

PAULO CALDEIRA

Serviço de Gastrenterologia, Hospital Distrital de Faro, Faro Portugal.

Tratamento da Doença Ano-rectal

SA Hyder, SP Travis, DP Jewel, NM Mortensen e BD George.

Fistulating Anal Crohn's Disease: Results of Combined Surgical and Infliximab Treatment

Dis Colon Rectum, 2006; 49: 1837-41

A doença de Crohn pode evoluir com envolvimento da região perianal o que leva, habitualmente, à formação de abscessos e fistulas. Esta situação é potencialmente grave e, até agora, nenhum tratamento médico ou cirúrgico se revelou verdadeiramente eficaz: todos apresentam uma resposta inicial baixa e elevadas taxas de recorrência.

O advento do anticorpo mono-clonal anti-TNF alfa (Infliximab) veio abrir novas possibilidades terapêuticas. De facto, no estudo de Present e cols., a administração de Infliximab na dose de 5 ou 10 mg/kg, com infusões às 0, 2 e 6 semanas, mostrou-se eficaz com uma obtenção de respostas completas - 38 a 55 % - ou parciais - 56 a 68 % - significativamente superior às obtidas com placebo (1). Estes dados foram confirmados no ensaio ACCENT II, onde se observou, com infusões de 8/8 semanas, uma resposta inicial completa em 63% e resposta mantida (54 semanas) em 36% dos doentes. (2) No entanto, deve-se admitir que estes resultados ainda não são satisfatórios: cerca de 1/3 dos doentes não respondem ao Infliximab e mais de metade apresentam recorrência da doença perianal no decorrer do primeiro ano. Por outro lado, o encerramento precoce dos tractos fistulosos pode levar à formação de novos abscessos, que contribuem para recorrência da doença e que se podem complicar com sépsis pélvica (3). No estudo ACCENT II, 15% dos doentes formaram abscessos perianais durante o tratamento de manutenção (4).

Assim, admite-se que a combinação da abordagem cirúrgica local com tratamento médico (Infliximab ± imunossuppressores e antibióticos) possa alcançar melhores taxas de resposta e, além disso, possa obviar à necessidade de tratamento contínuo com Infliximab. Esta abordagem já foi proposta por vários autores, em especial nas situações mais graves com doença perianal complexa (5-7). Este artigo aborda exactamente este problema. Os autores descrevem uma série de 22 doentes com doença de Crohn perianal, todos com fistulas múltiplas associadas a sépsis pélvica de baixo grau, foram submetidos ao seguinte tratamento: a) Observação cirúrgica sob anestesia - drenagem de todas as colecções líquidas identificadas clinicamente ou por RMN; limpeza, lavagem e curetagem dos tractos fistulosos; colocação

de drenos/setons nos tractos fistulosos, nos casos em que existia colecção ou induração associada. b) Infusão de Infliximab (5 mg/kg) nas 24 horas subsequentes à cirurgia, que se repetiu às 2 e 6 semanas. Os drenos/setons foram retirados após a segunda infusão e só foram realizadas novas infusões em caso de drenagem persistente. c) Manutenção de terapêutica imunossupressora (azatioprina ou metotrexato) e ciprofloxacina oral durante 7 dias.

Houve resposta imediata, total ou parcial, em 17 doentes (77%), comprovada por uma diminuição significativa do PDAI. No entanto, a longo prazo (seguimento médio de 21 meses), apenas se manteve a resposta total em 4 doentes (18%) e resposta parcial em 8 doentes (36%). Foi necessária proctectomia ou colostomia de protecção em 5 doentes (22%) por doença perianal persistente e/ou grave.

Os resultados desta série são, no geral, concordantes com os já publicados. Como disse, no ensaio ACCENT II ficou bem demonstrado que o tratamento com Infliximab, na doença fistulizante perianal, induz boa resposta a curto prazo (67%) mas que, a longo prazo (54 semanas), a taxa de respostas completas é medíocre (36%) (2). Importa referir que neste estudo a maioria dos doentes tinham fistulas simples, todos receberam Infliximab de manutenção (8/8 semanas) e não foram sistematicamente realizadas drenagens cirúrgicas ou aplicados setons. Quando se avalia a estratégia terapêutica conjunta (drenagem cirúrgica associada a Infliximab), em situações graves, os resultados são similares. Topstat e cols. (5) obtiveram 67% de respostas completas, 19% de respostas parciais e 28 % de recidivas, num seguimento de nove meses. Talbot e cols. (6) observaram 47 % de respostas completas e 53% de respostas parciais ou recidivas, num seguimento médio de 20 meses. Regueiro e cols. (7), num estudo comparativo, obtiveram 56% respostas completas e 44% de recidivas, num seguimento médio superior a 3 meses.

