

# Doença de Crohn pós operatória

## Postoperative Crohn`s disease

### RESUMO

A terapêutica médica não cura a doença de Crohn e apesar dos avanços verificados nas duas últimas décadas, 50% dos doentes são operados após 10 anos do diagnóstico da doença. Nesta revisão discutimos a fisiopatologia e história natural da doença no período pós operatório, salientando-se que este é um momento único para estudo destes aspetos da doença.

Um dos princípios do tratamento da doença de Crohn é ajustar a terapêutica à severidade da doença. No período pós operatório os doentes encontram-se em remissão induzida por cirurgia e o objetivo da terapêutica é evitar a recorrência endoscópica severa e clínica.

São descritos os fatores de risco de recorrência e a evidência que os suporta. A monitorização dos doentes no período pós operatório é fundamental realçando-se as vantagens e desvantagens dos diferentes métodos e a sua acuidade diagnóstica. O método gold standard é a ileocolonoscopia e os outros métodos nomeadamente, marcadores fecais e métodos imagiológicos, são comparados ou avaliados em relação à endoscopia. A estratégia terapêutica envolvendo a estratificação do risco de recidiva e a integração com a atividade endoscópica ou marcadores indiretos é descrita de modo a permitir uma atuação baseada na evidência existente. Salientando-se que a finalidade da terapêutica é evitar a recidiva clínica e cirúrgica da doença, evitar efeitos secundários da medicação bem como a manutenção da qualidade de vida.

### ABSTRACT

Medical therapy doesn't cure Crohn`s disease. Although there were important advances in medical therapy in the last two decades, half of patients suffering from Crohn`s disease still need surgery in a ten years period after diagnosis. The postoperative period is a unique moment for exploring the physiopathology and natural history of the disease. We discuss recent advances of the knowledge in this field. During disease course, it is mandatory to adjust therapy to disease severity. In the postoperative period patients are in surgical-induced remission and the goal of the therapy is to avoid severe endoscopic recurrence and clinical recurrence. We describe the different risk factors for recurrence and the scientific evidence supporting them. Monitoring the disease in the postoperative period is fundamental, and we highlight the advantages and disadvantages of different methods and their diagnostic accuracy for determining a meaningful recurrence. The gold standard method to diagnose recurrence is ileocolonoscopy. Other diagnostic methods, namely faecal markers and imagiological exams, are compared and evaluated in relation to endoscopy severity grades.

The therapeutic strategy evolves the integration of the recurrence risk stratification and endoscopic activity or its indirect markers. We describe this strategy based in the actual best evidence.

Importantly, we highlight that our goal is to avoid clinical recurrence, surgical recurrence, secondary effects of medication and maintenance of the quality life of our patients.

