tinham realizado tratamentos prévios com anti-TNF α , sendo que destes, 33,3% (N=10) tinham feito tratamento com dois fármacos diferentes (maioritariamente Infliximab + Adalimumab). A maioria destes doentes (70%, N=21) suspenderam o anti-TNF α por ineficácia (principalmente por aparecimento de anticorpos contra o fármaco) e 23,3% (N=7) teve que suspender por efeitos adversos, tal como aparecimento de lesões dermatológicas (N=5), vasculite (N=1) ou diagnóstico de neoplasia renal (N=1).

O tempo de *follow-up* médio desde o início do *Vedolizumab* foi de 6,5 meses (mínimo de 2 e máximo de 24 meses), tendo todos os doentes completado pelo menos 3 tomas de *Vedolizumab*. Houve necessidade de suspensão

TABELA 1 | Caracterização da amostra

N= 30	
Género, masculino/feminino	21/9
Idade média, anos	40 (18 - 66)
Tempo médio de duração da doença, anos	9 (0 - 21)
Medicação concomitante	
Salicilatos	9 (30%)
Imunossupressor (Azatioprina/Metotrexato)	8 (26.6%)
Corticosteróide	1 (3.3 %)
Sem medicação	12 (40%)
Exposição prévia a anti-TNF α	
Sim	28 (93.3%)
Não	2 (6.7%)
Anti-TNF α usado	
Infliximab	12 (40%)
Infliximab + Adalimumab	9 (30%)
Adalimumab	4 (13.3%)
Golimumab	2 (6.7%)
Infliximab + Golimumab	1 (3.3%)
Naíve	2 (6.7%)
Motivo de suspensão do anti-TNF α	
Ineficácia	21 (70%)
Intolerância/efeito adverso	7 (23.3%)
Doença de Crohn N=13	
Localização da doença (L)	
Íleon, L1	3
Cólon, L2	3
Íleocólon, L3	7
Comportamento da doença (B)	
Inflamatória (B1)	6
Estenosante (B2)	1
Penetrante (B3)	6
Doença Perianal	1
Colite Ulcerosa N= 17	
Colite esquerda	12
Pancolite	5

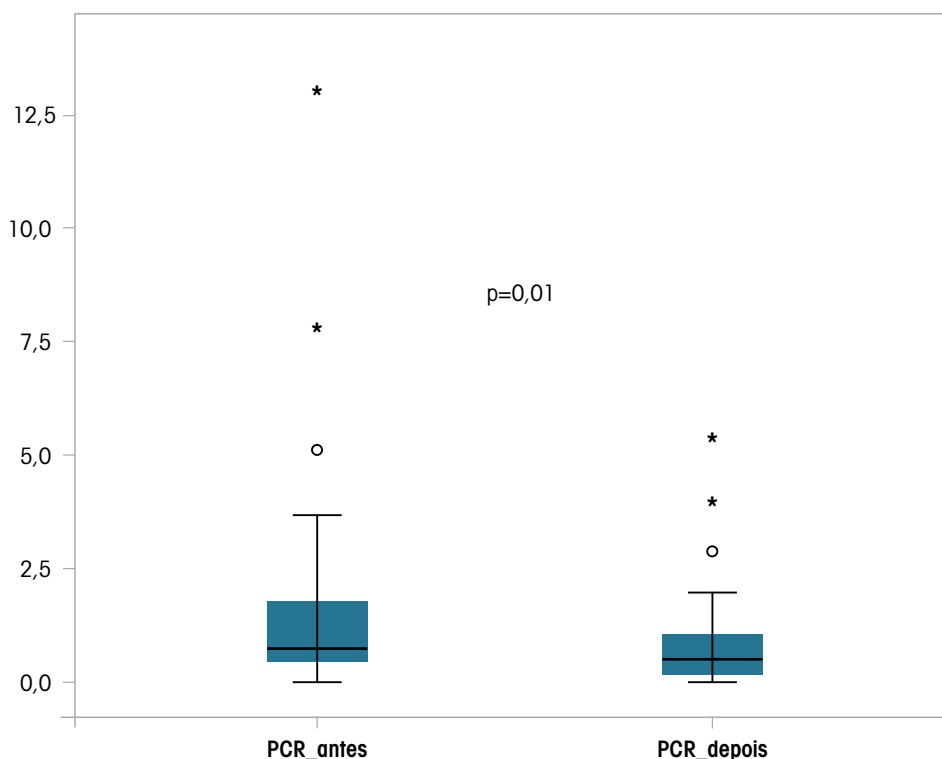


GRÁFICO 1 | Análise do valor de PCR antes do início do tratamento e depois de ter iniciado o tratamento com *Vedolizumab*.

do tratamento em 3 doentes: o primeiro por mudança de país, o segundo por ineficácia (após 9 meses de terapêutica sem melhoria clínica ou endoscópica) e o terceiro por complicação infecciosa. Este último era um doente com CU (Mayo 3), sintomático, apesar de terapêutica imunossupressora (Azatioprina), corticóide (Prednisolona) e anti-TNF α (Adalimumab), pelo que se tentou fazer a alteração para *Vedolizumab* mantendo os restantes fármacos. Contudo, ao fim de 2 meses de terapêutica, desenvolve tuberculose intestinal com necessidade de suspensão total da medicação.

Dos doentes que iniciaram terapêutica, 56.7% (N=17) apresentam resposta clínica segundo a avaliação do médico assistente registada no processo clínico (na DC - ausência de diarreia ou dor abdominal e na CU - $\leq$ 3 dejeções/dia sem sangue).

Mesmo nos doentes que já tinham realizado tratamentos prévios com dois anti-TNF α , mais de metade (60%) teve resposta clínica. A resposta também foi favorável nos dois doentes naïves.

Relativamente à avaliação dos parâmetros analíticos,

todos os doentes realizaram colheita de sangue para avaliar o valor de PCR antes e depois do início do tratamento. Verificou-se que 22 doentes (73.3%) apresentavam um valor de PCR elevado antes do início do tratamento (>0.5 mg/dL), com uma mediana global de 0.72 (máximo de 13.05 e mínimo de 0.01). Após a realização de pelo menos 3 infusões de *Vedolizumab* houve redução do número de doentes com PCR >0.5 mg/dL, com descida de 73.3% para 40% (N=12) e houve também uma descida da mediana de PCR para 0.49 (máximo de 5.39 e mínimo de 0.02) com significado estatístico ($P=0.01$) - Gráfico 1.

A avaliação endoscópica apenas foi realizada em 10 doentes (33,3%) após o início do tratamento, sendo que 8 mantêm atividade e apenas 2 estão em remissão. Estes dois últimos casos consistem num doente com CU e score de Mayo de 3 pré-tratamento que melhorou para Mayo 0 após 4 meses de terapêutica com *Vedolizumab*; o outro trata-se de um doente com DC que apresentava um SES-CD de 10 pré-tratamento e que melhorou para um valor de 2 ao fim de 6 meses com *Vedolizumab*.

Em relação a efeitos secundários do fármaco, não foram registados nenhuns efeitos relevantes à exceção da intercorrência infecciosa previamente descrita.

DISCUSSÃO

O uso de anti-TNF α foi um avanço considerável na terapêutica médica da doença inflamatória intestinal, mas permanecem diversas necessidades não preenchidas na abordagem destes doentes. Estas necessidades compreendem o tratamento dos doentes não respondedores primários, o tratamento dos doentes que perdem resposta, bem como a abordagem do grupo que apresenta contraindicação ou efeitos secundários aos anti-TNF α .

O *Vedolizumab*, por apresentar um mecanismo de ação alternativo e pela sua maior seletividade, pode preencher algumas destas lacunas.

Nos ensaios de fase 3 que sustentam a sua aprovação, o *Vedolizumab* mostrou-se eficaz na indução e manutenção da remissão da Colite Ulcerosa e doença de Crohn.

A análise dos nossos dados mostrou resultados promissores, com resposta clínica em mais de 50% dos doentes e resposta analítica com melhoria dos parâmetros inflamatórios (com significado estatístico). Estes dados vão ao encontro dos vários estudos que demonstraram que o tratamento com *Vedolizumab* é eficaz em alcançar não apenas a remissão clínica, mas também a cicatrização da mucosa, com valores descritos de cerca de 29% na DC e 50% na CU.²⁰ Relativamente a este último parâmetro, e apesar de termos obtido um valor de 20% de doentes com resposta endoscópica, este parâmetro foi apenas avaliado em 1/3 dos doentes que iniciaram o *Vedolizumab*, pelo que a escassez dos números e o curto seguimento impossibilitam mais considerações sobre este valor.

Apesar dos nossos resultados clínicos e analíticos serem promissores, há que ter em consideração outros fatores que podem subestimar a eficácia do *Vedolizumab*, nomeadamente a nossa amostra de doentes que é representativa de uma população com DII grave e refratária, tal como demonstrado pela nossa taxa de uso prévio de anti-TNF α (93.3%), bastante superior à encontrada nos dois ensaios clínicos que deram origem à aprovação do fármaco (GEMINI 1 - taxa de 48% e GEMINI 2 - taxa de 62%). É de salientar, contudo, que estes valores têm sido

cada vez mais comuns, tal como é demonstrado noutros trabalhos (GETAID e no grupo Inglês) recentemente publicados sobre a eficácia do *Vedolizumab*, em que encontramos taxas de uso prévio de anti-TNF α semelhantes à nossa mas em que também foi demonstrado que o *Vedolizumab* tem potencial muito promissor em pacientes com DII que tiveram uma resposta inadequada aos anti-TNF α , promovendo a remissão clínica livre de corticóides em até um terço dos casos, com um bom perfil de segurança.

A nossa taxa de uso prévio de anti-TNF α reflete a natureza refratária dos doentes referenciados para centros terciários para tratamento da DII e a dificuldade acrescida para se obterem resultados satisfatórios.^{21, 22, 23}

Na nossa serie não se registaram efeitos secundários significativos, tal como vem descrito na literatura e podemos concluir que o *Vedolizumab* é um fármaco com elevado perfil de segurança. No único doente que suspendeu a terapêutica por complicação infecciosa, a hipótese da ligação entre o fármaco e esta complicação é questionável, não se podendo excluir a implicação dos antecedentes terapêuticos, nomeadamente a toma recente de anti-TNF α , corticoesteróides e imunomodulador.

O nosso estudo apresenta algumas limitações, tal como o facto de se tratar de um trabalho retrospectivo, pela amostra relativamente pequena e ainda com curto seguimento, o que explica a escassez de dados de avaliação endoscópica. No entanto, apesar dessas limitações, acreditamos que os resultados obtidos são relevantes e confiáveis.

CONCLUSÕES

Apesar do tempo de *follow-up* ainda ser curto e de se tratar de uma amostra de doentes com doença grave e/ou previamente refratária a outros tratamentos biológicos, parece que numa primeira fase há resposta clínica ao *Vedolizumab* em mais de 50% dos casos e resposta analítica franca com melhoria dos parâmetros inflamatórios. A resposta endoscópica, contudo, ainda não foi possível avaliar em todos os doentes (nesta fase apenas 20% em remissão endoscópica).

O perfil de segurança parece ser favorável, não tendo sido verificados efeitos secundários diretamente atribuíveis ao fármaco. ■■■

Autores para correspondência:

Nome: Mariana Sant'Anna

e-mail: mariana.marques.santanna@gmail.com

Nome: Lagchar Barreto

e-mail: lagchar_barreto@hotmail.com

REFERENCES

1. Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330(3):864–75.
2. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2016;10(12):1437–44.
3. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–1517. [PubMed: 15168363]
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46.e42–54.e42. quiz e30. [PubMed: 22001864]
5. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011;365:1713–25.
6. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:167–76.
7. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000544.
8. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD000543.
9. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462–76. [Erratum, *N Engl J Med* J 2006;354:2200.]
10. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257–65.
11. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098–104.
12. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm. Bowel Dis*. 2007; 13(4):481–489. [PubMed: 17206705]
13. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2009; 330(3):864–875. [PubMed: 19509315]
14. Matsuzaki K, Tsuzuki Y, Matsunaga H, et al. In vivo demonstration of T lymphocyte migration and amelioration of ileitis in intestinal mucosa of SAMP1/Yit mice by the inhibition of MAdCAM-1. *Clin. Exp. Immunol*. 2005; 140(1):22–31. [PubMed: 15762871]
15. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am. J. Pathol*. 1997; 151(1):97–110. [PubMed: 9212736]
16. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699–710.
17. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–21.
18. Brian G. Feagan, M.D., Paul Rutgeerts, M.D., Ph.D., Bruce E. Sands, M.D., Stephen Hanauer, M.D., Jean-Frédéric Colombel, M.D., William J. Sandborn, M.D., Gert Van Assche, M.D., Ph.D., Jeffrey Axler, M.D., Hyo-Jong Kim, M.D., Ph.D., Silvio Danese, M.D., Ph.D., Irving Fox, M.D., Catherine Milch, M.D., Serap Sankoh, Ph.D., Tim Wyant, Ph.D., Jing Xu, Ph.D., and Asit Parikh, M.D., Ph.D., for the GEMINI 1 Study Group*. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N engl j med* 369;8 nejm.org august 22, 2013
19. William J. Sandborn, M.D., Brian G. Feagan, M.D., Paul Rutgeerts, M.D., Ph.D., Stephen Hanauer, M.D., Jean-Frédéric Colombel, M.D., Bruce E. Sands, M.D., Milan Lukas, M.D., Ph.D., Richard N. Fedorak, M.D., Scott Lee, M.D., Brian Bressler, M.D., Irving Fox, M.D., Maria Rosario, Ph.D., Serap Sankoh, Ph.D., Jing Xu, Ph.D., Kristin Stephens, B.A., Catherine Milch, M.D., and Asit Parikh, M.D., Ph.D., for the GEMINI 2 Study Group*. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N engl j med* 369;8 nejm.org august 22, 2013
20. Vedolizumab Induces Long-term Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Noman M, Ferrante M, Bisschops R, De Hertgh G, Van den Broeck K, Rans K, Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G.
21. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis Brian G. Feagan, M.D., Paul Rutgeerts, M.D., Ph.D., Bruce E. Sands, M.D., Stephen Hanauer, M.D., Jean-Frédéric Colombel, M.D., William J. Sandborn, M.D., Gert Van Assche, M.D., Ph.D., Jeffrey Axler, M.D., Hyo-Jong Kim, M.D., Ph.D., Silvio Danese, M.D., Ph.D., Irving Fox, M.D., Catherine Milch, M.D., Serap Sankoh, Ph.D., Tim Wyant, Ph.D., Jing Xu, Ph.D., and Asit Parikh, M.D., Ph.D., for the GEMINI 1 Study Group*
22. Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* Published Online First: 22 Feb 2016. doi:10.1016/j.cgh.2016. 02.016
23. Vedolizumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres Mark A Samaan,1 Polychronis Pavlidis,2 Emma Johnston,1 Ben Warner,1 Jonathan Digby-Bell,1 Ioannis Koumoutsos,1 Steven Fong,1 Rimma Goldberg,1 Kamal Patel,1 Shraddha Gulati,2 Lucy Medcalf,2 Marlene Sastrillo,1 Cordella Brown-Clarke,1 Johanna Bidewell-Sullivan,1 Katrina Forsyth,1 Emma Lee,1 Anna Stanton,1 Julie Duncan,1 Guy Chung-Faye,2 Patrick Dubois,2 Nick Powell,1 Simon Anderson,1 Jeremy Sanderson,1 Bu'Hussain Hayee,2 Peter M Irving1

Switching do infliximab original (Remicade®) para o infliximab biossimilar (Remsima®) em doentes com Doença Inflamatória Intestinal – Avaliação retrospectiva da eficácia e imunogenicidade –

Switching from original infliximab (Remicade®) to biosimilar infliximab (Remsima®) in patients with Inflammatory Bowel Disease – Retrospective assessment of efficacy and immunogenicity –

C. Macedo, F. Portela, S. Lopes, S. Mendes, A. M. Ferreira, M. Ferreira, L. Tomé

RESUMO

Introdução: O crescente impacto económico da terapêutica biológica na Doença Inflamatória Intestinal (DII) levou à introdução de fármacos biossimilares.

Objetivo: O objetivo do estudo foi a avaliação da eficácia e imunogenicidade do biossimilar do infliximab - CT-P13/Remsima (BR).

Materiais e métodos: Estudo retrospectivo que incluiu os doentes adultos com DII sob infliximab-Remicade (IR) que permutaram para o BR. Excluídos os doentes com toma de BR inferior a três meses. Realizada comparação antes e após a substituição (no intervalo de tempo igual à duração atual do BR).

Resultados: Incluídos 114 doentes, 56,1% do sexo feminino, idade média de $40,5 \pm 13,8$ anos. A maioria (76,3%) apresentava Doença de Crohn (DC). O tempo total de IR foi $62,3 \pm 43,9$ meses e o de BR $9,7 \pm 1,7$ meses. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o IR e o BR em relação ao valor da hemoglobina ($p=0,49$), níveis do fármaco ($p=0,38$), anticorpos para o fármaco ($p=0,84$), proteína-C-reativa ($p=0,65$), dose ($p=0,63$), intervalo de administração ($p=0,37$), número de idas ao serviço de urgência ($p=0,68$), internamentos ($p=0,82$) bem como na avaliação da atividade da doença (Índice Harvey-Bradshaw $p=0,5$; Score Mayo parcial $p=0,2$). O tipo de fármaco não influenciou alterações da dose ou intervalo de administração ($p=0,09$).