Fica patente, por estes dados, que a doença de Crohn perianal continua a ser uma situação particularmente grave, especialmente quando decorre com fistulas complexas ou quando está associada a doença no recto. Nestas situações a abordagem terapêutica mais eficaz parece ser a drenagem cirúrgica seguida de tratamento com Infliximab. Devemos no entanto notar que uma resposta completa e sustentada (ausência de recidiva a longo prazo) só se pode esperar em cerca de metade dos pacientes.

O que não está ainda esclarecido é a necessidade, ou não, de manter o tratamento de com Infliximab. Se neste estudo os doentes apenas fizeram as 3 infusões de indução - o que pode ser apontado como responsável pelos relativos maus resultados - devemos notar que no estudo ACCENT II todos os doentes foram submetidos a trata-

Revisão Bibliográfica

mento de manutenção e a taxa de respostas completas não foi satisfatória. Assim, em meu entender, ainda não sabemos se o Infiximab só deve ser utilizado na indução do tratamento, se deve ser usado até ao completo encerramento das fistulas ou se deve ser mantido por um determinado período de tempo (1 ano?). Também está por definir o papel da RMN pelvi-rectal no controlo de eficácia do tratamento e como indicador da necessidade de nova intervenção.

Como comentário final gostaria de voltar a chamar a atenção para a gravidade da situação: cerca de metade dos doentes não encerram completamente as fistulas e um tratamento cirúrgico mais agressivo não deve ser protelado perante a ausência de resposta (20% dos doentes necessitaram de proctectomia ou colostomia). No fundo, a melhor estratégia será prevenir estas situações, para que nunca ocorram, e isto passa pelo tratamento adequado da doença luminal e pela abordagem precoce e agressiva dos abscessos e fístulas perianais simples.

BIBLIOGRAFIA

1. Present DH, Rutgeerts O, Targan S, et al. Infiximab for treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 1398-405.
2. Sands BE, Anderson FH, Bernestein CN, et al. Infiximab maintenance for fistulizing Crohn's disease. *N Eng J Med* 2004M; 350: 876-85
3. Van Assche G, Vanbeckvoort D, Bielen, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infiximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003 Feb;98(2): 332-9.
4. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barret JP, van Deventer SJ. Maintenance infiximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1127-36
5. Topstat DR, Pannacione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD. Combined seton placement, infiximab infusion and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience, *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 577-83
6. Regueiro M, Mardini H. Teatmente of perianal fistulizing Crohn's disease wuith infiximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflam Bowel Dis* 2003;9: 98-103
7. Talbot C, Sagar PM, Johson MJ, Finan PJ, Burke D. Infiximab in the surgical management of complex fistulating anal Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2005;7: 164-82005

Epidemiologia

I. Vind, L. Riis, T. Jess et al.
Increasing Incidences of Inflammatory Bowel Disease and Decreasing Surgery Rates in Copenhagen City and Country, 2003-2005: A Population-Based Study from the Danish Crohn Colitis Database.
Am J Gastroenterol 2006; 101: 1274-82

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) parecem

apresentar algumas alterações na incidência e na história natural, ao longo dos últimos anos. O conhecimento exacto destas variações é de extrema importância pois permite uma melhor adequação de diferentes estratégias diagnósticas e terapêuticas, além de fornecer indícios para possíveis associações etiopatogénicas.

A condução de estudos epidemiológicos multicêntricos na Europa permitiu conhecer as variações regionais na incidência e prevalência das DII (1). Nos países nórdicos esta tradição é muito forte: com base em registos regionais ou nacionais de DII foram publicados vários artigos sobre a epidemiologia destas patologias, que muito ajudaram a esclarecer a história natural da DII (2-4). Este estudo, conduzido pelo grupo de Pia Munkholm na região de Copenhaga, insere-se nessa tradição e surge na sequência de outros publicados pelo grupo.

Num período de 2 anos - entre 1 de Janeiro de 2003 e 1 de Janeiro de 2005, procedeu-se ao registo de todos os novos casos de DII na região de Copenhaga (população 1.211.634 habitantes). Deve-se notar que foram envolvidos todos os Serviços de Gastroenterologia dos Hospitais da região (8 de adultos e 2 pediátricos) e todos as clínicas privadas relacionadas com a prática de Gastroenterologia. Além disso foram revistos, no final de 2004, os registos informáticos das notas de altas dos Hospitais, o Registo Oncológico Nacional e o Registo Nacional de Óbitos para repescar os eventuais casos perdidos.