### INTRODUÇÃO

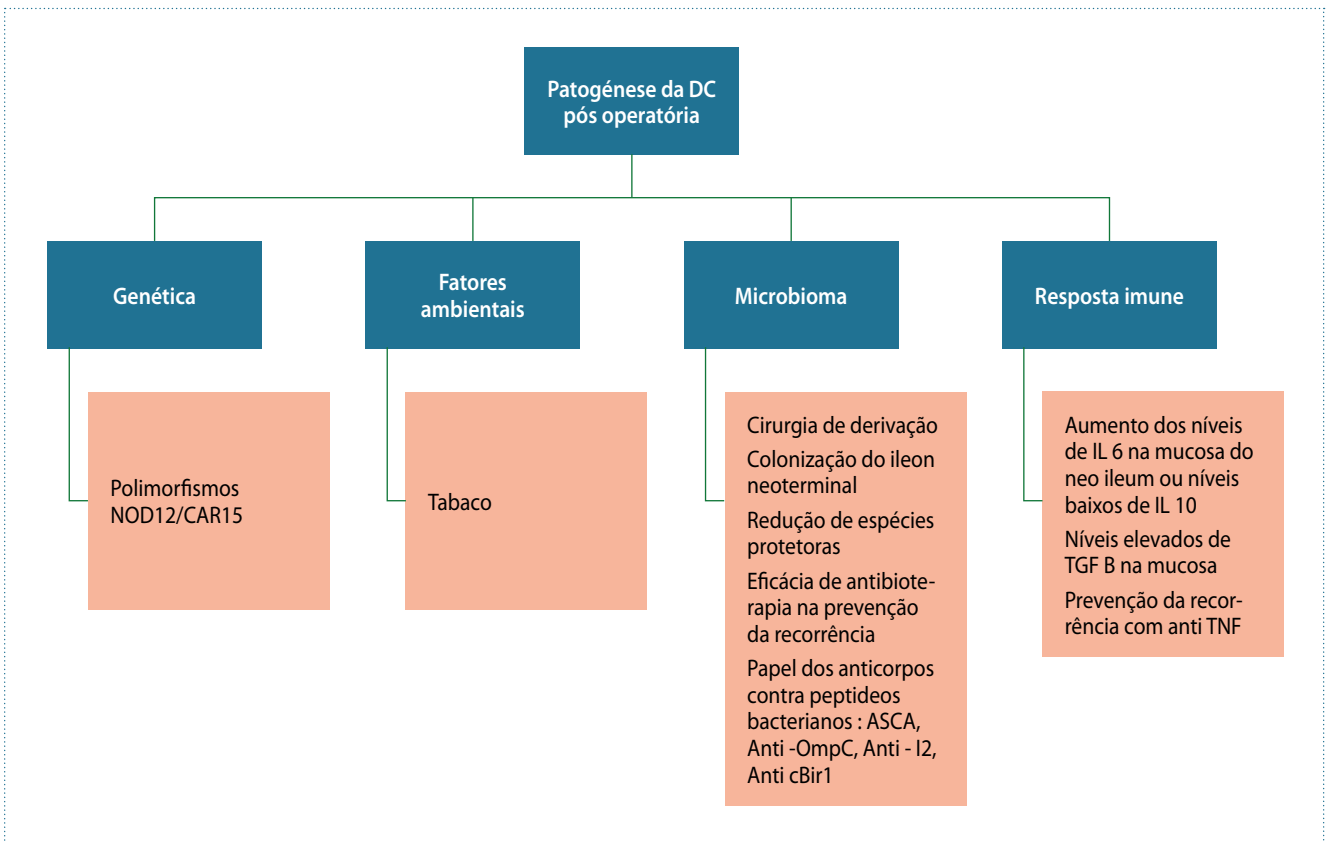
Apesar do avanço da terapêutica médica da Doença de Crohn (DC) a terapêutica cirúrgica é necessária em 50% dos doentes após 10 anos de evolução da doença.<sup>1</sup> A cirurgia não é curativa e a recorrência endoscópica

e clínica ocorre na grande maioria dos doentes. No entanto, há um novo começo da doença e o contexto pós operatório, após cirurgia de ressecção ileo-cecal, é um momento único para o estudo da fisiopatologia da doença bem como para intervir precocemente e tentar mudar a sua história natural. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à doença têm sido objeto de intensa pesquisa e sabe-se que há uma relação complexa entre o microbioma, meio ambiente, fatores genéticos e resposta imunológica. É plausível que os fatores que determinam o aparecimento da doença sejam os mesmos que, no contexto pós operatório, determinam a sua recorrência. Figura 1.



Paula Ministro

Assistente Hospitalar Graduada  
do Centro Hospitalar Tondela Viseu



**FIGURA 1** Patogénese da DC pós operatória.

O papel do conteúdo fecal na recidiva da doença é conhecido há bastante tempo. Rutgeerts mostrou, num estudo pioneiro, efetuado em 5 doentes que nenhum dos doentes submetidos a exclusão do trânsito intestinal na anastomose ileo cólica por ileostomia proximal apresentavam lesões endoscópicas ou histológicas na anastomose aos 6 meses do pós operatório e que, dos 75 doentes que serviram de controlo (sem exclusão do trânsito), 71% apresentavam recorrência endoscópica aos 6 meses. Além disso, 6 meses após a reconstituição do trânsito intestinal, os 5 doentes apresentavam recorrência endoscópica e histológica.<sup>2</sup> Adicionalmente, os antibióticos nitroimidazóis são eficazes na prevenção da recorrência, embora não sejam utilizados devido aos efeitos secundários.<sup>3,4</sup>

O papel do microbioma na patogénese da doença, particularmente o desequilíbrio entre espécies tem sido objeto de intensa pesquisa e as alterações encontradas apresentam consistência entre os estudos.