Conclusão: O BR mostrou-se tão eficaz e seguro como o IR.

ABSTRACT

Background: The economic burden of biological therapy on inflammatory bowel disease (IBD) led to the introduction of biosimilar drugs.

Objective: The aim of the study was to evaluate the efficacy and immunogenicity of infliximab biosimilar - CT-P13/Remsima (BR).

Methods: Single-center retrospective study that included adult patients with IBD under Infliximab-Remicade (IR) who switched to BR. Patients on BR less than three months were excluded. A comparison was made before and after the switch (with a time interval equal to the current BR duration).

Results: One hundred and fourteen patients were included, 56.1% with Crohn's disease (CD). The majority were female (56.1%) with a mean age of 40.5 ± 13.8 years. Total duration of IR and BR was 62.3 ± 43.9 months and was 9.7 ± 1.7 months, respectively. There were no statistically significant differences in the following variables: haemoglobin value ($p=0.49$), drug levels ($p=0.38$), antidrug antibodies ($p=0.84$), C-reactive protein ($p=0.65$), drug dose ($p=0.63$), administration interval ($p=0.37$), emergency episodes ($p=0.68$), hospitalizations ($p=0.82$) and disease activity (Harvey-Bradshaw Index $p=0.5$; partial Mayo Score $p=0.2$). The drug type did not influence dose or administration interval changes ($p=0.09$).

Conclusion: BR was as effective and safe as IR.

INTRODUÇÃO

O infliximab, o primeiro anticorpo monoclonal contra o fator de necrose tumoral α (anti-TNF α) aprovado para a Doença Inflamatória Intestinal (DII), é um fármaco biológico

eficaz na indução e manutenção da remissão tanto na Doença de Crohn (DC) como na Colite Ulcerosa (CU).^{1,2,3} A terapêutica com fármacos biológicos tem vindo a alterar a história natural da DII. No entanto, o impacto económico da sua utilização nos sistemas de saúde é alto devido aos elevados custos destes fármacos.^{4,5} No relatório do Infarmed referente às despesas hospitalares com medicamentos no período de janeiro a novembro de 2018,

consta uma despesa de cerca de 131 milhões de euros (11,5 % do total da despesa) com fármacos biológicos na psoríase, artrite reumatóide e DII.⁶ Nos últimos anos, iniciou-se o processo de perda de exclusividade de dados e patentes para vários medicamentos biológicos originais, entre eles o infliximab (Remicade®, *Janssen Biologics*, Países Baixos). Assim, em 2013 surgiu o biossimilar do infliximab (CT-P13), aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), sob os nomes comerciais de Inflectra® (*Pfizer Europe*, Bruxelas) e Remsima® (*Celltrion Healthcare Hungary*, Hungria). A aprovação do CT-P13 foi baseada em dois ensaios clínicos efetuados em doentes com patologia reumatológica que demonstraram uma farmacocinética (espondilite anquilosante), eficácia (artrite reumatóide), tolerabilidade e imunogenicidade equivalentes ao Remicade®.^{7,8} Os dados destes dois ensaios clínicos permitiram uma extrapolação da aprovação do CT-P13 para todas as outras indicações para as quais o infliximab estava aprovado, incluindo a DII. Uma revisão sistemática com meta-análise avaliou a eficácia e segurança do CT-P13 nos doentes com DII⁹ através da análise de onze estudos observacionais (829 doentes). Os autores concluíram que, nos doentes que iniciaram o seu tratamento com CT-P13, foram alcançadas elevadas taxas de resposta clínica e remissão que se mantiveram por um período de um ano. No que concerne aos efeitos adversos, incluindo reações infusionais, foram semelhantes aos verificados com o infliximab original. Relativamente à permuta para o biossimilar nos doentes tratados com o original, na meta-análise referida, foram avaliados dois estudos prospetivos e três estudos retrospectivos observacionais com um total de 277 doentes sendo, na sua maioria, adultos.^{10,11,12,13,14} As taxas de resposta clínica mantida às 30 - 32 semanas e às 48 - 63 semanas, tanto na DC como na CU foram elevadas (0,85 vs. 0,75 na DC; 0,96 vs. 0,83 na CU). No entanto, salienta-se que esta avaliação foi baseada, no caso da DC, em apenas dois estudos e no caso da CU num único estudo. No mesmo ano da publicação da meta-análise anteriormente referida (2017), foi publicado o estudo NOR-SWITCH¹⁵, um estudo randomizado de não inferioridade de fase 4 e duplamente cego, que avaliou a permuta do infliximab original para o CT-P13 no que concerne à eficácia, segurança e imunogenicidade. Foram incluídos 488 adultos com es-

pondiloartrite, arterite reumatóide, DII (19% dos doentes), artrite psoriática e psoríase crónica em placas tratados com o infliximab original e com doença estável há pelo menos seis meses. Os doentes foram randomizados para manterem o infliximab original ou permutarem para o biossimilar e foram acompanhados durante 52 semanas. O estudo NOR-SWITCH mostrou que a permuta do infliximab original para o CT-P13 não foi inferior à manutenção do tratamento com o infliximab original, para uma margem de não inferioridade pré-estabelecida de 15%. No entanto, salienta-se que o estudo não foi desenhado para mostrar a não inferioridade em cada patologia individualmente. Dada a extrapolação de dados da área da Reumatologia para o uso de biossimilares na DII e aos poucos trabalhos existentes relativamente a permuta do original para o CT-P13, foi desenvolvido o presente estudo para avaliar a eficácia e imunogenicidade deste fármaco.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo unicêntrico, observacional de coorte num centro hospitalar terciário. Incluídos os doentes adultos sob Remicade® (IR) que permutaram para Remsima® (BR) após outubro de 2017 e com pelo menos três meses de seguimento à data da colheita de dados para a realização deste estudo (setembro de 2018). Os doentes incluídos estavam sob IR há pelo menos um ano. Após a permuta os doentes continuaram com a mesma dose e intervalo de administração do fármaco, sendo que os ajustes nos mesmos, foram efetuados com base em elementos de ordem clínica conjugados com dados laboratoriais (incluindo os níveis e anticorpos do fármaco), e/ou endoscópicos e/ou imagiológicos de acordo com o recomendado. Todos os ajustes na dose e/ou intervalo de administração foram registados. Foram recolhidos dados sobre características da doença como idade ao diagnóstico, extensão da doença, medicação e cirurgias prévias relacionadas com a doença. Registados os índices de atividade da doença (Índice *Harvey-Bradshaw* (IHB) na DC e *Score Mayo* parcial (SMp) na CU), idas ao serviço de urgência, número de internamentos e valores laboratoriais (hemoglobina, proteína C reativa (PCR) e calprotectina fecal) bem como os níveis de infliximab, anticorpos contra

QUADRO I | Características da amostra no momento da permuta

Variável	n = 114
Homens: Mulheres, n (%)	50:64 (43,9:56,1)
Idade na inclusão (anos), média, desvio padrão	40,5 ± 13, 8
Idade ao diagnóstico (anos), mediana, (intervalo)	25 (7-71)
Hábitos tabágicos, n (%)	
Não fumador	103 (90,4)
Ex-fumador	1 (0,9)
Fumador	10 (8,8)
Tipo DII, n (%)	
CU	27 (23,7)
DC	87 (76,3)
Classificação Montreal CU, n	
E (1:2:3)	3:10:14
Classificação Montreal DC, n	
A (1:2:3)	15:55:17
B (1:2:3), p	54:12:21,31
L (1:2:3:4)	31:29:27:5
Manifestações extra-intestinais, n (%)	21 (18,4)
Cirurgias abdominais relacionadas com DII, n (%)	29 (25,4)
Medicação concomitante, n (%)	
Tiopurinas	58 (50,9)
Metotrexato	5 (4,4)
Tempo Remicade® (meses), mediana, (intervalo)	52 (11 – 168)

o infliximab, dose e intervalo de administração antes e após a permuta. Considerada doença em remissão quando IHB ≤ 4 na DC e Smp ≤ 1 na CU. Realizada comparação antes e após a permuta (no intervalo de tempo igual à duração atual do biossimilar) no que diz respeito à atividade clínica da doença, parâmetros analíticos, dose e intervalo de administração bem como doseamento de níveis e anticorpos do fármaco. Os dados recolhidos foram analisados com recurso ao *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Usados os testes *Kolmogorov-Smirnov* ou *Shapiro Wilk* para testar a normalidade das variáveis. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste T de *Student* ou o de *Mann-Whitney* e as categóricas com recurso ao teste do Chi quadrado ou o teste exato de *Fischer*. Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os valores das variáveis em falta foram excluídos da análise.

RESULTADOS**Doentes**

Incluídos 114 doentes com DII sob Remicade® que permutaram para CT-P13 (87 com DC, 27 com CU) (Quadro I). Mais de metade da coorte era do sexo feminino (56,1%). A idade média, no momento de inclusão no estudo, era de $40,5 \pm 13, 8$ anos (idade mínima 18 anos e máxima de 80 anos). Ao diagnóstico, a mediana da idade foi 25 anos (mínimo 7 anos e máximo de 71 anos). A duração média do tratamento com IR foi $62,3 \pm 43,9$ meses enquanto a do BR foi de $9,7 \pm 1,7$ meses. A mediana da duração do tratamento com Remicade® à data da realização do estudo foi de 52 meses (intervalo 11 – 168 meses). No que concerne aos tratamentos prévios antes do infliximab, 89 doentes (78%) tinham efetuado imunomoduladores (na sua maioria azatioprina), 43,4% tinham efetuado mesalazina (13,3% como terapêutica única e

QUADRO II | Comparação entre o Remicade® e Remsima®

Variável	Remicade®	Remsima®	Valor p
IHB (75/87; média ± dp)	0,75 ± 1,06	0,88 ± 1,1	p=0,5
SMp (22/27; média ± dp)	0,45 ± 0,9	0,17 ± 0,6	p=0,2
PCR (média ± dp)	0,71 ± 1,7 mg/dL	0,75 ± 1,2 mg/dL	p=0,65
Hemoglobina (média ± dp)	13,4 ± 1,3 g/dL	13,5 ± 1,4 g/dL	p=0,49
Níveis do fármaco (média ± dp)	3,8 ± 2,1 ng/ml (113/114)	4 ± 2,6 ng/ml (56/114)	p=0,9
Anticorpos (média ± dp)	1,2 ± 6,3 AU/ml (113/114)	0,6 ± 2,5 AU/ml (56/114)	p=0,84
Dose fármaco (média ± dp)	5,4 ± 1,2 mg/kg	5,4 ± 1,06 mg/kg	p=0,63
Intervalo (média ± dp)	7,4 ± 1,01 semanas	7,2 ± 1,08 semanas	p=0,37
Nº episódios urgência (média ± dp)	0,13 ± 0,6	0,1 ± 0,3	p=0,68
Nº internamentos (média ± dp)	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,4	p=0,82

os restantes em associação com a azatioprina), 6 doentes (5,3%) efetuaram fármacos biológicos (3 adalimumab e 3 golimumab) e 3 doentes (2,6%) tinham efetuado budesonido. O tempo de seguimento após a permuta apresentou uma mediana de 10 meses (mínimo 3 meses, máximo 11 meses).

Atividade da doença

No momento da permuta, as taxas de remissão clínica eram de 82% (18/22) na CU e 100% (75/75) na DC, sendo que em 5 doentes com CU e em 12 doentes com DC a atividade da doença não se encontrava registada em processo clínico. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas nos índices da doença antes e após a permuta (Quadro II). Relativamente ao biomarcador de inflamação sérico (PCR) não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o Remicade® e Remsima® (p=0,65). O valor de hemoglobina também não diferiu entre o fármaco original e o biossimilar (p=0,49). No que concerne à calprotectina fecal, só em sete doentes sob IR e 9 doentes sob BR, no período estudado, foi colhido esse parâmetro e apenas um doente detinha este parâmetro para ambos os fármacos. Estes dados foram insuficientes para efetuar uma análise estatística desta variável.

Farmacocinética, imunogenicidade, segurança

Os níveis de infliximab com a toma de Remicade® foram, em média, 3,8 ± 2,1 ng/ml e cinco doentes apresentaram anticorpos transitórios contra o fármaco original (valor médio de 27 AU/ml; 3 com valores entre 10 - 30 AU/ml e 2 com valores entre 30 - 80 AU/ml). Em dois destes doentes foi iniciada terapêutica imunomoduladora (um com azatioprina e um com metotrexato por intolerância à azatioprina sendo que também se procedeu a aumento da dose do infliximab) e em três deles não foi instituída nenhuma alteração terapêutica dada a ausência de evidência clínica e analítica de recidiva da doença. Com o Remsima®, os níveis médios foram de 4 ± 2,6 ng/ml e três doentes apresentavam anticorpos contra o biossimilar (valor médio de 18 AU/ml) de novo. Destes doentes, apenas um iniciou terapêutica com azatioprina e os restantes não necessitaram de ajustes terapêuticos dada ausência de recidiva clínica e analítica. Em suma, no que diz respeito aos anticorpos contra o fármaco, não foram detetados em 95,6% (113/114) no grupo IR e em 94,6% (56/114) no grupo BR. Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre o valor dos níveis com o infliximab original e o biossimilar (p=0,9). Em relação ao Remicade®: a dose média de

fármaco usada foi de $5,4 \pm 1,2$ mg/kg (mínimo 5, máximo 10 mg/Kg) sendo que 87% dos doentes ($n=100$) estavam sob uma dose de 5 mg/Kg e os restantes com dose superior; o intervalo médio de administração foi de $7,4 \pm 1,01$ semanas (mínimo 4 semanas, máximo 9 semanas); a maioria dos doentes (65,8%) recebia o fármaco num intervalo ≥ 8 semanas. Relativamente ao Remsima®: a dose média do fármaco foi de $5,4 \pm 1,06$ mg/kg (mínimo 4, máximo 10 mg/Kg) sendo que 83% dos doentes ($n=95$) estavam sob uma dose de 5 mg/Kg e os restantes com dose superior; o intervalo médio de administração foi de $7,2 \pm 1,08$ semanas (mínimo 4 semanas, máximo 9 semanas); a maioria dos doentes (61,4%) recebia o fármaco num intervalo ≥ 8 semanas. Após a permuta, na maioria dos doentes ($n = 93$, 81,6%) não houve necessidade de efetuar alteração da dose ou intervalo de administração. Nos restantes, registou-se aumento da dose em 3 doentes (2,6%), diminuição da dose em 3 doentes (2,6%), encurtamento do intervalo de administração em 8 doentes (7%), aumento do intervalo de administração em 3 doentes (2,6%) e encurtamento e aumento da dose em 4 doentes (3,5%). No entanto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois fármacos no que diz respeito à dose ($p=0,63$), intervalo de administração ($p=0,37$), necessidade de alterações na dose e/ou intervalo de administração ($p=0,085$), número de idas ao serviço de urgência ($p=0,68$) ou número de internamento ($p=0,82$). Todos os doentes que permutaram para o biossimilar mantêm o fármaco. Não foram registados efeitos adversos sob o IR e foi descrito apenas um efeito adverso sob BR tratando-se de lesões cutâneas e abcesso nadegueiro.