Neste período de 2 anos foram identificados 562 novos doentes com DDI, o que correspondeu a uma incidência anual de 13,4/100.000 para a Colite Ulcerosa (CU) e 8,6/100.000 para a Doença de Crohn (DC). Esta incidência foi significativamente superior à observada em períodos anteriores (1960-85) na mesma região (Figura 1) (5,6). Foi também observado um pico de incidência entre os 16 e 25 anos, mais acentuado no sexo feminino e na Doença de Crohn, e não foi detectado nenhum pico de incidência significativo em idades mais avançadas. Também não foram observadas alterações significativas, em relação ao habitualmente descrito, no que respeita à localização e extensão destas doenças.

Este estudo vem confirmar a percepção generalizada que persiste o aumento, documentado desde há décadas, da incidência das DII e que é mais acentuado nos jovens e na Doença de Crohn. Embora a Colite Ulcerosa continue a ser mais frequente no global, nos escalões etários abaixo dos 25 anos a incidência das duas doenças já é sobreponível. Pode-se questionar se este aumento do número de casos diagnosticados corresponde a uma real subida da incidência ou se apenas corresponde a uma maior capacidade de diagnóstico destas patologias. Esta última hipótese é favorecida pelo facto de o aumento da incidência na Colite Ulcerosa - onde o diagnóstico é mais óbvio - não ser tão acentuado e pela constatação de que houve uma importante diminuição no intervalo de

Revisão Bibliográfica

tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico na Doença de Crohn (CU 4,5 meses, DC 8,3 meses). De facto, o advento de novos métodos de diagnóstico, como a cápsula endoscópica e a ressonância magnética, permitem um diagnóstico mais acurado - em especial de Doença de Crohn - e é razoável admitir que contribuam para algum "falso" aumento da incidência. No entanto, nesta série, não se observou nem uma diminuição da idade de diagnóstico nem um aumento dos casos de doença proximal, o que seria expectável se fosse o caso de este aumento da incidência ser só aparente. Assim, na minha opinião, a subida da incidência é real e é relevante - especialmente na Doença de Crohn - o que deve levar a reequacionar o substrato etiopatogénico destas doenças. Em relação ao tratamento e evolução, durante o primeiro ano de doença, 82% dos doentes foram medicados com formulações de 5-ASA, 51% tomaram corticosteróides orais e 17% iniciaram terapêutica imunomoduladora. Neste período, 12% dos doentes com Doença de Crohn e 6% dos doentes com Colite Ulcerosa, foram submetidos a tratamento cirúrgico. Os dados referentes às opções terapêuticas diferem bastante do registo anterior (1960-87) (5,6): actualmente são utilizados imunossuppressores mais frequentemente e observou-se uma importante redução na taxa de cirurgia ao primeiro ano em ambas as doenças, mais relevante na doença de Crohn. Embora o estudo não consiga demonstrar uma associação significativa, é sugerido pelos dados que a redução da taxa de cirurgias no primeiro ano está relacionada com a introdução precoce de tratamento imunomodulador. Este facto é novo pois não foi até agora apontado por outros estudos similares (7,8), e pode indicar que a história natural da DII pode ser modificada pela terapêutica. Resta saber se esta tendência para a redução da taxa de cirurgia se mantém para além do primeiro ano de evolução da doença.

Para finalizar, este estudo realça o mérito do Grupo de Estudos de Doença Inflamatória Intestinal (GEDII) que se propõe efectuar um registo nacional da DII em Portugal e cujos dados iniciais se aguardam. Só desta forma poderemos conhecer com exactidão a epidemiologia da DII no nosso país e, desta forma, adequar os recursos existentes ao seu tratamento eficaz.

..

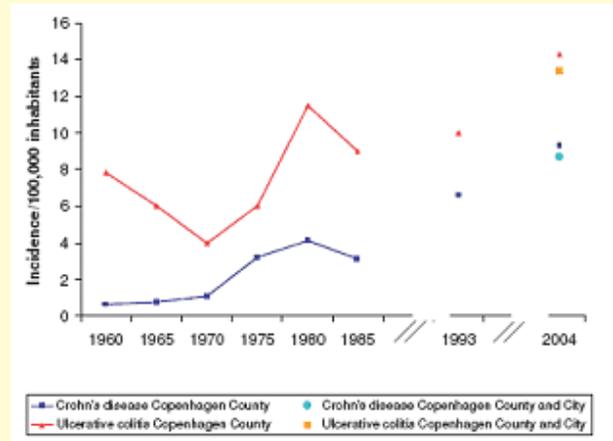


Figura 1 - Incidência de DC e CU.

BIBLIOGRAFIA

- Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (ECIBD). *Gut* 1996;39: 690-7.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: A large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100: 350-8
- Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol* 1997;26: 1003-8.
- Moum B, Vatn MH, Ekbom A, et al. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* 1996;31: 362-6
- Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991;26: 1247-56.
- Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: A six fold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;27: 609-14
- Witte J, Shivananda S, Lennard-Jones JE, et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: Mortality, morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scand J Gastroenterol* 2000;35: 1272-7.
- Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12): 2712-8.