Um estudo efetuado em 61 doentes com DC em que se fez cultura de fragmentos do ileon no momento da cirurgia e no neo ileon após 6 meses da cirurgia quando

comparados com controlos sem DC, mostrou que em ambos os grupos havia um aumento significativo da contagem de bactérias e da diversidade das bactérias no neo ileon. Nos doentes com DC havia, em relação aos controlos, um aumento da *E. coli* e de enterococcus. A recorrência endoscópica precoce estava associada a elevado número de *E. coli*, Bacteróides e fusobacteria.<sup>5</sup>

Utilizando uma técnica diferente, *Fluorescent In Situ Hybridization* (FISH) foi demonstrado que doentes submetidos a resseção intestinal a concentração de *F prausnitzii* (na cirurgia e aos 6 meses) apresentava relação com a recorrência da doença. Uma baixa do *F prausnitzii* na mucosa ressecada estava associada a um aumento do risco de recorrência endoscópica.<sup>6</sup>

Sendo importante o mapeamento da flora intestinal, a sua caracterização funcional é fulcral para perceber as relações entre o microbioma e o hospedeiro, a resposta imune, o papel na determinação do fenótipo e a possibilidade de novos alvos terapêuticos.

Os outros fatores fisiopatológicos que contribuem para o desencadear da doença mantêm-se estáveis, ressaltando-se



a predisposição genética com as alterações consequentes da resposta imune. Entre os fatores do meio ambiente o tabaco é o único que mostra de forma consistente estar associado a um aumento do risco de recorrência.

## HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CROHN PÓS OPERATÓRIA

A história natural da DC após ressecção ileocólica caracteriza-se pela recorrência endoscópica na grande maioria dos doentes no primeiro ano após a cirurgia, as lesões localizam-se no ileon neoterminal ou na anastomose em 88% dos casos e a sequência das lesões é erosão aftosa, úlcera superficial, úlcera profunda e estenose.<sup>7</sup> Particularmente no primeiro ano, lesões endoscópicas significativas poderão estar presentes sem recidiva clínica.<sup>7</sup> Ao primeiro ano as taxas de recorrência clínica são 26 a 28% respetivamente em centros de referência e estudos randomizados e aos cinco anos, as taxas de recidiva clínica são de 30% nos estudos populacionais e de 41% nos centros de referência.<sup>8</sup>

Devido à recorrência da doença a necessidade de nova cirurgia ocorre em 15 a 45% dos doentes aos 3 anos, 26 a 65% aos 10 anos e 33 a 82% aos 15 anos.<sup>9</sup>

## FATORES DE RISCO DE RECIDIVA

No decurso da doença e começando no momento do diagnóstico há necessidade de ajustar a terapêutica ao doente. Nesse sentido, os fatores de risco de mau prognóstico são importantes para definir o tratamento a implementar. No caso do pós operatório de uma ressecção intestinal e com o objetivo de modificar a história natural da doença através da separação dos doentes em alto e baixo risco de recidiva, os estudos têm apontado vários fatores, de que se destaca, o tabaco, existência de doença peri anal, comportamento penetrante, ressecção intestinal prévia ou extensa.

O tabaco é um dos fatores de risco mais bem suportados pela literatura, no entanto o único estudo populacional que o avaliou foi negativo.<sup>10</sup> Dados provenientes de uma meta análise que incluiu 16 estudos e 2962 doentes mostrou que o consumo de tabaco aumentou duas vezes o risco de recidiva clínica e duas vezes e meia o risco de nova cirurgia em 10 anos.<sup>11</sup> Um estudo prospetivo que englobou 152 doentes seguidos durante 48 semanas, os fumadores tiveram significativamente mais recorrência clínica que nos

não fumadores (HR=2,1).<sup>12</sup> Também se verificou que os ex-fumadores e não fumadores não diferiram em relação ao risco de recidiva.<sup>12</sup>

O comportamento penetrante parece estar associado a um aumento do risco de recidiva. No entanto, nem todos os estudos apontam nesse sentido. Dados provenientes de uma coorte de doentes de Olmsted County mostrou que o fenótipo penetrante por oposição ao fenótipo não penetrante não estenosante esteve significativamente associado a um decréscimo do risco de recorrência endoscópica no intestino delgado após ressecção ileal ou ileo cecal (HR=0,57).<sup>10</sup> Num outro estudo, proveniente de um centro de referência em que foram analisados dados de 100 doentes operados consecutivamente com ressecção ileo-cecal, verificou-se que o comportamento penetrante não influenciou o prognóstico pós operatório no que se referia ao risco de recorrência clínica, endoscópica, imagiológica ou cirúrgica (RR=0,825).<sup>13</sup>