DISCUSSÃO

A maioria (95,9%) dos doentes que foram submetidos à permuta de Remicade® para Remsima® estavam em remissão clínica. Todos os doentes mantiveram o Remsima® após um seguimento mediano de dez meses (3-6 meses: 10 doentes; > 6 meses: 104 doentes). A substituição do infliximab original pelo biossimilar não foi responsável por alterações estatisticamente significativas nos índices de atividade da doença, no biomarcador de inflamação sérico nem nos parâmetros farmacocinéticos no período observado. Estes achados

vão de encontro aos obtidos no ensaio randomizado controlado NOR-SWITCH, que demonstrou uma atividade clínica semelhantes nos doentes adultos que permutaram de Remicade® para CT-P13 em todas as indicações para as quais o original estava aprovado.¹⁵ No presente estudo, em 13,5% dos doentes ($n = 15$) foi necessário um aumento da dose e/ou encurtamento do intervalo de administração. Este resultado é similar ao descrito na literatura para o infliximab original, sendo mais baixo que o relatado por L. Buer et al.¹⁶ (28% para o biossimilar, tempo de seguimento de 6 meses). De facto, a literatura sugere que existe uma perda de resposta à terapêutica com anti-TNF α de 13% a cada ano e que na maioria destes doentes a terapêutica em curso é otimizada com aumento da dose ou mudança para outro fármaco anti-TNF α .^{17,18}

No presente estudo foram incluídos tanto doentes com DC como CU, sendo que estes últimos se encontram menos representados (27 doentes) sendo uma das limitações do estudo. Outras limitações do estudo são a sua natureza retrospectiva e sua realização em apenas um centro hospitalar. O tempo de seguimento, na sua maioria superior a 9 meses (102/114), após a permuta foi considerado apropriado uma vez que se aproxima ao da maioria dos estudos (12 meses). Teria sido interessante apurar o grau de informação dos doentes relativamente aos agentes biológicos bem como a sua opinião relativamente à permuta, sendo este também um ponto negativo do estudo inerente à retrospectividade do mesmo. As terapêuticas biológicas são dispendiosas causando um impacto económico significativo nos sistemas de saúde. Desta forma, os biossimilares apresentam-se assim como uma possibilidade de poupança, aumentando também a competitividade no mercado e estimulando, não só a investigação e criação de novos fármacos, mas também melhorando o acesso dos doentes a medicamentos biológicos. O potencial benefício económico aos sistemas de saúde poderá ser canalizado para novas opções terapêuticas e educação dos doentes. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o infliximab original e o biossimilar nos parâmetros avaliados. Conclui-se que o CT-P13 é tão efetivo como o fármaco original e que a permuta é exequível numa coorte de doentes com DII da vida real com doença controlada com uma perda de resposta limitada e uma formação de anticorpos anti-biossimilar residual. ■■■

Autor para correspondência:

Nome: Cláudia Patrícia Alves de Macedo

Morada: Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra (Portugal)

e-mail: claudia.macedo.07@hotmail.com

Telefone: 239 400 483

Fax: 239 701 517

BIBLIOGRAFIA

- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. Maio 2002, Vol. 359, 9317, pp. 1541-1549.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* Dezembro 2005, Vol. 353, 23, pp. 2462-2476.
- Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* Outubro 2004, Vol. 2, 10, pp. 912-920.
- Barriers to the prescription of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis—a multinational cross-sectional study. *Arch Dermatol Res.* 2013, Vol. 305, pp. 899-907.
- Putrik P, Ramiro S, Kvien TK. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis.* 2014, Vol. 73, pp. 198-206.
- Saúde, Serviço Nacional de. *Infarmed, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde*. [Online] 2019. [Cited: Janeiro 18, 2019.] <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2682984/novembro/b780db6b-6619-4091-a79c-c4c5267e8d-1f?version=1.0>.
- Park W, Hrycaj P, Jeka S. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013, Vol. 72, 13, pp. 1605-12.
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013, Vol. 72, 10, pp. 1613-20.
- Komaki Y, Yamada A., Komaki F., Micic D., Idoia, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017, Vol. 45, pp. 1043-1057.
- Park SH, Kim YH, Lee JH. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015, Vol. 9, Suplemento 1, pp. 35-44.
- Hlavaty T, Krajcovicova A, Sturdik I. Biosimilar infliximab CT-P13 treatment in patients with inflammatory bowel diseases: a one-year, single-center retrospective study. *Gastroent Hepatol.* 2016, Vol. 70, pp. 27-36.
- Kang YS, Moon HH, Lee SE, Lim YJ, Kang HW. Clinical experience of the use of CT-P13, a biosimilar to infliximab in patients with inflammatory bowel disease: a case series. *Dig Dis Sci.* 2015, Vol. 60, pp. 951-6.
- Kolar M, Duricova D, Bortlik M. Switching of patients with inflammatory bowel disease from original infliximab (Remicade®) to biosimilar infliximab (Remsima™) is effective and safe. *Gastroenterology.* 2016, Vol. 150, S416.
- Sieczkowska J, Jarzebicka D, Banaszkiwicz A. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J Crohns Colitis.* 2016, Vol. 10, pp. 127-32.
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017, Vol. 389, pp. 2304-2316.
- Buer L., Bjørn A., Cvanarova M., Warren D., Medhus A., Høivik M. Switching from Remicade® to Remsima® is safe and feasible: a prospective, open-label study. *Journal of Crohn's and Colitis.* Setembro 2016, Vol. 11, 3.
- Danese S, Fiorino G, Reinisch W. Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF- α therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* Julho 2011, Vol. 1, 1-10, p. 34.
- Chaparro M, Panes J, Garcia V. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. *J. Clin. Gastroenterol.* Feb 2011, Vol. 45, 2, pp. 113-118.

Tratamento cirúrgico do sinus pilonidal sacrococcígeo – Análise retrospectiva de 4 anos

Surgical treatment of pilonidal disease: A retrospective 4-year analysis

D. Parente, I. Sales, I. Gil, M. Neves, I. Sousa, S. Ferraz, N. Rama, V. Faria

RESUMO

Introdução: O sinus pilonidal sacrococcígeo (SPSC) é uma doença frequente da pele e tecido celular subcutâneo. A técnica cirúrgica ideal para o seu tratamento está ainda por definir, sendo que todas estão associadas a elevada morbilidade. O objectivo deste estudo é avaliar os resultados do tratamento cirúrgico do SPSC.

Material e métodos: Estudo retrospectivo de 215 doentes com SPSC submetidos electivamente a tratamento cirúrgico, num período de 4 anos.

Resultados: Foram operados 215 doentes com média de idade de 25 anos; 70,7% eram do sexo masculino. Na maioria dos casos (87,4%), foi realizada ressecção em bloco com encerramento primário; cicatrização por segunda intenção e retalho de Limberg em 4,7% e 7,9% dos doentes, respectivamente. A taxa de complicações global foi de 30,7% (66 doentes) e incluiu deiscência (13%), seroma (9,8%), infecção da ferida operatória (6,5%) e hematoma (1,4%). Doentes que realizaram antibioterapia no pós-operatório apresentaram menor taxa de infecção da ferida operatória, com significado estatístico. Recidiva ocorreu em 18 doentes (8,4%).

Conclusões: O tratamento cirúrgico do SPSC continua associado a elevada morbilidade. No nosso estudo a taxa de recidivas é baixa, mas identificamos necessidade de reduzir a taxa de complicações. No futuro, pretendemos implementar o uso de técnicas minimamente invasivas.

ABSTRACT

Background: Pilonidal disease (PD) is a common condition of the skin and subcutaneous tissue. The optimal technique is yet to be established and surgical procedures for PD management are associated with high morbidity. We aim to study outcomes of surgical treatment of PD.

Materials and Methods: We designed a retrospective study and collected data from 215 patients with PD who underwent elective surgical treatment over a 4-year period.

Results: Our cohort included 215 patients with a median age of 25 years; 70,7% were male. In most cases (87,4%), en-bloc resection with primary wound closure was performed. Delayed wound closure and Limberg flap were options in 4,7% and 7,9%, respectively. Overall complication rate was 30,7% (66 patients) and included wound dehiscence (13%), seroma (9,8%), wound infection (6,5%) and haematoma (1,4%). Patients who received postoperative antibiotics had significantly less wound infection. Recurrence was observed in 18 (8,4%) patients.

Conclusion: Surgical treatment of PD is still associated with high morbidity. Our study showed a low recurrence rate, but we identified a need for improvement in postoperative care. In the future we consider the inclusion of new minimally invasive procedure in our daily practice.

INTRODUÇÃO

O sinus pilonidal sacrococcígeo (SPSC) é uma doença frequente da pele e tecido celular subcutâneo, com uma incidência descrita de 26 por cada 100.000 habitantes, sendo mais frequente em adolescentes e jovens adultos, predominando no homem numa razão de 2 a 4:1.^{1,2} Consiste numa inflamação crónica que surge habitualmente

no sulco internadegueiro. A sua patogénese exacta não é inteiramente conhecida, existindo várias teorias, como a descrita por Bascom³, na qual o aumento da secreção hormonal na adolescência causaria um aumento da produção de glândulas pilosebáceas, distensão dos folículos pilosos e acumulação de queratina. Segundo Karydakís⁴, a origem da doença resultaria de pequenos traumatismos e fissuras ao longo do sulco internadegueiro com acumulação de pêlos e detritos. A maioria dos autores defende que se trata de uma doença adquirida e não congénita. Têm sido descritos vários factores de risco, nomeadamente o excesso de peso ou obesidade,

trauma local, estilo de vida sedentário ou sedestação prolongada, sulco internadegueiro profundo, hirsutismo ou história familiar.^{1,2,5}

A sua forma de apresentação é muito variável, podendo ser assintomática, apresentar-se de forma aguda com abcesso ou celulite, ou assumir uma forma crónica de drenagem e dor localizada iterativa ou persistente. O seu diagnóstico é habitualmente clínico, não necessitando de exames complementares, a menos que o diagnóstico diferencial com abcesso/fístula perianal, por exemplo, o exija. Outras condições merecem diferenciação clínica, como sejam a hidradenite supurativa e a foliculite.^{1,2}

O SPSC tem um impacto importante na qualidade de vida dos doentes, sobretudo em idades jovens, pelos episódios frequentes de dor e infecção, ou pela drenagem persistente causadora de embaraço social, e consequente absentismo escolar ou laboral.

O tratamento na fase aguda (abcesso) pode necessitar de drenagem e antibioterapia sistémica. O tratamento cirúrgico electivo deve ser reservado para os casos sintomáticos e recorrentes; nos doentes assintomáticos devem ser incentivados os cuidados de higiene local frequentes e a depilação.⁶

Existem diversas técnicas cirúrgicas para o tratamento definitivo desta doença, podendo dividir-se entre técnicas de excisão na linha média (com encerramento primário, cicatrização secundária ou marsupialização) e excisão com encerramento fora da linha média (técnicas de Karydakakis, Bascom, retalho de Limberg e retalho V-Y). Mais recentemente, têm sido descritas técnicas minimamente invasivas que apresentam, teoricamente, melhores resultados estéticos e uma recuperação mais rápida, como a técnica descrita por Gips (*pit-picking*) e o tratamento endoscópico desenvolvido por Meinerio (*Endoscopic Percutaneous Sinus Treatment - EPSiT*).^{7,8}

Todas as técnicas apresentam taxas de complicações e recidiva importantes, não existindo ainda uma técnica óptima.⁹⁻¹²

Alguns factores, como o índice de massa corporal (IMC), tabagismo e a não realização de antibioprolaxia têm sido associados a um aumento na taxa de complicações pós-operatórias.^{14,15,16}

A literatura existente em Portugal é escassa; da pesquisa bibliográfica efectuada, foram identificados apenas três trabalhos, descrevendo os resultados de técnicas cirúrgicas específicas: cicatrização por segunda intenção¹⁷, retalho de Limberg¹⁸ e técnica de Karidakis¹⁹.

O objectivo deste estudo é avaliar os resultados do tratamento cirúrgico do SPSC em todos os doentes tratados consecutivamente durante um período de 4 anos numa instituição, de forma retrospectiva.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi desenvolvido um estudo retrospectivo de todos os doentes submetidos electivamente a tratamento cirúrgico de SPSC num período de 4 anos (entre julho de 2014 a junho de 2018) no Serviço de Cirurgia 1 do Centro Hospitalar de Leiria. Este estudo teve por base a consulta do processo clínico, complementada com entrevista telefónica para aferir dados não registados no processo clínico e a confirmação de realização de tricotomia no pós-operatório e/ou depilação definitiva. Uma vez que se trata de um estudo retrospectivo, não foi utilizada nenhuma classificação da doença.

Em todos os doentes foi realizada uma excisão em bloco até à fáscia pré-sagrada com diferentes formas de encerramento, de acordo com a experiência e preferência do cirurgião (encerramento na linha média, retalho de Limberg ou cicatrização secundária).

Os dados demográficos analisados incluíram idade, género, *score* da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), Índice de Massa Corporal (IMC), história de tabagismo, diagnóstico pré-operatório e necessidade de drenagem de abcesso antes da cirurgia. Quanto ao IMC os doentes foram divididos em 3 grupos: peso normal (IMC < 25 kg/m²), excesso de peso (IMC 25-30 kg/m²) e obesidade (IMC > 30 kg/m²).

As variáveis intra-operatórias analisadas foram a realização de profilaxia antibiótica, a técnica cirúrgica utilizada e a instilação de azul de metileno.

No pós-operatório foi avaliada a necessidade de internamento e a sua duração, realização de antibioterapia no pós-operatório, complicações (infecção da ferida operatória, deiscência, hematoma e seroma), recidiva e realização de depilação com lâmina ou depilação definitiva.

As complicações pós-operatórias e recidiva foram incluídas de acordo com os registos clínicos efectuados pelo cirurgião assistente na consulta pós-operatória. Considerámos infecção da ferida operatória sempre que houve referência a sinais inflamatórios e / ou drenagem de conteúdo purulento através da ferida operatória. Relativamente à deiscência, foi considerada sempre que surgiu a descrição de solução de continuidade da ferida operatória não relacionada com episódio de seroma, hematoma ou infecção.

A análise estatística foi realizada com o software IBM SPSS Statistics v24®. Os dados demográficos e factores de risco foram resumidos na tabela 1 e o significado estatístico das diferenças entre os grupos foram tratadas com o teste t de *Student*, para as variáveis contínuas, e o teste de Qui-quadrado, para as variáveis categóricas. O valor de p foi considerado com significado estatístico quando inferior a 0,05.

O presente estudo obteve aprovação pela Comissão de Ética local.

Os autores não têm conflitos de interesses a declarar.

RESULTADOS

Durante este período de 4 anos, foram operados 215 doentes. O *follow-up* médio foi de 30 meses (com um mínimo de 6 e um máximo de 48 meses).

Caracterização demográfica

Os 215 doentes operados tinham idade média de 25 anos, sendo a maioria do sexo masculino (n=152; 70,7%) com um *score* ASA 1 e 2 (91,6%). Relativamente à presença de factores de risco, 70 doentes eram fumadores e 85 doentes tinham excesso de peso (IMC > 25). A maioria dos doentes (97,2%) era sintomática e 60% tiveram pelo menos um episódio de abcesso com necessidade de drenagem. 23 doentes (10,7%) apresentavam recidiva da doença, com pelo menos uma intervenção cirúrgica prévia. As características demográficas analisadas encontram-se resumidas na Tabela 1.

Variáveis intra-operatórias

A grande maioria dos procedimentos (n=200, 93%) foi realizada em regime ambulatorio, com administração de profilaxia antibiótica (n=208, 96,7%), de acordo com o

TABELA 1 | Características demográficas

Características demográficas	Valor (n), (%)
Idade (média ± DP)	25±12
Género (M/F)	152/63 (70,7%/29,3%)
Tabagismo	70 (32,6%)
IMC	
<25	130 (60,5%)
25- 29,9	57 (26,5%)
≥30	28 (13%)
Score ASA	
I	115 (53,5%)
II	82 (38,1%)
III	18 (8,4%)
Diagnóstico pré-operatório	
Primeiro episódio (n)	192 (89,3%)
Recidivado (n)	23 (10,7%)

TABELA 2 | Variáveis intra-operatórias

Variáveis	Valor (n), (%)
Técnica cirúrgica	
Encerramento primário	188 (87,4%)
Cicatrização segunda intenção	10 (4,7%)
Retalho Limberg	17 (7,9%)
Azul de metileno	47 (21,9%)
Complicações pós-operatórias	
Deiscência	28 (13%)
Seroma	21 (9,8%)
Infecção	14 (6,5%)
Hematoma	3 (1,4%)
Recidiva	18 (8,4%)
Necessidade de internamento	22 (5,5%)

protocolo da instituição (Cefazolina, 2 gr, endovenosa, dose única). A técnica cirúrgica mais utilizada foi o encerramento primário (n=188, 87,4%). A cicatrização por segunda intenção e o retalho de Limberg foram realizados em 10 (4,7%) e 17 (7,9%) doentes, respectivamente. A pesquisa do trajecto com auxílio do azul de metileno foi realizada em 47 doentes (21,9%), cinco dos quais apresentando recidiva. As variáveis intra-operatórias analisadas encontram-se resumidas na Tabela 2.

TABELA 3 | Resultados pós-operatórios

	Deiscência	Seroma	IFO	Recidiva
N (%)	28 (13%)	21 (9,8%)	14 (6,5%)	18 (8,4%)
Fumadores (70)	11	8	5	5
IMC				
25-29,9 (57)	8	4	2	6
≥30 (28)	6	3	3	0
Técnica cirúrgica				
Encerramento primário (188)	23	20	14	14
Cicatrização segunda intenção (10)	0	0	0	1
Retalho Limberg (17)	5	1	0	3
Depilação				
Laser (45)	6	4	2	5
Tricotomia (46)	7	4	3	4
Não (124)	15	13	9	9
Antibioterapia pós-operatório (132)	19	15	5	11

Resultados no pós-operatório

Dos doentes operados em regime ambulatorio ($n=200$), 11 necessitaram de internamento para vigilância. Foi prescrito antibiótico no pós-operatório a 132 doentes (61,4%), sendo a amoxicilina com ácido clavulânico o antibiótico mais utilizado. Este grupo de doentes apresentou menor taxa de infecção da ferida operatória, com significado estatístico ($p=0,04$). Da nossa amostra, 91 doentes (42%) afirmaram ter realizado depilação no pós-operatório, mas apenas 45 doentes (20,9%) a terão realizado com caráter definitivo, com *laser*. A taxa de complicações global foi de 30,7% ($n=66$) e incluiu deiscência em 13% ($n=28$), seroma em 9,8% ($n=21$), infecção da ferida operatória (IFO) em 6,5% ($n=14$) e hematoma em 1,4% ($n=3$), todas classificadas como Clavien-Dindo 1. Todas as IFO ocorreram em encerramentos primários. Não se verificou diferença estatística significativa quanto ao tipo de técnica utilizada.

Numa análise detalhada do grupo de doentes que desenvolveram recidiva ($n=18$, 8,4%), verificou-se que dois tinham sido previamente operados, tratando-se, portanto, de segunda recidiva. A maioria era do sexo masculino ($n=13$), 5 eram fumadores e 6 tinham excesso de peso. O encerramento primário foi o procedimento mais utilizado ($n=14$). Apenas um não fez profilaxia

antibiótica e 11 doentes foram medicados com antibiótico no pós-operatório. Seis doentes tiveram complicações no pós-operatório (3 IFO, 2 deiscências e 1 seroma). Apenas dois doentes realizaram depilação definitiva. Não se estabeleceu relação com significado estatístico entre factores de risco (obesidade, tabagismo), técnica cirúrgica ou depilação definitiva no pós-operatório com complicações no pós-operatório e recidiva.

Os resultados pós-operatórios analisados encontram-se resumidos na Tabela 3.

DISCUSSÃO

No nosso estudo, a taxa de complicações e recidiva foi semelhante à publicada na literatura para uma coorte cirúrgica semelhante.^{13,14}

Factores de risco (Obesidade e Tabagismo)

Al-Khayat et al.¹⁴ publicaram em 2007 um estudo de análise multivariada de factores de risco para a IFO após a excisão com encerramento primário do SPSC, tendo identificado o tabagismo e a obesidade como os únicos factores independentes. Também verificaram que os doentes fumadores apresentavam maior incidência de deiscência da ferida operatória. Noutro estudo¹⁶ o tabagismo foi identificado como factor de risco indepen-

dente para IFO. Julga-se que o tabagismo está associado a uma diminuição na oxigenação tecidual²⁰, aumento da virulência bacteriana e desregulação da função imunológica.²¹ Quanto à obesidade, uma das hipóteses colocadas é que ocorre aumento do tecido adiposo sem aumento proporcional da vascularização, resultando em hipoperfusão tecidual.²² No entanto, o presente estudo não encontrou uma relação estatisticamente significativa entre o tabagismo, excesso de peso ou obesidade, e o risco de complicações pós-operatórias ou recidiva.

Antibioprofilaxia pré-operatória e antibioterapia no pós-operatório

Na análise retrospectiva realizada, a maioria dos doentes (96,7%) realizou profilaxia antibiótica no pré-operatório, não se verificando relação com a taxa de IFO. Num estudo de Popeskou et al.¹⁶ a não utilização de antibiótico no pré-operatório constituiu factor preditivo para IFO. Sondena et al.^{23, 24} realizaram um estudo randomizado controlado, não verificando associação com significado entre o uso de cefalosporina pré-operatória e IFO ou cicatrização completa, no encerramento primário. Em Portugal, segundo a norma da DGS 031/2013 – Profilaxia antibiótica cirúrgica na criança e no adulto, actualizada em 18/12/2014, não existe indicação para profilaxia antibiótica nos quistos sacrococccígeos, com nível de evidência A.²⁵

No nosso estudo, verificou-se que os doentes (n=132) que realizaram antibioterapia no pós-operatório apresentaram menos IFO, com significado estatístico, $p=0,04$. Nenhuma evidência foi encontrada na literatura que associasse a realização de antibioterapia no pós-operatório com a diminuição da taxa de IFO.

Tricotomia / Depilação com *laser*

A depilação como adjuvante na prevenção da recidiva cirúrgica do SPSC tem sido sugerida por vários autores. Pronk et al.²⁶, numa revisão sistemática publicada em 2017, verificaram uma menor taxa de recidiva após a depilação definitiva com *laser* (9,3%) quando comparada com os doentes que não realizavam depilação (19,7%) ou a realizavam com lâmina (23,4%). Ainda assim, é necessário um estudo randomizado controlado para

averiguar se a depilação a *laser* reduz ou não a recidiva após o tratamento cirúrgico do SPSC.

No nosso estudo, não se verificou que a depilação a *laser* ou mesmo a tricotomia no pós-operatório diminuísse a taxa de recidiva.

Instalação de azul de metileno

O impacto da utilização do azul de metileno na pesquisa e definição anatômica do trajeto fistuloso e consequente diminuição da recidiva ainda é desconhecido.² O presente estudo não estabeleceu relação entre a sua utilização e a taxa de recidiva.

Técnicas cirúrgicas

A técnica mais utilizada foi o encerramento primário na linha média, não se constatando diferença estatisticamente significativa nas complicações pós-operatórias e taxa de recidiva entre as diferentes técnicas. Alguns estudos demonstraram vantagens nos encerramentos fora da linha média quando comparados com os realizados na linha média.^{9,10,11} Uma revisão sistemática da Cochrane de 2010¹³ comparou os resultados da cicatrização secundária com o encerramento primário na linha média e, apesar deste último apresentar uma cicatrização mais rápida, associou-se a maior taxa de recorrência. Quando comparado o encerramento na linha média com o realizado fora da linha média, os autores concluíram que este último estava associado a cicatrização mais rápida, menos IFO e menor recorrência.

Técnicas menos invasivas surgiram recentemente, como a EPSiT e o procedimento de Gips (*pit-picking*), tendo-se mostrado, à data, tão seguras e eficazes como as técnicas de excisão convencional^{8,27,28}, apresentando menor dor no pós-operatório e absentismo laboral.²⁹ No entanto, mais estudos randomizados controlados são necessários para se estimar a sua real efectividade.

Necessidade de uma classificação

Os sistemas de classificação são importantes para uniformizar estratégias de diagnóstico e tratamento das doenças ou estabelecer o prognóstico, entre outros, apresentando grande utilidade para fins de investigação clínica.

Uma revisão sistemática recente³⁰ dos sistemas de classificação existentes do SPSC identificou 8 sistemas de classificação, como a de Tezel³¹, que agrupa a doença em 5 tipos de acordo com a localização do sinus baseada no conceito de “*navicular area*”, ou a de Awad et al.³², que criaram um *score* baseado nas características pré-operatórias dos doentes para facilitar a escolha do procedimento cirúrgico a utilizar. No entanto, para nenhuma das classificações foi testada a fiabilidade e a sua validade (de construção e conteúdo), levando os autores a concluir que nenhuma poderia ser utilizada para estratificar a gravidade da doença ou definir o tratamento mais adequado. Consideramos necessária uma classificação que permita uma melhor comparação dos resultados das diferentes técnicas cirúrgicas em função do tipo e complexidade da doença, auxiliando o cirurgião no processo de tomada de decisão e abordagem terapêutica personalizada.

O nosso estudo não incluiu nenhuma destas classificações, devido ao seu desenho retrospectivo. Futuramente, julgamos útil incluir uma classificação na avaliação prospectiva dos nossos doentes.

LIMITAÇÕES

Este trabalho trata-se de um estudo retrospectivo com todas as limitações inerentes, existindo adicionalmente informação dúbia e/ou incompleta referente à extensão da doença, ao tamanho da cicatriz e à topografia.

Outra limitação deste estudo decorre do curto *follow-up* dos doentes, de apenas 30 meses, em média. Doll et al.,³³ sugerem um seguimento mínimo padrão de 5 anos, relativo ao tratamento cirúrgico do SPSC, uma vez que 60% das recidivas ocorrem nesse período. Uma meta-análise de 2018, incluindo estudos com *follow-up* mínimo de 5 anos demonstrou uma taxa de recidiva superior à descrita na literatura anterior.⁹

CONCLUSÃO

O tratamento cirúrgico do SPSC está associado a elevada morbilidade, não existindo ainda uma técnica ótima. No nosso estudo a taxa de recidiva é baixa, mas identificamos uma necessidade de melhoria nos cuidados pós-operatórios. O uso de antibioterapia

parece estar associado a uma menor taxa de infecção da ferida operatória. No entanto, consideramos necessários estudos randomizados controlados para verificar esta relação. No futuro, pretendemos implementar o uso de técnicas minimamente invasivas e a elaboração de registos prospectivos para melhor avaliar os nossos resultados de acordo com as características dos doentes e da doença. ■■

Autores para correspondência:

Nome: Diana Parente

Morada: Rua da Semouqueira, nº27, 3850-131

Albergaria-a-Velha

e-mail: dianaparente89@gmail.com

REFERENCES

1. Søndena K, Andersen E, Nesvik I, Søreide J A. Patient characteristics and symptoms in chronic pilonidal sinus disease. *Int J Colorectal Dis.* 1995;10(1):39–42.
2. Khanna A, Rombeau JL. Pilonidal disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2011; 24:46.
3. Bascom J. Pilonidal disease: origin from follicles of hairs and results of follicle removal as treatment. *Surgery* 1980; 87:567–572.
4. Karydakis GE. Easy and successful treatment of pilonidal sinus after explanation of its causative process. *Aust N Z J Surg* 1992; 62:385–389.
5. Akinci OF, Bozer M, Uzunköy A, et al. Incidence and aetiological factors in pilonidal sinus among Turkish soldiers. *Eur J Surg* 1999; 165:339.
6. Doll D, Friederichs J, Boulesteix AL, et al. Surgery for asymptomatic pilonidal sinus disease. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23:839.
7. Kallis MP, Maloney C, Lipskar AM, Management of pilonidal disease, *Curr Opin Pediatr.* 2018 Jun;30(3):411–416.
8. Kalaiselvan R, Bathla S, Allen W, Liyanage A, Rajaganesan R, Minimally invasive techniques in the management of pilonidal disease. *Int J Colorectal Dis.* 2019 Feb 27.
9. Milone M, et al., Long-term follow-up for pilonidal sinus surgery: A review of literature with metanalysis, *Surgeon.* 2018 Oct;16(5):315–320.
10. Sevinc B, Karahan O, Okus A, et al., Randomized prospective comparison of midline and offmidline closure techniques in pilonidal sinus surgery. *Surgery* 2016;159:749–54.
11. Enriquez-Navascues JM, Emparanza JI, Alkorta M, et al., Meta-analysis of randomized controlled trials comparing different techniques with primary closure for chronic pilonidal sinus. *Tech Coloproctol* 2014;18:863–72.
12. Mutus HM, Aksu B, Uzun E, Gulcin N, Gercel G, Ozatman E, et al., Long-term analysis of surgical treatment outcomes in chronic pilonidal sinus disease. *Journal of Pediatric Surgery* 53 (2018) 293–294.
13. Al-Khamis A, McCallum I, King PM, Bruce J. Healing by primary versus secondary intention after surgical treatment for pilonidal sinus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1) CD006213.
14. Al-Khayat H, Al-Khayat H, SAdeq A et al (2007) Risk factors for wound complications in pilonidal sinus procedures. *J Am Coll Surg* 205:439–444.
15. Harlak A, Montes O, Kilic S, Coskun K, Duman K, Yilmaz F (2010) Sacrococcygeal pilonidal disease: analysis of previously proposed risk factors. *Clinics* 65:125–131.
16. Popeskou S, Christoforidis D, Ruffieux C, Demartines N (2011) Wound infection after excision and primary midline closure for pilonidal disease: risk factor analysis to improve patient selection, *World J Surg* 35:206–211.
17. Manso AC, Manso LC, Carvalho H, Sousa FC (2011) Sinus pilonidal sacro-coccigeo: excisão sem sutura em ambulatório. *Arquivos Medicina – sciELO.mec.pt.*

18. Ant3nio AM, Alves J, Goul3o J (2015) Tratamento cir3rgico do sinus pilonidalis sacrococc3geo com retalho romb3ide de Limberg — revis3o de 55 casos. *Rev SPDV* 73 (4).
19. Ferreira B, Contente H, Gameiro H, Resende C, Neves C (2009) Tratamento da doença pilonidal: experi3ncia com a plastia de Karidakis. *Rev Port Cir* 10 (27-33).
20. Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW et al (1991) Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *ArchSurg* 126:1131-1134.
21. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA (2008) Tobacco use increase susceptibility to bacterial infection. *TobinducDis* 4:12.
22. Kabon B, Nagele A, Reddy D, e tal. Obesity decreases perioperative tissue oxygenation. *Anesthesiology* 2004;100:274-280.
23. Sondenaa K, Nesvik I, Gullaksen FP et al (1995) The role of cefoxitin prophylaxis in chronic pilonidal sinus treated with excision and primary suture. *J AmCollSurg* 180:157-160.
24. Sondenaa K, Nesvik I, Andersen E, Natas O, Soreide JA (1995) Bacteriology and complications of chronic pilonidal sinus treated with excision and primary suture. *Int J ColorectalDis* 10:161-16.
25. Norma n3 03/2013 de 31/12/2013 atualizada a 18/12/2014: "Profilaxia antibi3tica cir3rgica na criança e no adulto" Direo Geral de Sa3de.
26. Pronk AA, Eppink L, Smakman N, Furnee EJB. The effect of hair removal after surgery for sacrococcygeal pilonidal sinus disease: a systematic review of the literature. *TechColoproctol*. 2018 Jan;22(1):7-14.
27. Segre D, Pozzo M, Perinotti R, Roche B (2015) The treatment of pilonidal disease: guidelines of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCRR). *TechColoproctol* 19:607-613.
28. Milone M, Fernandez LMS, Musella M, Milone F. Safety and efficacy of minimally invasive video-assisted ablation of pilonidal sinus: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2016; 151:547-553.
29. Emile SH et al. Endoscopic pilonidal sinus treatment: a systematic review and meta-analysis; *SurgEndosc*. 2018 Sep;32(9):3754-3762.
30. E. M. Beal, M. J. Lee, D. Hind, A. P. Wysocki, F. Yang, S. R. Brown. A systematic review of classification systems for pilonidal sinus. *Techniques in Coloproctology* (2019) 23:435-443.
31. Tezel E (2007) A new classification according to navicular 3rea concept for sacrococcygeal pilonidal disease. *ColorectalDis* 9:575-576.
32. Awad MM, Elbaset AA, Ebraheem S, Tantawy E, Elhafez MA, Elsayed AM (2009) A scoring system as a method to evaluate pilonidal sinus disease to make an easy decision for its management. *Indian J PlastSurg* 42:43-48.
33. Doll D, Krueger CM, Schrank S, Dettman H, Petersen S, Duesel W. Timeline of recurrence after primary and secondary pilonidal sinus surgery. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(11):1928-34.

Excisão total do mesorrecto por via transanal – A nossa experiência *Transanal total mesorectal excision – Our experience*

M. Duarte, N. Vilela, L. Ferreira, P. Mesquita, M. Jorge

RESUMO

Introdução: A excisão total do mesorrecto por via transanal (TaTME) tem ganhado uma popularidade crescente no tratamento da neoplasia do recto, demonstrando benefícios oncológicos, funcionais e peri-operatórios.

Objectivos: Apresentar a experiência inicial do Hospital de Santarém em TaTME.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes submetidos a TaTME por neoplasia do recto, no Hospital de Santarém, entre Abril de 2014 e Maio de 2018.

Resultados: 23 doentes submetidos a TaTME. 91% eram do sexo masculino. Idade mediana: 65 anos. Distância mediana à margem anal: 7cm. Estadio clínico: 74% dos doentes eram T3. 78% realizaram QRT neoadjuvante. Taxa de conversão da cirurgia: 0%. Tempo mediano de internamento: 7 dias. Morbilidade a 30 dias: 30%. Mortalidade a 30 dias: 0%. Todos os casos eram adenocarcinomas. O estadio T mais frequente foi o T3 (48%). Mesorecto íntegro e margens R0 em todos os doentes. Mediana de gânglios excisados: 21. Mediana de tempo de seguimento: 15 meses. Verificou-se 1 caso de recidiva local e 2 casos de metastização à distância.

Conclusões: O TaTME tem demonstrado ser uma técnica exequível e segura, com baixas taxas de recidiva e baixas taxas de morbi-mortalidade maior. No entanto, alguns aspectos oncológicos a longo prazo necessitam ainda de clarificação.

ABSTRACT

Background: Transanal total mesorectal excision (TaTME) has gained increasing popularity in the treatment of rectal cancer, demonstrating oncological, functional and peri-operative benefits.

Aim: To present the initial experience of the Santarém Hospital in TaTME.

Material and Methods: Retrospective study of patients underwent TaTME surgery due to rectal cancer, in our hospital.

Results: Between April 2014 and May 2018, 23 patients with rectal cancer underwent TaTME surgery. 91% were males. The median age was 65 years. The median distal margin distance was 7cm. 78% of the patients performed neoadjuvant chemoradiotherapy. Surgery conversion rate was 0%. The median hospital stay was 7 days. The morbidity at 30 days was 30%. There were no cases of mortality. The most frequent T stage was T3 (48%). The mesorectum was complete in all patients. R0 resection was reported in all patients. The median number of lymph nodes in the specimen was 21. There was 1 case of local recurrence and 2 cases of distant metastasis.

Conclusions: TaTME has been shown to be a feasible and safe technique, with low recurrence's rate and low rates of major morbidity and mortality. However, some long-term oncological aspects still need clarification.

INTRODUÇÃO

Apesar da abordagem multidisciplinar da era moderna, o cancro do recto mantém-se ainda um desafio para o cirurgião colo-rectal.