Uma metanálise que incluiu 13 estudos, 12 não randomizados retrospectivos e um também não randomizado mas prospetivo, que englobou 3044 doentes mostrou que o fenótipo penetrante esteve associado a um maior risco de recorrência pós operatória (recorrência cirúrgica) comparativamente ao fenótipo não penetrante (OR=1,5).<sup>14</sup> Outros estudos mostraram resultados idênticos em que o fenótipo penetrante esteve associado a um risco de recorrência (avaliado pela necessidade de nova cirurgia) duas vezes superior ao fenótipo não penetrante<sup>15</sup> ou a um tempo médio entre cirurgias inferior e que variou de 2 a 9,9 anos.<sup>16</sup> Além da recorrência medida pela necessidade de cirurgia também se verificou que a recorrência sintomática, endoscópica, imagiológica e histológica foi mais frequente nos doentes com comportamento penetrante.<sup>13</sup>

Em sumula, apesar dos dados não serem concordantes e haver necessidade de estudos prospetivos com tempos de seguimento adequados, considera-se atualmente que o fenótipo penetrante é um fator de risco de recidiva pós operatória.

A doença de localização perianal também é apontada como um fator de risco de recidiva. Um estudo de coorte populacional que incluiu 907 doentes submetidos a ressecção ileo cecal mostrou que os doentes com doença perianal apresentaram maior risco de recidiva (RR=1,6).<sup>13</sup>



Estudos provenientes de centros de referência mostraram resultados idênticos. O risco de recorrência foi significativamente superior em doentes com doença peri anal (HR=16,9) numa coorte de 127 doentes seguidos durante 41 meses com ecografia gastrointestinal.<sup>17</sup> Deste modo a localização perianal está associada a um maior risco de recorrência após resseção intestinal.

A resseção intestinal prévia constitui um fator de risco de recidiva. Um estudo com 99 doentes mostrou que a recorrência sintomática foi mais frequente em doentes previamente operados.<sup>18</sup>

A extensão da doença poderá ser outro fator de risco de recidiva. No entanto, existem discrepâncias entre os estudos. Nem sempre está clara a distinção entre extensão da doença e extensão da resseção (20 ou 50 cm). Uma coorte populacional de 476 doentes mostrou que o envolvimento do ileon >50 cm estava associado ao aumento do risco de recidiva (RR=1,5).<sup>19</sup> Num outro estudo verificou-se que em 100 doentes consecutivos submetidos a resseção intestinal os que apresentaram uma resseção superior a 20 cm, o risco de recidiva endoscópica foi maior.<sup>20</sup> No entanto, tal como se salientou atrás, outros grupos não mostraram dados concordantes.<sup>17,21-23</sup>

Não há evidência para considerar que o tipo de anastomose, tipo de cirurgia (aberta vs laparoscópica), envolvimento das margens de resseção, idade de início da doença, género, localização, duração da doença, complicações cirúrgicas, história familiar positiva, nível de PCR, sejam preditivos de recorrência. E os dados mostraram-se inconclusivos em relação a capacidade de predição da plexite mioentérica, identificação de granulomas na peça operatória, presença da mutação NOD2/CARD1, níveis elevados de fator de crescimento tumoral (TGF  $\beta$ ), níveis baixos de RNAm da Interleucina 10 (IL10).<sup>8</sup>

No terceiro consenso da ECCO foram apontados como fatores preditivos de recidiva os hábitos tabágicos, a resseção intestinal prévia, a doença penetrante, a ausência de terapêutica profilática pós cirurgia, a plexite mioentérica e a presença de granulomas na peça operatória.<sup>24</sup> Ressalva-se, no entanto, que os fatores histológicos (plexite e granulomas) necessitam de estudos adicionais que possibilitem a sua utilização em termos de decisão terapêutica.<sup>25</sup>

## MONITORIZAÇÃO

A remissão induzida por cirurgia ou por medicação partilha os mesmos objetivos: manter o doente em remissão clínica, apto social e profissionalmente, com boa qualidade de vida, evitar a recidiva endoscópica e a recidiva clínica, evitar hospitalizações e novas cirurgias.

A monitorização do doente em contexto pós operatório inclui a clínica, a qualidade de vida, os marcadores de inflamação séricos e fecais, a ileocolonosopia, os métodos de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética nuclear) e a videocápsula endoscópica (VCE).

A identificação da recidiva clínica poderá ser difícil nos primeiros meses do pós operatório pois existem sintomas relativos a esta fase que são indistinguíveis de recidiva clínica, tais como a diarreia e dor abdominal.

O CDAI (Crohn's Disease Activity Index) tem sido o principal índice de atividade clínica usado na DC no contexto dos ensaios clínicos. No período pós operatório mostrou uma baixa correlação com a atividade endoscópica.<sup>26</sup> Walters et al, mostraram que o valor preditivo positivo do CDAI para identificar recorrência pós operatória foi de 50% e sugeriram que a combinação da endoscopia e da sintomatologia será o melhor método para a definição da recorrência.<sup>27</sup>

Sabendo-se, desde os estudos pioneiros de Rutgeerts, que a recidiva clínica é precedida pela recidiva endoscópica, propôs-se que a monitorização da recidiva pós operatória tenha como *gold standard* a avaliação endoscópica da anastomose e do ileum neo terminal.

Rutgeerts propôs uma classificação das lesões endoscópicas a qual tem sido amplamente utilizada na prática clínica e na investigação de estratégias terapêuticas.<sup>28</sup>

Esta classificação não está validada mas foi demonstrado que o grau i2 ou superior estava associado a maior incidência de recorrência clínica Tabela 1 e 2.<sup>28</sup>

O reflexo da severidade das lesões endoscópicas traduz-se na recorrência clínica e necessidade de cirurgia: doentes com um Rutgeerts grau 0 a 1 apresentaram-se assintomáticos aos 8 anos de seguimento enquanto que doentes com recorrência endoscópica grau i4 apresentaram 100% de recorrência clínica aos 4 anos.<sup>28</sup>

Além de não validada, a classificação de Rutgeerts tem alguns problemas: o tamanho da amostra do estudo inicial;



**TABELA 1** Classificação de Rutgeerts

Grau	Descrição endoscópica
i0	Sem lesões
i1	Menos que 5 erosões aftóides
i2	Mais que 5 erosões aftóides com mucosa normal entre as erosões.
i3	Ileíte difusa com mucosa difusamente inflamada
i4	Ileíte difusa com úlceras, modularidade e/ou estreitamento luminal

**TABELA 2** Valor prognóstico da Classificação de Rutgeerts em termos de recorrência endoscópica

Gradação de Rutgeerts ao 1º ano	Gradação de Rutgeerts ao 3º ano
i1	27% i2-4
i2	40% i4
i3	75% i4

o tempo de seguimento dos doentes; a distinção entre os graus i1-i2, baseado no número de erosões aftóides, o qual não parece adequado para a tomada de decisões terapêuticas, particularmente quando se define recidiva endoscópica pelo grau  $\geq$  i2. Outro aspeto que suscita dúvidas é a avaliação do significado prognóstico das lesões confinadas à anastomose e as localizadas no neo ileon, de tal modo que foi proposta uma alteração para 2ia - lesões localizadas à anastomose e 2ib - lesões localizadas ao neo ileon. No entanto, um estudo recente retrospectivo, multicêntrico, não mostrou alterações em relação ao valor prognóstico na distinção destes dois subgrupos de doentes.<sup>29</sup>

O estudo PREVENT mostrou que a estratificação em termos prognósticos era evidente entre o grau i0-i1 e os graus i2 a i4.<sup>30</sup>

No sentido de ultrapassar as questões levantadas pela classificação de Rutgeerts foi proposto uma classificação baseada nas características das úlceras: profundidade (superficiais ou profundas), número ( $0, \leq 2, >2$ ), tamanho (1-5mm,  $\geq 6$ mm) e extensão circunferencial das úlceras peri anastomóticas ( $<25\%$ ,  $\geq 25\%$ ). Os autores avaliaram o im-

pacto das lesões endoscópicas no curso da doença e simultaneamente a eficácia da otimização terapêutica baseada na gravidade das lesões endoscópicas. A avaliação endoscópica inicial foi efetuada aos 6 meses e as características que mostraram ter valor preditivo na recidiva endoscópica medida pelo Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS), Simple Endoscopic Score Crohn's disease (SES CD) e índice de Rutgeert foram a profundidade das úlceras e extensão isoladamente bem como todos os parâmetros conjugados num índice composto. O índice mostrou ter capacidade de predição da recorrência endoscópica (Rut  $\geq$  i2) aos 18 meses com uma sensibilidade de 58% e especificidade de 82%.<sup>31</sup> No entanto, tendo este índice sido avaliado no contexto de uma estratégia terapêutica (estudo POCER) em que a terapêutica era otimizada em função das lesões endoscópicas, ele não prediz a recorrência clínica.<sup>26</sup>