Desde que foi descrita, em 1982, que a técnica de excisão total do mesorrecto rapidamente se tornou o *gold standard* para uma ressecção curativa, constituindo, actualmente, um factor de prognóstico crítico para o risco de recidiva local.¹

Ao longo das últimas décadas tem-se assistido a um crescimento exponencial da abordagem laparoscópica com as vantagens que já lhe são sobejamente reconhecidas. No entanto, a excisão total do mesorrecto por laparoscopia é tecnicamente exigente, com dificuldade sobretudo na secção distal do recto, condicionada não só pela visualização limitada, mas também pelo acesso limitado ao restrito espaço confinado pelos ossos pélvicos. Estas limitações levaram à necessidade de novas abordagens no cancro do recto, nomeadamente o TaTME que, permitindo uma melhor visualização e um melhor acesso distal, sobretudo em doentes mais complexos (de

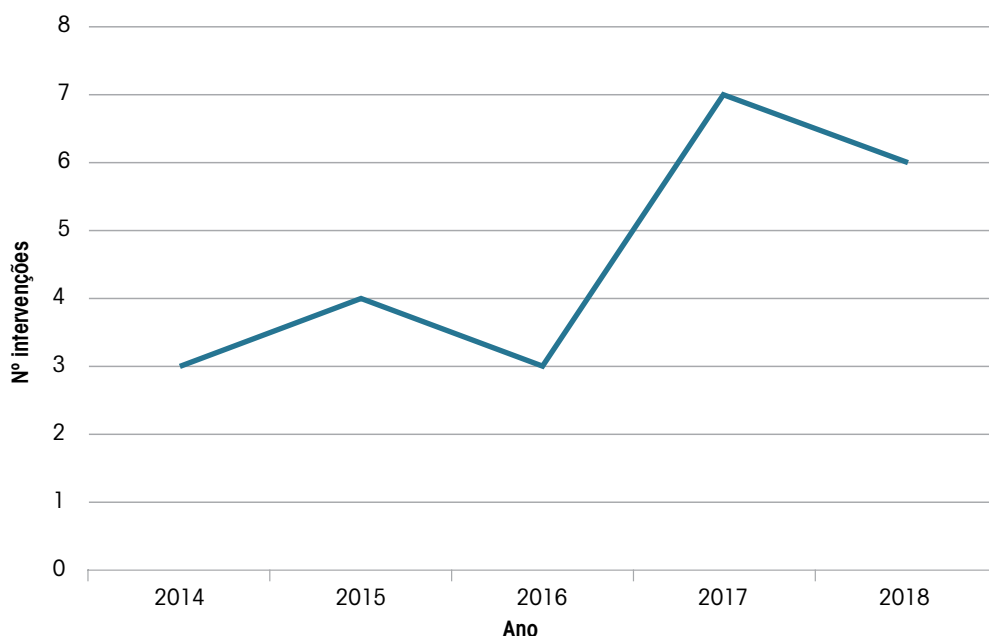


GRÁFICO 1 | Distribuição anual do número de procedimentos TaTME realizados.

que são exemplo os doentes obesos ou os homens, com pélvis estreitas), está associada a maior segurança, com benefícios oncológicos, traduzido na melhor qualidade do espécime cirúrgico; benefícios funcionais, com menos disfunção urinária e intestinal e menor taxa de estomas e benefícios peri-operatórios traduzidos na diminuição do tempo operatório e da taxa de conversão.^{3,4}

O objectivo do nosso trabalho foi a avaliação dos resultados dos doentes submetidos a TaTME em contexto de neoplasia do recto, no Hospital de Santarém, num período de 5 anos, por forma a reflectir sobre a nossa experiência inicial na técnica.

MATERIAL E MÉTODOS

Análise retrospectiva, descritiva, dos doentes submetidos a TaTME no Hospital de Santarém, entre Abril de 2014 e Maio de 2018.

As indicações para o TaTME incluem os doentes com neoplasia do recto baixo e alguns do recto médio, em que a abordagem transanal nos parece trazer vantagem. O estadiamento é feito por TC toraco-abdominal e RM pélvica. Nos casos de dúvida entre T1 e T2, é realizada adicionalmente a ecografia endo-rectal. As indicações

para neoadjuvância estão de acordo com as *guidelines do National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Após neoadjuvância, todos os doentes são submetidos a re-estadiamento com RM pélvica, habitualmente 6-8 semanas após o término dos tratamentos. Todos os doentes são discutidos em consulta de grupo multidisciplinar. O estadiamento patológico é feito de acordo com o *American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System*. O seguimento dos doentes é feito com: 1) exame físico e análises incluindo o marcador tumoral (CEA) de 3 em 3 meses nos primeiros 2 anos e depois de 6 em 6 meses do 3º ao 5º ano; 2) TC toraco-abdomino-pélvica anual e 3) colonoscopia ao 1º ano e depois de 4 em 4 anos. Adicionalmente, se suspeita de recidiva local é também realizada RM pélvica.

A análise estatística foi feita usando o programa *Microsoft Excel* versão 16.16.4 Office 365.

RESULTADOS

O estudo incluiu um total de 23 doentes. A distribuição anual das intervenções é apresentada no gráfico 1. Pela análise do gráfico verifica-se que 2017 foi o ano em que se realizaram mais procedimentos (7).

TABELA I | Características pré-operatórias dos doentes submetidos a TaTME

Variável	
Idade	65 (41-84) ^a anos
Sexo M/F	91.3% / 8.7%
IMC	29.0 ^a Kg/m ²
Comorbilidades	91.3% (n=21)
Score ASA ASA II/III	65.2% / 34.8%
Distância à margem anal	7 (4-10) ^a cm
Estádio pré-operatório	
cT2	13% (n=3)
cT3	74% (n=17)
cT4	13% (n=3)
cN+	43.5% (n=10)
Envolvimento da fáscia meso-rectal	17.4% (n=4)
QRT neoadjuvante	78.3% (n=18)

M – masculino; F – feminino; a – mediana; IMC – índice de massa corporal; ASA – American Society of Anesthesiologists; QRT – quimio-radioterapia

Caracterização da amostra

A idade mediana dos doentes foi de 65 anos (variando entre 41-84 anos) (Tabela 1). Vinte e um doentes (91.3%) eram do sexo masculino. O índice de massa corporal (IMC) mediano foi de 29 Kg/m². Vinte e um doentes (91.3%) apresentavam comorbilidades. A distância mediana à margem anal foi de 7cm (variando entre 4-10cm). À data do diagnóstico dezasseis doentes (74%) foram estadiados como cT3 e em dez doentes (43.5%) havia sugestão de envolvimento ganglionar (N+). Mais de dois terços dos doentes foram submetidos a quimioterapia e radioterapia neoadjuvante (QRT).

Procedimento cirúrgico e dados histo-patológicos

Todos os doentes foram submetidos a ressecção combinada (ressecção anterior do recto por via laparoscópica combinada com excisão total do mesorrecto por via trans-anal). Em um doente foi realizada ileostomia de protecção. A taxa de conversão foi de 0%.

Relativamente aos dados histo-patológicos verificou-se pT0 em 4 doentes (17.5%), pT1 em 1 doente (4.3%),

TABELA II | Dados histo-patológicos dos doentes submetidos a TaTME

Variável	
Tipo histológico - Adenocarcinoma	100% (n=23)
Estádio pT	
pT0	17.5% (n=4)
pT1	4.3% (n=1)
pT2	21.7% (n=5)
pT3	47.8% (n=11)
pT4	8.7% (n=2)
Estádio pN+	34.8% (n=8)
Mesorrecto íntegro	100% (n=23)
Margens R0	100% (n=23)
Amostragem ganglionar	21 (12-45) ^a gânglios

a – mediana

pT2 em 5 doentes (21.7%), pT3 em 11 doentes (47.8%) e pT4 em 2 doentes (8.7%) (Tabela 2). Oito doentes (34.8%) foram estadiados como N+. Todos os casos se referiam ao tipo histológico adenocarcinoma. O número mediano de gânglios ressecados foi de 21 (variando entre 12-45 gânglios). Foram obtidas margens R0 em todos os doentes. Obteve-se mesorrecto íntegro em todos os doentes.

Seguimento dos doentes

O tempo mediano de internamento foi de 7 dias (variando entre 4-20 dias) (Tabela 3). A taxa de mortalidade aos 30 dias foi de 0%. A taxa de morbilidade global foi de 30.4%, correspondendo a 3 casos de abscesso pélvico, resolvidos com antibioterapia sistémica (Clavien-Dindo grau II), 2 casos de isquémia do cólon com necessidade de re-operação para ressecção cólica e colostomia (Clavien-Dindo grau IVa), 1 caso de retenção urinária que requereu 10 dias de algaliação (Clavien-Dindo grau I) e 1 caso de leak anastomótico, sem necessidade de tratamento endoscópico ou cirúrgico (Clavien-Dindo grau II).

Quatro doentes (17.4%) necessitaram de re-intervenção. Dois doentes em carácter de urgência, para ressecção cólica e colostomia terminal no contexto de isquémia do cólon e dois doentes em regime electivo, um doente para encerramento da ileostomia de protecção após o término

TABELA III | Descrição da morbilidade e mortalidade dos doentes submetidos a TaTME

Variável	
Tempo de internamento	7 (4-20) ^a dias
Morbilidade a 30 dias Abscesso pélvico Isquémia do cólon Retenção urinária Leak anastomótico	30.4% (n=7) n=3 Clavien-Dindo grau II n=2 Clavien-Dindo grau IVa n=1 Clavien-Dindo grau I n=1 Clavien-Dindo grau II
Re-intervenção a 30 dias	8.7% (n=2)
Re-intervenção global Ressecção cólica + colostomia Encerramento de ileostomia Colostomia terminal	17.4% (n=4) n=2 n=1 n=1
Readmissão aos 30 dias	8.7% (n=2)
Mortalidade aos 30 dias	0% (n=0)

a – mediana

da quimioterapia adjuvante e um doente para confecção de colostomia terminal por incontinência fecal.

Ao longo de um tempo de seguimento mediano de 15 meses (variando entre 1-50 meses), um doente (4.3%) apresentou recidiva local (Tabela 4). Vinte doentes (86.9%) estão, à data, vivos e livres de doença. Dois doentes desenvolveram metástases à distância, aos 6 e 10 meses após a cirurgia rectal, respectivamente. O primeiro está sob quimioterapia dirigida à metastização hepática e pulmonar e o segundo faleceu 12 meses após a cirurgia rectal, no contexto de metastização pulmonar.

DISCUSSÃO

A ressecção anterior do recto por via laparoscópica pode ser extremamente desafiante nos tumores do recto médio/ baixo, principalmente em doentes tecnicamente mais complexos: sexo masculino, obesos, pélvis estreitas, pós neoadjuvância ou tumores muito volumosos.⁵ As dificuldades técnicas devem-se, sobretudo, à exposição limitada e à dificuldade na secção distal do recto baixo, o que pode implicar uma incorrecta identificação da margem de ressecção distal e também uma menor qualidade da peça operatória. A secção distal em pélvis estreitas e profundas pode ser tecnicamente difícil, exigindo

TABELA IV | Seguimento dos doentes submetidos a TaTME

Variável	
Tempo de seguimento	15 (1-50) ^a meses
Recorrência Local Distância	13% (n=3) 4.3% (n=1) 8.7% (n=2)
Mortalidade relacionada com a doença	4.3% (n=1)

a – mediana

múltiplasagrafagens o que, segundo alguns autores, pode estar associado a um aumento da taxa de *leak* anastomótico.⁶ Baseado nisto, o conceito de TaTME tem apresentado benefícios claros no atingimento de uma margem de ressecção distal adequada, uma vez que, ao permitir localizar exactamente a lesão intra-luminal, possibilita o início da dissecação poucos centímetros abaixo, evitando também múltiplasagrafagens na secção do recto. Desta forma, desde a sua introdução em 2010, o TaTME tem ganho popularidade, o que se reflecte num crescente número de publicações científicas. Os estudos têm demonstrado resultados promissores na qualidade da cirurgia em termos oncológicos e funcionais bem como a sua segurança.^{3,6-9} Ainda assim, alguns aspectos oncológicos (como a sobrevida livre de doença, a sobrevida global e a recorrência local) sobretudo a longo prazo, necessitam ainda de clarificação.

O trabalho apresentado teve como objectivo demonstrar a experiência inicial do nosso grupo de cirurgia colo-rectal no TaTME, após a realização de formação específica para o efeito.

No nosso estudo a taxa de morbilidade foi de 30% (referente a 7 doentes), o que não representa, de todo, um número desprezível. No entanto, salienta-se o facto da maioria destas complicações serem consideradas *minor* (Clavien-Dindo graus I e II), não se tendo verificado casos de mortalidade precoce. A taxa de conversão na nossa série foi de 0%, inferior a outros estudos publicados que relatam taxas de conversão entre os 4-8%,^{3,4} que admitimos poder estar relacionado com alguma tentativa de selecção dos doentes da nossa parte, sobretudo na fase de experiência inicial. Relativamente ao tempo

de internamento, os nossos resultados acompanham a maioria das séries publicadas (6-7 dias).^{3,4}

A opção pela não realização, por sistema, de estomas proximais de protecção, reflecte-se no nosso estudo numa percentagem mínima (4.3%), referente apenas a 1 doente. Na maioria dos estudos reportados a taxa de realização de estomas de protecção está acima dos 80%.^{4,10-12} A opção pela não realização de estoma derivativo em todos os doentes prende-se com a convicção, do nosso grupo, de que esta não diminui a taxa de *leak* anastomótico, sendo responsável apenas pela minimização do seu impacto. Por outro lado, o estoma derivativo está associado a uma morbilidade que não consideramos desprezível. Optamos assim, por uma vigilância rigorosa durante o período pós-operatório e um limiar baixo para uma re-intervenção precoce, no caso de suspeita de complicação.

Relativamente aos *outcomes* oncológicos, no nosso trabalho verificamos uma taxa de mesorrecto íntegro e de margens R0 de 100%. Isto reflecte a elevada qualidade do espécime cirúrgico que se consegue com este tipo de abordagem, o que constitui um factor de prognóstico positivo universalmente reconhecido.³

Na nossa amostra, um doente apresentou recidiva local (unifocal). No entanto, uma vez que a nossa amostra é pequena, acaba por se traduzir numa percentagem que, no nosso entender, é demasiado alta (4%), mas que ainda assim se situa dentro dos valores descritos na restante literatura (2-5%).^{4,5} Neste contexto importa ainda salientar que a detecção da recidiva local ocorreu aos 14 meses de seguimento, num doente que havia realizado neoadjuvância com quimioterapia e radioterapia e do qual não havia registo de intercorrências intra ou pós-operatórias. De qualquer das formas e, uma vez que a maioria dos doentes foi operado nos últimos dois anos e portanto com um tempo de seguimento ainda curto, a análise dos resultados a longo prazo deve ser interpretada com precaução.

Para concluir, o TaTME é uma abordagem inovadora no tratamento do cancro do recto, que tem demonstrado a sua eficácia e segurança, assumindo especial importância em doentes tecnicamente mais complexos. As margens de ressecção têm-se demonstrado

mais adequadas bem como a qualidade do espécime cirúrgico. Por estes motivos, tem-se assistido a uma popularidade crescente da técnica. São, no entanto, necessários mais estudos para avaliar os resultados oncológicos e funcionais, sobretudo a longo prazo. |||

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não existir conflito de interesses.

Correspondência:

Nome: Marina Teresa Lopes Duarte

Morada: Rua Dr. Francisco Salgado Zenha, lote 28 3º C, Santarém

Telemóvel: 00351 918 453 999

e-mail: marinalopesduarte@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998; 133(1): 894-899.
2. Motson RW, Lacy A. The Rationale for Transanal Total Mesorectal Excision. *Dis Colon Rectum*. 2015; 58(9): 911-3.
3. Ma B, Gao P, Song Y, Zhang C, Zhang CH, Wang L, et al. Transanal total mesorectal excision (TaTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal excision. *BMC Cancer*. 2016; 16(380): 1-13.
4. Abdelkader A, Zidan A, Younis M, Dawa S. Transanal total mesorectal excision for treatment of carcinoma in the middle or lower third rectum: the technical feasibility of the procedure, pathological results and clinical outcome. *Indian J Surg Oncol*. 2018; 9(4): 442-51.
5. Dapri G. Transanal TME — really needed? *Innov Surg Sci*. 2018. 1: 1-18.
6. Ito M, Sugito M, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Saito N. Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis*. 2008; 23: 703-7.
7. Wolthuis AM, Bislenghi G, de Buck van Overstraeten A, D'Hoore A. Transanal total mesorectal excision: toward standardization of technique. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 12686-95.
8. Simillis C, Hompes R, Penna M, Rasheed S, Tekkis PP. A systematic review of transanal total mesorectal excision is this the future of rectal cancer surgery? *Colorectal Dis*. 2016; 18: 19-36.
9. Deijen CL, Tsai A, Koedam TW, Veltcamp M, Sietses C, Lacy AM, et al. Clinical outcomes and case volume effect of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2016. 20: 811-24.
10. Fernandez-Hevia M, Delgado S, Castells A, Tasende M, Momblan D, Diaz del Gobbo G, et al. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Ann Surg*. 2015; 261(2): 221-7.
11. Chen CC, Lai YL, Jiang JK, Chu CH, Huang IP, Chen WS, et al. Transanal Total Mesorectal Excision Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer Receiving Neoadjuvant Chemoradiation: A Matched Case-Control Study. *Ann Surg Oncol*. 2015. doi:10.1245/s10434-015-4997-y.
12. Lelong B, Mege D, Meillat H, Fara R, Delpero JR, De Chaisemartin C. Endoscopic transanal or laparoscopic transabdominal mesorectal excision for low rectal cancer: A single institutional case control study. *Color Dis*. 2014; 16:8.