Dentro dos marcadores laboratoriais séricos, a proteína C reativa (PCR) é a que se correlaciona melhor com a atividade inflamatória nos doentes com DC. No período pós operatório, a PCR tem baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da recorrência endoscópica.<sup>27,32</sup>

Os marcadores fecais, proteínas resultantes da desgranulação dos neutrófilos, têm sido amplamente estudados como marcadores da inflamação na DC, inclusive no período pós operatório. A calprotectina fecal (CF) está mais estudada do que a lactoferrina fecal (LF) mas ambas apresentam evidência que suporta o seu uso como marcadores de atividade inflamatória no tubo digestivo, não sendo específicas da DII.

A calprotectina correlaciona-se melhor com a severidade das lesões endoscópicas, avaliadas pela classificação de Rutgeerts, do que o CDAI ou a proteína C reativa.<sup>33,34</sup>

A CF evidenciou correlação com a atividade endoscópica na DC e os valores propostos como *cut off* foram 200 a 250  $\mu$ g/g. A sensibilidade e especificidade da CF para prever a recidiva endoscópica em doentes com DII assintomática foi de 78% e 73%, respetivamente.<sup>35,36</sup>

Em relação ao *cut off* proposto existem diferentes valores, dependentes do teste utilizado e distintos do valor considerado normal pelo fabricante. A heterogeneidade dos estudos, técnica laboratorial utilizada, metodologia de colheita e condições associadas ao doente, dificultam a aplicação clínica.





Num estudo em que avaliaram diferentes *cut off*, verificou-se que o valor que apresentou melhor acuidade diagnóstica foi a concentração de CF > 200 µg/g, em que a sensibilidade e a especificidade foi de 63 e 75%, respetivamente na predição da recidiva endoscópica, avaliada pelo score de Rutgeerts  $\geq 2$ .<sup>37</sup>

Quando se avaliaram diferentes testes, um teste *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) e um teste quantitativo rápido *point of care* verificou-se que o *cut off* associado a remissão endoscópica (CDEIS < 3) foi de 274 para o teste ELISA e para o teste *point of care* foi de 272 µg/g com uma área debaixo da curva de 0,933 e 0,935, respetivamente. O teste *point of care* mostrou valores significativamente diferentes entre os doentes com score de Rutgeerts i0-i1 e os doentes com score i2-i4, 98 versus 235 µg/g respetivamente.<sup>38</sup>

Um outro aspeto a considerar é o valor prognóstico dos marcadores fecais em termos de recidiva clínica. A CF e LF foram avaliadas em doentes assintomáticos, após ressecção ileal ou ileo cecal, seguidos prospetivamente durante um ano. Foi efetuada correlação das concentrações da CF e LF com a avaliação clínica e endoscópica. Verificou-se que ambos os marcadores se correlacionaram positivamente com o score endoscópico e se apresentaram significativamente mais elevados em doentes com recidiva clínica (CDAI > 150 e um aumento  $\geq 70$  pontos) do que nos doentes em remissão. A CF apresentou um *cut off* de 170 µg/g para predizer o risco de recidiva clínica com uma sensibilidade e especificidade de 83% e 93%, respetivamente. A LF apresentou um *cut off* de 140 µg/g, com um valor de sensibilidade e especificidade de 67% e 71%, respetivamente.<sup>39</sup>

Os marcadores fecais, particularmente a CF, tendo acuidade para predizer as lesões endoscópicas poderia ser utilizado como um marcador não invasivo de recorrência da doença. A substituição da endoscopia pelos marcadores poderá, em algumas circunstâncias, ser efetuada, mas tem pressupostos, vantagens e desvantagens.

Num estudo prospetivo, 86 doentes assintomáticos, submetidos a ileocolonosopia, doseamento da CF e PCR entre 6 a 18 meses da cirurgia, evidenciou-se que a área debaixo da curva para discriminar remissão endoscópica de recorrência foi de 0,86 para a CF e 0,70 para a PCR. O melhor *cut off* foi 100 µg/g com uma sensibilidade,

especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acuidade diagnóstica de 95%, 54%, 69%, 93%, 77%. Tendo em conta o valor preditivo negativo que a CF apresenta em relação à recidiva endoscópica, uma concentração inferior a 100 µg/g poderá excluir 30% dos doentes da avaliação endoscópica.<sup>33</sup>

Uma metanálise englobando 10 estudos e 613 doentes, mostrou uma sensibilidade e especificidade na deteção da recorrência endoscópica de 0,82 e 0,61 respetivamente.<sup>40</sup> Estes resultados evidenciam que a CF é um marcador útil para a deteção da recorrência endoscópica. Nos primeiros três meses após a cirurgia a concentração é elevada e posteriormente os valores baixam se não houver recidiva.<sup>41</sup>

No entanto, há aspetos particulares a ter em conta: foi descrita uma variabilidade diária da concentração de CF; há interferência com alguma medicação comumente utilizada; existem diferentes testes comercializados. A avaliação sequencial será a mais curial para detetar elevações persistentes que poderão traduzir recidiva endoscópica, confirmar a recidiva e atuar em conformidade em termos terapêuticos. Como acima se referenciou o elevado valor preditivo negativo permite com alguma segurança excluir a recidiva endoscópica, pelo que se poderá evitar a realização de colonoscopia na circunstância de termos um valor de calprotectina inferior a 100 µg/g.<sup>33</sup>

Os métodos seccionais apresentam como principal vantagem a avaliação da doença em termos parietais transmuralis e extraparietais. Tanto a Tomografia axial computadorizada (TAC) como a ressonância magnética nuclear (RMN) poderão ser efetuadas com enteroclise ou enterografia. A enteroclise exige a colocação de uma sonda naso jejunal e na enterografia o contraste é administrado oralmente. A enterografia é preferida pelos doentes e a acuidade das duas técnicas não apresenta diferença pelo que é a mais utilizada atualmente.

A enterografia por RMN e por TAC apresentam uma boa correlação com a endoscopia no diagnóstico da recorrência endoscópica no contexto pós operatório, no entanto a enterografia por TAC está associada a exposição a radiação ionizante. Assim sendo, dentro dos exames seccionais, a enterografia por RMN é a preferida uma vez que ambos os métodos têm semelhante sensibilidade, especificidade e acuidade diagnóstica na identificação das seguintes



**TABELA 3** Classificação das lesões por RMN<sup>44</sup>

Grau de severidade	Descrição das alterações patológicas
RM0	Sem alterações
RM1	Alterações mínimas da mucosa • Espessamento parietal ligeiro • Reforço parietal ligeiro após contraste ev Ausência de estenose
RM2	Alterações major da mucosa • Espessamento parietal acentuado • Reforço parietal acentuado após contraste ev Estenose de baixo grau sem dilatação pré estenótica
RM3	Alterações classificadas como RM 2 e • Edema transmural com aumento de sinal na ponderação T2 e reforço da gordura mesentérica • Estenose de alto grau com dilatação pré estenótica Complicações extramurais (fístula, abscesso, conglomerado de ansas)

alterações patológicas: localização da doença, espessura e realce parietal após contraste, sinal do pente, identificação de adenopatias e deteção de fistulas entero-entéricas.<sup>42</sup> A RMN foi superior à TAC na deteção de estenoses bem como na deteção de realce da mucosa ileal.<sup>42</sup>

As alterações clássicas associadas à inflamação aguda são: aumento da intensidade do sinal na parede e gordura do mesentério na ponderação T2, ingurgitamento dos *vasa recta* (sinal do pente), espessamento parietal superior a 3mm, realce da mucosa, espessamento e irregularidade das pregas, restrição à difusão e diminuição da motilidade dos segmentos afetados na cine RMN. A inflamação crónica apresenta como características a presença de gordura na submucosa, proliferação da gordura mesentérica e adenopatias.<sup>43</sup>

Os achados patológicos da enteróclise por RMN foram avaliados em 30 doentes, submetidos a ressecção ileal ou ileo cecal, com suspeita de recorrência da doença e foram comparados com os achados endoscópicos graduados pela classificação de Rutgeerts. Foi efetuado um score de gravidade (Tabela 3) e este apresentou uma concordância inter-observador de 77,8% (Kappa 0,67) para todo o score e de 95,1% (Kappa 0,84) quando se distinguiu apenas entre os graus  $RM < 2$  e  $RM \geq 2$  (associado à necessidade de escalonamento terapêutico).<sup>44</sup>