HEMORROITEQ study: Effectivity and safety of combined phlebtonic and two non-surgical modalities for the treatment of prolapsed hemorrhoidal disease

HEMORROITEQ study: Efetividade e segurança da combinação de um venotrópico a duas modalidades instrumentais na doença hemorroidária com prolapso

Joana Roseira^{1,2}, Ana Margarida Vieira^{1,2,3}, Ana Marreiros^{2,3}, Helena Tavares de Sousa^{1,2,3}, Tânia Gago^{1,2}, Ana Catarina Cunha^{1,2}, Pedro Campelo^{1,2}, Luís Contente^{1,2}, Horácio Guerreiro^{1,2,3}

RESUMO

Introdução: De acordo com o conhecimento dos autores, a comparação direta entre a laqueação elástica em monoterapia e a esclerose com Polidocanol espumoso em monoterapia na abordagem instrumental da doença hemorroidária não foi avaliada. Não é certo o benefício da associação de venotrópicos à terapêutica instrumental.

Material e Métodos: Estudo prospetivo (2016-2018) intervectivo consecutivo sequencial com quatro braços terapêuticos: Laqueação elástica (L) vs. Esclerose com Polidocanol Espumoso (PLDe) vs. [L + venotrópicos (V)] vs. [PLDe + V]. Incluídos adultos com diagnósticos de Hemorroidas internas (HI) (grau II-III) sem tratamento instrumental prévio. Caracterização demográfica e clínica. Avaliação dos *outcomes*: Segurança (efeitos adversos após intervenção); eficácia (resposta completa, parcial, ausente) à semana 4-8 (*short-term*) e semanas 12-24 e 44-52 (*long-term*). Re-intervenção, se indicação, a cada 4-8 semanas. Estatística: teste Kruskal-Wallis; qui-quadrado; análise correspondências simples.

Resultados: Estudados 74 doentes (38 homens, idade média 54±13anos) distribuídos pelos 4 grupos terapêuticos (20 vs.19 vs.18 vs.17), ajustados à idade ($p=0,56$) e género ($p=0,92$).

Short-term analysis, após intervenção única – Reportados 3 casos de dor autolimitada após L; Eficácia superior da L e L+V [aproximadamente 60% resposta completa comparativamente às outras modalidades com 12-16%; ($p=0,009$)].

Long-term analysis – Avaliados 72 doentes (2 abandonos); reportado 1 caso de dor autolimitada após L; após reintervenções, os resultados da L e PLDe aproximam-se (resposta completa 69% e

63%; resposta parcial 32% e 37%). Eficácia sustentada superior (resposta completa 94%; $p=0,031$) nos grupos com instrumentação combinada com venotrópico.

Conclusão: A terapêutica instrumental das HI é segura e eficaz. Os grupos com laqueação elástica apresentaram eficácia superior após intervenção única. A eficácia ao longo do tempo e após re-intervenções é semelhante para a L e PLDe. A terapêutica combinada (instrumental e médica) potencia a eficácia sustentada no tempo.

ABSTRACT

Background: Grade II and III hemorrhoids may be effectively addressed with office based non-surgical procedures. To the authors knowledge, direct comparison between rubber band ligation (B) and foam Polidocanol sclerotherapy (PLDf) monotherapies was never performed. Also, the benefit of the association of office-based treatments and phlebtonics is uncertain.

Material and Methods: Prospective (2016-2018), non-blind, consecutive-allocation cohort study with four intervention arms: B vs. PLDf vs. (B+ phlebtonics [P]) vs. (PLDf + P). Inclusion of adult patients with prolapse HD (grade II-III) diagnosis with no previous instrumental treatment. Sample demographic and clinical characterization. Assessment of outcomes: Safety (adverse events); short and long-term effectivity (complete, partial or absent response) at week 4-8 and weeks 44-52. Reintervention was allowed every 4-8 weeks until week 24, if clinically justified. Statistics: Kruskal-Wallis and chi-square tests; simple correspondence analysis.

Results: Seventy-four patients (38 males, mean age 54 ± 13 years) were consecutively allocated for the 4 intervention groups (20 vs.19 vs.18 vs.17), adjusted for age ($p=0.56$), gender ($p=0.92$), and disease grade ($p=0.15$).

¹Gastroenterology department – Algarve University Hospital Center

²ABC – Algarve Biomedical Center, University of the Algarve

³Department of Biomedical Sciences and Medicine – University of the Algarve

Short-term analysis after only one intervention: three cases of self-limited pain were reported after B. Effectivity was superior for B and B+P groups (approximately 60% of complete response, compared to 12-16% for the other modalities [$p = 0.009$]).

Long-term analysis: seventy-two patients were assessed (2 dropouts); also, 1 case of self-limited pain was reported after B; after reinterventions, the results for PLDf and B were similar (complete response, 69% and 63%; partial response, 32% e 37%); long-term sustained

response was superior for the phlebotonic-combined treatment groups (complete response, 94%; $p = 0.031$)

Conclusion: B and PLDf showed to be safe and globally effective for prolapsed hemorrhoidal disease grades II and III. The B groups showed superior effectivity after a single intervention. Over time and after reinterventions, results were similar for B and PLDf. Combined modalities (instrumental + phlebotonic) enhanced long-term outcomes.

INTRODUCTION

Hemorrhoidal disease (HD) has a very significant epidemiological and economical load. Prevalence studies have reported rates up to 45% and 86%, depending on the population studied.¹⁻³ In Portugal, it is estimated that about 20% of the inhabitants over 50 years-old have HD, and the number of related surgeries exceeds 40.000 per year.⁴ The most common complaints of HD are bleeding, pruritus, pain and mucosal prolapse.⁵

Hemorrhoids are usually classified by their location and by the severity of prolapse.⁶ Treatment for grade I and small grade II hemorrhoids may be relatively simple as it is mostly about dietary and lifestyle modifications.⁷ Guidelines from the American College of Gastroenterology suggest surgical referral for large grade III and IV hemorrhoids.⁸ In between these two extremes, there is a variety of grade II and III hemorrhoids that may be effectively and affordably addressed with medical therapy and office based non-surgical procedures.^{4,5,9,10} As so, surgery can be reserved for refractory disease and for patients who are unable to tolerate office based procedures.¹¹ Still, literature reviews underline that some studies addressing effectivity rates of office procedures, either preferably include patients with lower disease grades¹² or include a too broad disease grade range making it difficult to draw conclusions.^{9,10} We may say studies specifically addressing prolapsed disease (grades II and III) outcomes are scarce.

Regarding medical therapies evidence, phlebotonics are probably the exception among the large number of over-the-counter preparations gratuitously listed as hemorrhoidal remedies.¹³ A micronized purified flavonoid

fraction (MPFF) of 90% diosmin and 10% hesperidin has been shown to reduce bleeding^{7,14-16} and overall symptom burden.⁷ MPFF's bioavailability¹⁷ and mechanism of action were essentially described for chronic limb venous insufficiency, and it is believed to act by increasing venous tone, stasis reduction and lymphatic drainage enhancement.¹⁸ Dimitropoulos *et al*¹⁹ verified that the combination of MPFF and infrared photocoagulation significantly reduced bleeding for grade I and II hemorrhoids compared to each intervention alone. According to the author's knowledge, this was the only study aiming to assess the efficacy of a combined phlebotonic and non-surgical modality approach.

As for office based non-surgical procedures evidence, there is ongoing debate regarding the most appropriate treatment.²⁰ Rubber band ligation is the most popular non-surgical intervention as it appeared to have the lowest symptom recurrence.²¹ Injection sclerotherapy is the preferred modality for immunocompromised patients, patient with cirrhosis or portal hypertension and patients having anticoagulant or antiplatelet drugs.^{9,22} Moser *et al*¹² performed a randomised, controlled, single-blind, multicentre trial and foam polidocanol sclerotherapy showed to be more effective than liquid sclerotherapy for grade I hemorrhoids. However, the data that supports that rubber band ligation is superior to injection sclerotherapy was performed using liquid polidocanol.²¹ To the authors knowledge, direct comparison between rubber band ligation and foam polidocanol sclerotherapy monotherapies was never performed. This and other shortcomings to the literature make it challenging to determine the best non-surgical treatment.¹⁰

The aim of this study was to evaluate the safety and effectivity of 4 intervention arms (Rubber band ligation [B]; foam polidocanol sclerotherapy [PLDf]; rubber band ligation and phlebotonics [B+P]; foam polidocanol sclerotherapy and phlebotonics [PLDf + P]) for the treatment of prolapsed HD.

MATERIAL AND METHODS

Study design

This was a prospective, non-blind, consecutive-allocation, interventional cohort study with four treatment arms (B; PLDf; B+P; PLDf+P) enrolling patients with a confirmed diagnosis of grade II and III HD – *The Hemorroiteq study*. This study was conducted from June 2016 to June 2018, at a single Tertiary University Hospital Center. All adult patients with a clinical diagnosis of grade II and III HD who had not been submitted to office-based non-surgical treatments for the last 12 months were eligible to participate. Patients seen in the context of the emergency room, patients diagnosed with concomitant perianal disease (fistula, fissure, abscess), inflammatory bowel disease, pregnant patients, immunocompromised, patients with cirrhosis or portal hypertension, and those having anticoagulant or antiplatelet drugs were excluded. Eligible patients were sequentially and consecutively allocated for the treatment arms, stratified only by gender. All efforts were made to ensure confidentiality of the data.

Ethical considerations

The study was reviewed and received favourable opinion from the local Ethic committee on the 14th June 2016. All subjects provided their written informed consent prior to enrolment.

Patient characteristics

Demographics (age, gender) and clinical variables (time of diagnosis, symptoms, disease grade, and bowel habits) were recorded.

Operative details

At enrolment, disease location and severity (Golinger classification) were assessed after a physical exam inclu-

ding inspection of the anus at rest and during straining, rectal digital exam and anoscopy. One experienced gastroenterologist and proctologist performed all the procedures. HD complaints, symptom duration and bowel habits were self-assessed by the patient using an open question questionnaire. Constipations treatment, general counselling and a brief recommendation leaflet regarding dietary modification, straining avoidance, adequate fluid and fiber intake, was handed to every patient.

For the rubber band ligation groups, the procedure was performed using a trans-anoscopy banding system, and a maximum of two hemorrhoidal cushions were banded per intervention session.²³

As for the sclerotherapy groups, the procedure involved the trans-anoscopic injection of a sclerosant into the submucosa of the hemorrhoid cushion. A subcutaneous needle was used for the foam injection. The standardised foam polidocanol (Laurocromagol 400) was prepared with 2 mL liquid polidocanol 2% and 8 mL sterile air. Two plastic syringes were connected by a two-way valve connector and allowed the generation of a fine-bubbled, homogeneous and stable microfoam. The polidocanol foam was produced just before the procedure. Extending the recommendation regarding the number of bandings per session, also in this group a maximum of two hemorrhoidal nodes were treated per session.

Treatment sessions were performed every 4 to 8 weeks, until the clinician considered there was an anoscopic persistence of the disease. Treatment sessions were allowed until enrolment week 24.

Concerning the combined approach groups (rubber band ligation or sclerotherapy, combined with phlebotonics), MMPF was started every time an office-based procedure was performed. Patients took 6 tablets per day (two 500 mg tablets, three times per day) during 10 days, until the end of the tablet box.

Outcome measures

Procedure-related “immediate” (during or right after the procedures), “short-term” (after one treatment sessions; 4-8 week visit) and “long-term” (end of study; 44-52 week visit) complications were recorded. Adverse events were verified continuously.

TABLE 1 | Patient demographics and clinical characteristics at enrolment

Variável	
Age, years; mean $\pm$ SD (range)	54 $\pm$ 12.8 (27-77)
Male / female gender, n (%)	38 (51.4) / 36 (48.6)
Hemorrhoidal disease	
Disease duration, years; mean $\pm$ SD	4.5 $\pm$ 3.7
Concomitant constipation, n (%)	68 (91.9)
Disease grade, n (%)	
II	42 (56.8)
III	32 (43.2)
Symptoms, n (%)	
Haemorrhage and prolapse	59 (79.7)
Prolapse and others (pruritus, pain, anal leakage)	8 (10.8)
Prolapse	7 (9.5)

SD: standard deviation

As for effectivity analysis, only patients reported outcomes were taken into account. At week 4-8 (short-term analysis; after only one intervention) and week 44-52 (long-term analysis; end of the study), patients were asked about symptom improvement and overall satisfaction. A three-point scale was used ([2] complete response: "no symptom/total satisfaction"; [1] partial response: "symptom improvement/satisfied"; [0] absence of response: "not satisfied at all").

Statistical analysis

All statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA), and level of significance was established at 5%.

For the sample size estimation, a power of 80% (type II error β of 20%) was used. Based on the British and American results for band ligation, and based on the foam sclerotherapy results in phlebology, it was estimated that treatment success after one session could be demonstrated in 90% of patients receiving barrow band ligation and in 50% of patients receiving foamed polidocanol. This assumption led to the calculation that 4 groups of 17 patients were necessary.²⁴

Descriptive data was presented as mean $\pm$ standard deviation for continuous variables, and proportions for

categorical ones. Kruskal-Wallis test was runned to compare continuous variables and chi-square tests were used to compare categorical variables. A simple correspondence analysis was performed to test variable dependence.

RESULTS

Study population

A total of 74 patients met eligibility criteria and were enrolled in this study. Table 1 presents the characteristics of the study population. In this study all patients were of Caucasian origin. Most patients reported concomitant constipation (91%), and HD mean symptom duration was 4.5 years. The majority of patients mentioned hemorrhoidal bleeding during or after defecation, and every patient referred prolapse. Symptom prevalence was similar between treatment groups (Table 2). There was a slightly higher proportion of patients with grade II disease (56.8%) compared to grade III disease (43.2%). However, overall, the distribution of patients with grade II and III disease was comparable between the four intervention groups. Also, male and female participants, and the patients mean age was similar between groups (Table 2).

As for study protocol compliance, from the total study population, 74 patients were treated at visit number one and were present for week 4-8 visit. As so, all patients were eligible for intention to treat (ITT) short-term analysis. There were two drop-outs after week 4-8 and before week 44-52 visit. This full compliant population was eligible for per-protocol long-term analysis.

Outcome measure assessment

1) Complications and adverse events

There were no procedure-related prompt complications. Cumulative early and late complications, were limited to a total of four episodes (3 patients) of transient pain (half-a-day duration) in the rubber band ligation groups (B group, n=3 episodes; B + P group, n=1 episode). No adverse events occurred during the study in either treatment group.

2) Short-term ITT effectivity analysis

Sixty six out of 68 patients referred constipation to be resolved and having complied with general

TABLE 2 | Patients demographic and clinical characteristics between intervention groups

	B	PLDf	B + P	PLDf + P	p-value
Male gender, n	10	11	9	8	0.92
Female gender, n	10	8	9	9	
Age, years; mean	54.55	55.37	55.22	50.71	0.56
Grade II disease, n	11	12	13	6	0.15
Grade III disease, n	9	7	5	11	
Haemorrhage and prolapse, n	17	12	15	15	0.33
Prolapse and others (pruritus, pain, anal leakage), n	3	2	2	1	
Prolapse, n	0	5	1	1	
N Total	20	19	18	17	

B – Rubber band ligation; PLDf – foam Polidocanol sclerotherapy; B + P – Rubber band ligation and phlebotonics; PLDf + P – foam Polidocanol sclerotherapy and phlebotonics

P-values based on Chi-square tests for gender, disease grades and symptom proportion comparisons and Kruskal-Wallis tests for mean age comparisons

TABLE 3 | Short-term ITT effectivity analysis

	B	PLDf	B + P	PLDf + P	p-value
Complete response, n (%)	12 (60)	3 (15.8)	10 (55.6)	2 (11.8)	0.009
Partial response, n (%)	8 (40)	13 (68.4)	7 (38.9)	12 (70.6)	
Absence of response, n (%)	0 (0)	3 (15.8)	1 (5.6)	3 (17.6)	
Total	20	19	18	17	

B – Rubber band ligation; PLDf – foam Polidocanol sclerotherapy; B + P – Rubber band ligation and phlebotonics; PLDf + P – foam Polidocanol sclerotherapy and phlebotonics

P-values based on Chi-square tests for outcome comparisons

counselling measures. All 74 patients were assessed after one treatment session, and more patients reported complete response (being symptom-free, and totally satisfied) after rubber band ligation. After one session, rubber band ligation groups showed higher complete response rates (B, 60%; B + P, 55.6%) compared to foam Polidocanol sclerotherapy groups (PLDf, 15.8%; PLDf + P, 11.8%). The sclerotherapy groups mostly presented partial responses at this first timepoint assessment. This difference was

statistically significant (Table 3) and a simple correspondence analysis was performed to represent this association (Figure 1).

3) Long-term per-protocol effectivity analysis

Two patients were lost for follow-up after week 4-8 and were not considered for long-term effectivity assessment. Seventy-two patients were fully compliant and were present at week 44-52 visit. No patient referred unresolved constipation. At this evaluation point, effectivity results

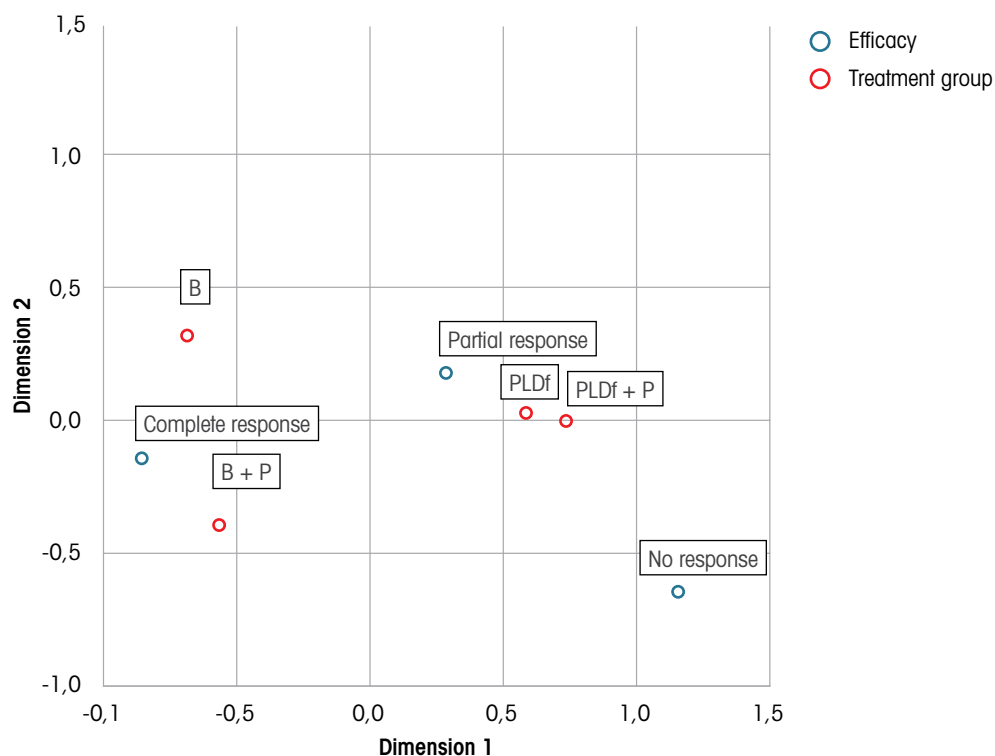


FIGURE 1 | Simple correspondence analysis after a single intervention.

B – Rubber band ligation; PLDf – foam Polidocanol sclerotherapy; B + P – Rubber band ligation and phlebotonics; PLDf + P – foam Polidocanol sclerotherapy and phlebotonics

TABLE 4 | Long-term per-protocol effectivity analysis

	B	PLDf	B + P	PLDf + P	p-value
Complete response, n (%)	13 (68.4)	12 (63.2)	16 (94.1)	16 (94.1)	0.031
Partial response, n (%)	6 (31.6)	7 (36.8)	1 (5.4)	1 (5.9)	
Absence of response, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Total	19*	19	17*	17	

B – Rubber band ligation; PLDf – foam Polidocanol sclerotherapy; B + P – Rubber band ligation and phlebotonics; PLDf + P – foam Polidocanol sclerotherapy and phlebotonics

P-values based on Chi-square tests for outcome comparisons

*2 patients were lost for follow-up and were not included for per-protocol analysis

were no longer different for band ligation and sclerotherapy monotherapy groups (complete response: B, 68.4%; PLDf, 63.2%. Partial response: B, 31.6%; PLDf, 36.8%). Sclerotherapy monotherapy starts to approach rubber band monotherapy results after the second procedure. The combined approach groups showed higher complete

response rates (B+P, 94.1%; PLDf + P, 94.1%) compared to the monotherapy groups (Table 4).

DISCUSSION

In this study, we compared safety, short and long-term effectivity of barrow band ligation and foam polidocanol

sclerotherapy. Also, we assessed differences between a monotherapy or a phlebotonic-combined approach. To our knowledge, this is the first study comparing these 2 office-based procedures, and assessing the potential of a phlebotonic combination.

Regarding safety outcomes, both barrow band ligation and foam polidocanol sclerotherapy showed an excellent safety profile. There were no serious adverse events at all. Apart from 4 episodes of transient local pain soon after barrow band ligation, there were no treatment-related complications. Post-banding pain statistics vary widely to as high as 50%.²⁵ The number of bands placed and the passage of the anoscope seem to be related to the patients symptoms.²⁶ As for sclerotherapy, ulceration, pain, abscesses, urinary symptoms and impotence were reported,²³ but there seems to be no differences between foam and liquid polidocanol safety profile.¹² These complications seem to occur when the sclerosant is injected too deeply or not far enough from the dentate line.²³ In our study, technical factors such as the limited number of hemorrhoidal nodes treated per session (maximum 2), the subcutaneous needle injection for foam polidocanol, and the fact that only one experienced proctologist performed the procedures, may have reduced the risk of complications.

Concerning effectivity, liquid polidocanol sclerotherapy is stated to be suitable only for smaller hemorrhoids,²⁷ and band ligation has become widely used for the treatment of prolapsing hemorrhoids, some authors believing it may be as effective as hemorrhoidectomy.²⁸ In fact, band ligation has showed to be superior to other office-based procedures including polidocanol sclerotherapy.^{21,29} But, how else may we assume this, if foam polidocanol sclerotherapy showed to be superior to liquid polidocanol¹² and the comparison between band ligation and foam polidocanol sclerotherapy was never assessed? Also, for most cases, band ligation is stated to be superior to other office-based procedures because it required only one session³⁰ or less treatment sessions.²⁹ This same meta-analysis comparing band ligation, infrared coagulation and sclerotherapy, details that a similar number of patients were asymptomatic 12 months after treatment, regardless of initial therapy.²⁹

In fact, in our study, rubber band ligation showed to be superior to foam polidocanol sclerotherapy after a single session. The sclerotherapy groups mostly presented partial responses at this first timepoint assessment. However, after various sessions during 24 weeks (4-8 weeks interval), long-term effectivity evaluated at week 44-52 was no longer different for band ligation and sclerotherapy monotherapy groups (complete response: B, 68.4%; PLDf, 63.2%. Partial response: B, 31.6%; PLDf, 36.8%). The authors believe that unlike band ligation that leads to fast ischemic necrosis, sclerotherapy primes a discrete inflammatory reaction, localised sclerosis of the submucosal tissue, fixation of this tissue, obliteration of the vascular bed in the hemorrhoidal node, and eventual fibrosis. This process may be slower, but when repeated in time, does not seem to be inferior to rubber band ligation. Also, it seems to be an option for a wider spectrum of disease than "small hemorrhoids", as this study only included patient with prolapsed hemorrhoids (grade II and III). This is important because sclerotherapy is the preferred modality for immunocompromised patients, patients with cirrhosis or portal hypertension and patients having anticoagulant or antiplatelet therapy. These scenarios contraindicate rubber band ligation.

At last, we aimed to assess whether phlebotonics, namely MPFF, could improve rubber band ligation and sclerotherapy outcomes. Dimitroupolus *et al*¹⁹ verified that the combination of MPFF and infrared photocoagulation significantly reduced bleeding for grade I and II hemorrhoids compared to each intervention alone. This combination was never assessed for rubber band ligation or sclerotherapy. In our study, the combination therapy groups showed higher sustained and long-term complete response rates compared to the procedures alone (B+P, 94.1%; PLDf + P, 94.1% vs. B, 68.4%; PLDf 63.2%; $p=0.031$). The administration of vasoactive drugs was first described for the treatment of chronic venous insufficiency. In Europe, MPFF has been in use for more than 20 years. The micronization of the drug and the synergism of action of the diosmin and hesperidin, make gastrointestinal absorption fast.³¹ This agent acts:^{19,31-34} (1) at the microcirculatory level, reducing venous inflammatory processes and skin changes; (2)

on venous tone, improving venous emptying; (3) on capillary resistance, decreasing capillary permeability and improving lymphatic drainage. A recent multicentre observational trial concludes that MPFF is effective for all grades of hemorrhoidal disease but, that some patients with grade I-III will additionally require minimally invasive treatment.³¹ In line with this and along with Dimitroupolus *et al*¹⁹ findings for photocoagulation, we showed that phlebotonics combined with rubber band ligation and foam polidocanol sclerotherapy allow superior long-term results. Moreover, unlike previous studies, the current study was only eligible for patients with prolapsed disease (grade II and III) which strengthens the procedures outcomes.

Head to head comparisons between office-based procedures are still lacking. Previous studies assess efficacy analysis for different grades of hemorrhoids, deliver the same treatment in different ways, lack long follow-up analysis, do not contemplate patient reported outcomes or that these procedures are operator-dependent.¹⁰ In this study, we only enrolled patients with prolapsed disease, and performed a head to head comparison that was not assessed before between foam polidocanol and rubber band ligation with and without a phlebotonics agent. Effectivity was assessed at the short and long-term, and these criteria were patient-relevant and recorded only by the patient. More importantly, a single experienced proctologist performed all the procedures minimizing potential bias.

Nevertheless, some limitations should be noted. It is a single center study and these results should be reproduced in multicentre studies to allow generalization. Additionally, patients were only queried about symptom discrimination at the first visit. For the subsequent visits, patients were used as their own controls and only reported symptoms to be completely resolved, partially resolved or unresolved. As so, it was impossible to elaborate about treatment, per symptom, efficacy.

CONCLUSION

Rubber band ligation and foam polidocanol sclerotherapy showed to be safe and globally effective for prolapsed hemorrhoidal disease grades II and III. Not

surprisingly, the banding groups showed superior effectivity after a single intervention. However, over time and after reinterventions, results were similar for banding and foam polidocanol sclerotherapy. Combined modalities (instrumental + phlebotonic) enhanced long-term outcomes. ■■■

SHORT TITLE

Phlebotonics and non-surgical modalities for the treatment of prolapsed hemorrhoidal disease

DISCLOSURES

No conflicts of interest to disclose

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

J.R, A.M.V – conception of the study;
A.M.V – expert proctologist;
J.R – data interpretation and manuscript draft;
A.M – statistical analysis;
A.M.V, H.T.S, T.G, A.C.C, P.C, L.C, H.G – final critical revision

Corresponding author:

Name: Joana Selas Roseira.

Adress: Centro Hospitalar Universitário do Algarve.
Serviço de Gastreenterologia. Estrada do Poço Seco,
8500-338 Portimão – Faro, Portugal.

Telephone: (00351) 916514048.

E-mail: jsr_roseira@hotmail.com

REFERENCES

1. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(3):741-754. doi:10.1053/j.gastro.2009.01.015
2. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(2):215-220. doi:10.1007/s00384-011-1316-3
3. MacKay D. Hemorrhoids and varicose veins: a review of treatment options. *Altern Med Rev*. 2001;6(2):126-140.
4. Ramos de Deus J, Dias Pereira AC da SP. Doença Hemorroidária. *Rev Port Coloproctol*. 2010;7(1):28-31.
5. Gittenplan M. The Evaluation and Office Management of Hemorrhoids for the Gastroenterologist. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(7):30. doi:10.1007/s11894-017-0574-9
6. Elbetti C, Giani I, Novelli E, Fucini C, Martellucci J. The single pile classification: a new tool for the classification of haemorrhoidal disease and the comparison of treatment results. *Updates Surg*. 2015;67(4):421-426. doi:10.1007/s13304-015-0333-0
7. Perera N, Liolitsa D, Iype S, et al. Phlebotonics for haemorrhoids. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;(8):CD004322. doi:10.1002/14651858.CD004322.pub3
8. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(8):1141-1157; (Quiz) 1058. doi:10.1038/ajg.2014.190

9. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9245-9252. doi:10.3748/wjg.v21.i31.9245
10. Sandler RS, Peery AF. Rethinking What We Know About Hemorrhoids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):8-15. doi:10.1016/j.cgh.2018.03.020
11. Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010). *Dis Colon Rectum*. 2011;54(9):1059-1064. doi:10.1097/DCR.0b013e318225513d
12. Moser K-H, Mosch C, Walgenbach M, et al. Efficacy and safety of sclerotherapy with polidocanol foam in comparison with fluid sclerosant in the treatment of first-grade haemorrhoidal disease: a randomised, controlled, single-blind, multicentre trial. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(10):1439-1447. doi:10.1007/s00384-013-1729-2
13. Chong PS, Bartolo DCC. Hemorrhoids and fissure in ano. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(3):627-644. ix. doi:10.1016/j.gtc.2008.07.001
14. Misra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *Br J Surg*. 2000;87(7):868-872. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01448.x
15. Cospile M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology*. 1994;45(6 Pt 2):566-573.
16. Aziz Z, Huin WK, Badrul Hisham MD, Tang WL, Yaacob S. Efficacy and tolerability of micronized purified flavonoid fractions (MPFF) for hemorrhoids: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2018;39:49-55. doi:10.1016/j.ctim.2018.05.011
17. Garner RC, Garner J V, Gregory S, Whattam M, Calam A, Leong D. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. *J Pharm Sci*. 2002;91(1):32-40.
18. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs*. 2003;63(1):71-100. doi:10.2165/00003495-200363010-00005
19. Dimitroulopoulos D, Tsamakidis K, Xinopoulos D, Karaitianos I, Fotopoulou A, Paraskevas E. Prospective, randomized, controlled, observer-blinded trial of combined infrared photocoagulation and micronized purified flavonoid fraction versus each alone for the treatment of hemorrhoidal disease. *Clin Ther*. 2005;27(6):746-754. doi:10.1016/j.clinthera.2005.06.016
20. Jacobs DO. Hemorrhoids: what are the options in 2018? *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(1):46-49. doi:10.1097/MOG.0000000000000408
21. MacRae HM, McLeod RS. Comparison of hemorrhoidal treatment modalities. A meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(7):687-694.
22. Rama N, Duque G Sl. Doença Hemorroidária: para lá das "guidelines". *Rev Port Coloproctol*. 2019;Maio/Outub:92-96.
23. Madoff RD, Fleshman JW. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1463-1473. doi:10.1053/j.gastro.2004.03.008
24. Wang H, Chow S-C. Sample Size Calculation for Comparing Proportions. *Wiley Encycl Clin Trials*. December 2007. doi:10.1002/9780471462422.eoct005
25. Kumar N, Paulvannan S, Billings PJ. Rubber band ligation of haemorrhoids in the out-patient clinic. *Ann R Coll Surg Engl*. 2002;84(3):172-174.
26. Lee HH, Spencer RJ, Beart RWJ. Multiple hemorrhoidal bandings in a single session. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(1):37-41. doi:10.1007/bf02047212
27. van Tol RR, Bruijnen MPA, Melenhorst J, van Kuijk SMJ, Stassen LPS, Breukink SO. A national evaluation of the management practices of hemorrhoidal disease in the Netherlands. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(5):577-588. doi:10.1007/s00384-018-3019-5
28. Murie JA, Sim AJ, Mackenzie I. Rubber band ligation versus haemorrhoidectomy for prolapsing haemorrhoids: a long term prospective clinical trial. *Br J Surg*. 1982;69(9):536-538. doi:10.1002/bjs.1800690913
29. Johanson JF, Rimm A. Optimal nonsurgical treatment of hemorrhoids: a comparative analysis of infrared coagulation, rubber band ligation, and injection sclerotherapy. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(11):1600-1606.
30. Weinstein SJ, Rypins EB, Houck J, Thrower S. Single session treatment for bleeding hemorrhoids. *Surg Gynecol Obstet*. 1987;165(6):479-482.
31. Zagriadskii EA, Bogomazov AM, Golovko EB. Correction to: Conservative Treatment of Hemorrhoids: Results of an Observational Multicenter Study. *Adv Ther*. 2018;35(11):1993. doi:10.1007/s12325-018-0817-7
32. Ibegbuna V, Nicolaides AN, Sowade O, Leon M, Geroulakos G. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology*. 1997;48(1):45-49. doi:10.1177/000331979704800108
33. Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;3(1):1-9. doi:10.2174/1570161052773870
34. Boisseau MR. Leukocyte involvement in the signs and symptoms of chronic venous disease. Perspectives for therapy. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007;37(3):277-290.

REVISTA PORTUGUESA DE
COLOPROCTOLOGIA

**NÓS
LÁ FORA**

RUBRICA

Com esta iniciativa a
**Sociedade Portuguesa de
Coloproctologia pretende
destacar o trabalho
científico dos portugueses
no estrangeiro**

DIVULGUE E PARTICIPE

MAIS INFORMAÇÕES
www.spcoloprocto.org

 **Sociedade
Portuguesa de
Coloproctologia**

REVISTA PORTUGUESA DE
COLOPROCTOLOGIA

CARTAS
DOS LEITORES



LEIA-NOS E ESCREVA-NOS

Cartas dos Leitores é a nova rubrica da
Revista Portuguesa de Coloproctologia.
Aguardamos as suas críticas construtivas
e as suas sugestões.
Neste espaço publicaremos
a sua correspondência.

Até breve!

Anabela Pinto, Editora

www.spcoloprocto.org

 **Sociedade
Portuguesa de
Coloproctologia**

Cancro anal em doente com doença de Crohn

Anal cancer in a patient with Crohn's disease

A Alagoa João¹, R Marinho¹, R Rocha¹, L Martins Figueiredo², C Sobrinho¹, E Afonso¹, C Leichsenring¹, AM Oliveira², C Rodrigues², C Carneiro¹, A del Rio³, V Gerales¹, J Reis² e V Nunes¹

RESUMO

Descreve-se o caso de uma doente do sexo feminino, caucasiana, com 44 anos, portadora de doença de Crohn com envolvimento ileocólico e perianal. Apesar do tratamento médico otimizado e da colostomia de derivação quatro anos antes, mantinha doença perianal fistulizante sintomática. Após múltiplas biópsias e ressonância magnética pélvica sem evidência de malignidade, foi submetida a amputação abdominoperineal. O relatório anato-mo-patológico revelou doença de Crohn fistulizante, carcinoma pavimento-celular invasivo do canal anal e lesão intraepitelial de alto grau HPV-16+. Oito meses depois, documentou-se recidiva perineal e foi proposta quimioterapia e radioterapia. Porém, verificou-se progressão da doença e a doente acabou por falecer meses depois.

As opções cirúrgicas e a terapêutica imunossupressora ou oncológica numa doente com Crohn e neoplasia representam um desafio multidisciplinar.

ABSTRACT

We report the case of a 44-year-old Caucasian woman with a five-year history of ileocolic and perianal Crohn's Disease (CD). Despite optimized medical therapy and faecal diversion four years earlier, the patient maintained symptomatic perianal fistula. After multiple biopsies and magnetic resonance imaging excluded malignancy, the patient was submitted to abdomino-perineal resection. The pathology report revealed fistulizing CD and invasive squamous cell carcinoma, as well as HPV-16+ high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), in the anal canal. Following documented perineal recurrence eight months later, she underwent chemo and radiotherapy. However, there was disease progression and the patient died months later.

Surgical options, as well as immunosuppressive or oncological therapy, represent a multidisciplinary challenge in a patient with concomitant CD and anal cancer.

INTRODUÇÃO

A doença perianal fistulizante ocorre em 20-25% dos doentes de Crohn e em até 60% dos casos em que existe envolvimento do recto.¹ Apesar da baixa frequência de casos relatados na literatura², sabe-se que a doença de Crohn (DC) perianal se associa a um aumento do risco de carcinoma do recto baixo e canal anal, sobretudo nos indivíduos com uma evolução da doença superior a 15 anos ou quando o diagnóstico ocorreu antes dos 30 anos de idade.³ Mecanismos de

inflamação/infeção crónica parecem ter um papel determinante na carcinogénese, uma vez que também existem casos de cancro do canal anal em indivíduos com fístulas anorretais crónicas, sem associação com doença inflamatória intestinal. No caso particular da DC, também a terapêutica imunossupressora poderá contribuir para o processo de transformação maligna.⁴ A maioria destes tumores são carcinomas pavimento-celulares (CPC) ou adenocarcinomas mucinosos.⁵

Nos doentes de Crohn, a neoplasia do canal anal tende a surgir em idades mais precoces, sobretudo no sexo feminino e com pior prognóstico, em comparação com a população geral.⁶ Desta forma, recomenda-se o exame clínico regular da região anorretal e dos gânglios inguinais, bilateralmente. Embora a periodicidade não esteja claramente definida, alguns autores sugerem que a vigilância decorra anualmente e sempre que surjam sinais de alarme (dor intensa, exsudação mucosa, hemorragia,

¹Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE1

²Serviço de Gastroenterologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE2

³Serviço de Oncologia Médica do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE3



FIGURAS 1 E 2 | Doença perianal fistulizante, com necessidade de antibioticoterapia, drenagem e tutorização dos trajetos fistulosos com sedanho.

estenose ou incontinência) ou estes sejam refratários ao tratamento.^{7,8} Quando a dor limita um exame anorretal adequado, pode ser necessária a observação sob anestesia para realizar biópsias de toda a região anorretal e curetagem dos trajetos fistulosos. A ressonância magnética (RMN) pélvica e a ecografia endoanal são exames importantes para o diagnóstico precoce de neoplasia⁸, porém este é desafiante, dada a baixa especificidade dos sinais e sintomas associados, particularmente em doentes com alterações perianais crônicas e exuberantes.

Embora não existam recomendações específicas para o tratamento do cancro anal na DC, devem ser respeitados os princípios oncológicos definidos em consenso multidisciplinar. A cirurgia passa maioritariamente pela amputação abdominoperineal (AAP). Dependendo do tipo histológico do tumor, pode estar indicada quimioterapia e/ou radioterapia, em contexto neoadjuvante ou adjuvante.² No caso do CPC, as taxas de recidiva local são mais elevadas no primeiro ano após o tratamento, variando entre 30% nos doentes submetidos a AAP e 40% nos doentes tratados apenas com radioterapia.² No adenocarcinoma, a taxa de recidiva após AAP é superior a 50%.⁹

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, caucasiana, com 44 anos e antecedentes de tabagismo e apendicectomia, seguida em consultas de Gastreenterologia e Cirurgia Geral por DC com envolvimento ileocólico e perianal (Classificação de Montreal¹⁰ A2L3B1p), diagnosticada cinco anos antes. A sintomatologia devia-se a doença perianal fistulizante, que condicionava proctalgia intensa e supuração perianal persistente, com necessidade de múltiplos ciclos de antibioticoterapia (mais comumente ciprofloxacina e metronidazol), não obstante a terapêutica com mesalazina e azatioprina, além do início subsequente de adalimumab. Paralelamente, do ponto de vista cirúrgico, necessitou de várias intervenções sob anestesia, para drenagem de abscessos perianais e tutorização dos trajetos fistulosos com sedanho (Figuras 1 e 2). Numa tentativa de controlar os sintomas perianais, foi submetida a colostomia em ansa para derivação fecal (incisão paramediana esquerda) e substituiu-se o anticorpo monoclonal previamente utilizado por infliximab, com adesão terapêutica pouco regular.

Quatro anos depois, perante a persistência do quadro séptico crónico perianal com impacto importante na

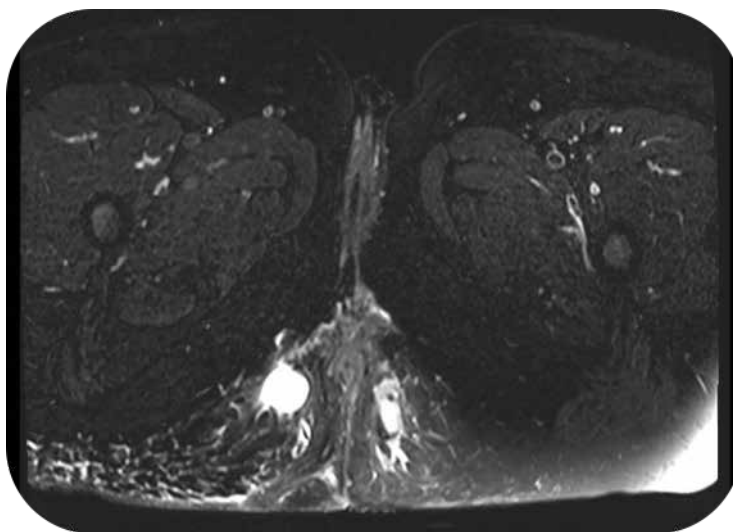


FIGURA 3 | Ressonância magnética pélvica (corte axial) evidenciando múltiplos trajetos fistulosos, sem sinais de malignidade.



FIGURA 4 E 5 | Amputação abdominoperineal e reconstrução do períneo com matriz dérmica.

qualidade de vida, foi decidido pela equipa multidisciplinar propor AAP. Ao longo do seguimento, a doente havia sido submetida a múltiplas biópsias da região anorretal (em particular dos trajetos fistulosos), negativas para displasia e neoplasia; a colonoscopia total mostrou hiperémia e múltiplas úlceras, desde o recto justa-anal

até aos 40 cm da margem anal, sem neoformações; finalmente, a RMN pélvica não evidenciou achados sugestivos de malignidade (Figura 3). Devido ao padrão estenótico e inflamatório exuberante, associado à dor, não foi realizada ecografia endoanal; a ecografia perineal não é habitualmente realizada no nosso centro.



FIGURA 6 | Peça cirúrgica de amputação abdominoperineal.

A doente foi então submetida a AAP, com o tempo abdominal realizado por via laparotômica, dados os antecedentes cirúrgicos prévios e a existência de volumosa hérnia para-colostômica, corrigida com prótese pré-peritoneal. No tempo perineal, procedeu-se à excisão de todo o tecido inflamatório e do septo rectovaginal em contacto com abscesso para-rectal anterior esquerdo, poupando a parede posterior da vagina (exame extemporâneo de fibrose sem evidência de tumor). Subsequentemente, foi realizada reconstrução do períneo com matriz dérmica (sem necessidade de retalho), em colaboração com Cirurgia Plástica e Reconstructiva (Figuras 4 e 5). O período pós-operatório decorreu sem intercorrências e a doente teve alta ao 9º dia após a cirurgia. O relatório anatómico-patológico da peça operatória (Figura 6) confirmou DC fistulizante com locas abcedadas e revelou a presença de CPC invasivo do canal anal, com estadiamento pT3N0 (26 gânglios), associado a lesão pavimentosa intraepitelial de alto grau (HSIL) HPV-16 positiva. A cirurgia foi considerada R1 pela presença de neoplasia na margem radial anterior do canal anal, numa área de perfuração condicionada por loca de abscesso; o mesorrecto estava íntegro.

A tomografia computadorizada excluiu lesões à distância e o exame ginecológico e colposcopia mostraram células pavimentosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US). Ao longo dos meses seguintes, a doente apresentou um quadro crónico infeccioso da ferida perineal, com necessidade de alguns ciclos de antibioticoterapia e drenagem de abscesso, nos períodos de exacerbação. Cerca de oito meses após a cirurgia, por suspeita clínica, foram realizadas biópsias do períneo que revelaram recidiva do CPC invasivo. O caso foi novamente discutido em reunião multidisciplinar e, melhorado o quadro inflamatório perineal, propôs-se quimioterapia (esquema

mitomicina + 5-fluorouracilo) e radioterapia pélvica, que a doente cumpriu de forma intermitente, devido a dermatite rádica grave. Clínica e radiologicamente, verificou-se progressão da doença e a doente acabou por falecer, cerca de um ano e meio após a cirurgia.

DISCUSSÃO

Existem poucos dados na literatura relativamente aos fatores de risco para neoplasia anal na DC. Uma série recente identificou doença perianal fistulizante em todos os casos de DC e CPC anal, metade dos quais em associação ao HPV-16.¹¹ Estes dados sugerem uma associação entre o desenvolvimento de CPC e a presença de infeção HPV e doença perianal fistulizante. Além do processo inflamatório crónico e da imunossupressão induzida pelo tratamento médico (aspetos comuns a outros casos de DC perianal), cremos que a infeção pelo HPV poderá ter representado um mecanismo adicional na transformação maligna verificada nesta doente, cujo diagnóstico de DC tinha sido feito apenas cinco anos antes. De facto, a inflamação e o próprio estado de imunossupressão poderão contribuir para a disrupção da integridade da mucosa, permitindo o acesso direto do HPV.⁷ Atualmente, não se conhecem as taxas de prevalência da infeção HPV 16 nos doentes de Crohn, em Portugal e a nível internacional. Este caso leva-nos a refletir acerca da necessidade de propor um rastreio organizado ou mesmo um programa de vacinação profilática, neste subgrupo de doentes. Alguns autores recomendam o rastreio de infeção HPV anal em todos os casos de doença perianal fistulizante, na altura do diagnóstico, assim como a realização anual de citologia do canal anal, nos portadores de HPV.¹²

Adicionalmente, é de notar que a doença perianal se mostrou continuamente exuberante e refratária ao tratamento otimizado e multidisciplinar, o que reforça a importância de excluir ativamente o aparecimento de neoplasia anal. A observação proctológica sob anestesia e a realização de biópsias são métodos tradicionais e considerados úteis, para este efeito. Também os imagiologistas devem estar atentos à possibilidade de transformação maligna nos indivíduos com doença anorretal fistulizante crónica, sendo a presença de tecidos moles no interior da fístula um sinal de alerta.¹³ De acordo com a literatura, a

RMN e o exame sob anestesia permitem elevados níveis de precisão diagnóstica nas lesões perianais da DC.¹⁴ Porém, a RMN pélvica realizada não detetou achados sugestivos de malignidade nesta doente, mesmo quando as imagens foram revistas retrospectivamente após o resultado anatomo-patológico da peça operatória. É possível que as alterações teciduais induzidas pela inflamação crónica possam diminuir a sensibilidade da RMN na identificação de neoplasia. Neste caso, não foi possível realizar ecografia endoanal ou do períneo, mas estes exames deverão ser considerados num protocolo de estudo dos doentes de Crohn com suspeita de neoplasia anal.

O diagnóstico de CPC na peça operatória desta doente foi inesperado e não permitiu uma definição pré-operatória da estratégia terapêutica. Tal como sugerido por alguns autores¹⁵, a AAP *ab initio* pode ser benéfica na DC perianal ativa, uma vez que a radioterapia se associa a um aumento da morbilidade relacionada com a ferida e a quimioterapia poderá ser mal tolerada, comprometendo os resultados oncológicos. Devido à infeção crónica da ferida perineal acima descrita, não foi possível iniciar nenhuma terapêutica adjuvante, mesmo perante o tamanho da lesão e a ressecção R1. Quando se documentou a recidiva e o quadro infeccioso foi controlado, a decisão multidisciplinar foi iniciar quimioterapia e radioterapia pélvica, porém sem resposta favorável.

A utilização de imunoterapia em combinação com quimioterapia no CPC do canal anal tem sido amplamente estudada em ensaios clínicos recentes.¹⁶ No entanto, a sua aplicação no tratamento do CPC em contexto de DC poderá agravar a doença inflamatória intestinal subjacente, pelo que deverá ser criteriosamente analisada.

CONCLUSÃO

Sabe-se que a DC perianal se associa a um aumento do risco de carcinoma anal, porém não existem orientações claras para o seu diagnóstico e tratamento. Este caso convida à reflexão sobre várias questões, nomeadamente a necessidade de definir protocolos de vigilância e manter um nível de suspeição elevado durante o seguimento destes doentes, utilizando vários meios – clínicos, imagiológicos e endoscópicos – para excluir a existência de neoplasia. Não obstante, as equipas clínicas devem manter-se alerta para a menor sensibilidade dos exames

complementares, induzida pelas alterações teciduais crónicas típicas da DC. Um diagnóstico tardio tenderá a comprometer gravemente o prognóstico.

Uma vez que as opções cirúrgicas e a instituição de terapêutica imunossupressora ou oncológica num doente com Crohn e neoplasia concomitante representam um desafio multidisciplinar, a discussão clínica entre as especialidades envolvidas é fundamental, respeitando sempre as preferências do doente.. ■■■

Correspondência

Nome: Ana Alagoa João

Serviço de Cirurgia Geral

Morada: Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE IC19, 2720-276 Amadora

e-mail: ana.ajoao@live.com.pt

Telefone: +351 913 922 593

BIBLIOGRAFIA

1. Nordgren S, Fasth S, Hultén L, et al. "Anal Fistulas in Crohn's Disease: incidence and outcome of surgical treatment," *Int J Color. Dis.*, vol. 7, pp. 214–218, 1992.
2. Benjelloun B, Abkari M, Ousadden A, et al. "Squamous Cell Carcinoma associated with Anal Fistulas in Crohn's Disease - unique case report with literature review," *Crohn's and Colitis*, vol. 7, pp. 232–235, 2013.
3. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. "Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement," *Lancet*, vol. 336, pp. 357–359, 1990.
4. Ball CS, Wujanto R, Haboubi NY, et al. "Carcinoma in anal Crohn's disease: discussion paper," *J R Soc Med*, vol. 81, no. 4, pp. 217–219, 1988.
5. Wisniewski A, Fléjou JF, Siproudhis L, et al. "Anal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Classification Proposal, Epidemiology, Carcinogenesis and Risk Management Perspectives," *Crohn's and Colitis*, vol. 11, no. 8, pp. 1011–1018, 2017.
6. Thomas M, Bienkowski R, Vandermeer T, et al. "Malignant Transformation in Perianal Fistulas of Crohn's Disease: a systematic review of literature," *J Gastrointest Surg*, vol. 14, pp. 66–73, 2010.
7. Sjödal R, Myrelid P and Söderholm J. "Anal and Rectal Cancer in Crohn's Disease," *Color. Dis.*, vol. 5, pp. 490–495, 2003.
8. Yamamoto T, Kotze PG, Spinelli A, et al. "Fistula-associated anal carcinoma in Crohn's disease," *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 12, no. 9, pp. 917–925, 2018.
9. Ilesnielski I, Gaertner WB, Glass H, et al. "Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 16, no. 10, pp. 1643–1648, 2010.
10. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, et al. "Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology," *Can J Gastroenterol*, vol. 19, pp. 5–36, 2005.
11. Ruel J, Ko HM, Roda G, et al. "Anal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease Is Associated With HPV and Perianal Disease," *Clin Transl Gastroenterol*, vol. 7, no. 3, p. e148, 2016.
12. Lightner AL, Moncrief S, Smyrk T, et al. "Long-standing Crohn's disease and its implication on anal squamous cell cancer management," *Int J Color. Dis.*, vol. 32, no. 5, pp. 661–666, 2017.
13. Durot C, Dohan A, Boudiaf M, et al. "Cancer of the Anal Canal: Diagnosis, Staging and Follow-Up with MRI," *Korean J Radiol*, vol. 18, no. 6, pp. 946–956, 2017.
14. Maccioni F, Colaiacono MC, Stasolla A, et al. "Value of MRI performed with phased-array coil in the diagnosis and preoperative classification of perianal and anal fistulas," *Radiol Med*, vol. 104, pp. 58–67, 2002.
15. Shwaartz C, Munger J, Deliz J, et al. "Fistula-Associated Anorectal Cancer in the Setting of Crohn's Disease," *Dis Colon Rectum*, vol. 59, pp. 1168–1173, 2016.
16. Bian J and Almhanna K, "Anal cancer and immunotherapy—are we there yet?," *Trans Gastroenterol Hepatol*, vol. 4, p. 57, 2019.