A enterografia por RMN correlaciona-se bem com a recorrência endoscópica e com a sua severidade.<sup>45</sup> Vinte e nove doentes realizaram enteroclise por RM e ileocolonos-  
copia num intervalo máximo de três dias entre os exames

e foram seguidos durante 2 anos para avaliar a recidiva clínica. Os dados resultantes desta avaliação mostraram que a severidade das lesões observadas na RMN e graduada pela classificação de Sailer se correlacionaram bem com os graus de Rutgeert. Durante 2 anos de seguimento 10 % dos doentes do grupo classificado como Rutgeerts i0 e i1 apresentaram recidiva clínica e 53%, do grupo  $i \geq 2$ . O mesmo se verificando para os graus da enteróclise por RM, com 13% dos doentes do grau RM 0-1 a apresentarem recidiva clínica no período de seguimento e 53% dos doentes no grupo de doentes RM 2-3.<sup>45</sup>

A enterografia por RMN foi avaliada em 29 doentes, 25 apresentaram recorrência endoscópica (i1-i4) e 5 estavam em remissão endoscópica, i0. A enterografia realizada nestes 29 doentes mostrou lesões em 27, sendo descritos dois falsos positivos. Tendo como padrão a endoscopia verificou-se uma sensibilidade de 100%, especificidade de 60%, valor preditivo positivo de 93% e valor preditivo negativo de 100%.<sup>46</sup>

Em sùmula, a RMN é uma boa alternativa à endoscopia, poderá ser complementar a esta quando não se consegue observar a área envolvida no neo ileon, há suspeita lesões proximais ou de complicações extraluminais. Tem como desvantagem o custo económico, a morosidade do procedimento e a disponibilidade escassa para as solicitações atuais de recursos técnicos e humanos.

A ultrassonografia (US) tem como vantagem o facto de não ser invasiva, o baixo custo económico e a disponibilidade. Recentemente suscitou um interesse crescente,



dado os resultados favoráveis que a evidência proporcionou em termos de resposta à terapêutica, contexto pós-operatório e possibilidade de associação com marcadores fecais para avaliar a atividade da doença de forma não invasiva. Existem várias modificações técnicas que parecem aumentar a sua acuidade tais como o uso de contraste oral e endovenoso (ev).

A US apresentou, em estudos recentes, boa correlação com a endoscopia. Num estudo efetuado em 41 doentes a US foi comparada com a endoscopia e foi definida recorrência quando a espessura parietal do neo ileon foi superior a 5mm. Verificou-se que a US apresentou neste grupo de doentes uma sensibilidade de 81%, especificidade de 86% e acuidade de 83% no diagnóstico da recorrência endoscópica. O valor preditivo positivo foi de 96% e o valor preditivo negativo foi de 57%.<sup>47</sup>

A correlação entre a US, a endoscopia e a cintigrafia com glóbulos brancos marcados com tecnécio foi efetuada em 32 doentes, a recorrência endoscópica foi detetada em 26, 15 dos quais tinham uma recorrência moderada a severa. Na US foram avaliadas a espessura parietal com dois *cut off*  $\geq 3$  e  $\geq 5$ mm, sendo respetivamente considerados recorrência ou recorrência severa; também foi avaliado o fluxo vascular pela intensidade e persistência do sinal *doppler* a cores. A intensidade do sinal foi subjetivamente graduada em ausente (grau 0), vascularização dificilmente observada (grau 1), vascularização moderada (grau 2) e vascularização marcada (grau 3). A recidiva foi considerada quando a espessura parietal foi superior a 3 e /ou presença de sinal *doppler*. A recidiva severa foi considerada quando a espessura parietal era superior a 5 mm ou presença de grau 2 ou 3 em termos de sinal *doppler* ou existência de complicações. A espessura parietal  $>3$  apresentou uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 76,9%, 57,1%, 87%, 40% respetivamente, para o diagnóstico de recorrência. Enquanto que a espessura parietal de 5mm para o diagnóstico de recorrência endoscópica severa, os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo foram de 80%, 77,8%, 75%, 82,4%.<sup>48</sup>

A espessura parietal  $>3$ mm na ultrassonografia abdominal apresentou-se como fator preditivo não invasivo de recorrência cirúrgica precoce. Num estudo retrospectivo

efetuado em 196 doentes, em que foi efetuada ecografia entre 5 a 15 meses após a cirurgia e o tempo médio de seguimento foi de 114 meses, verificou-se que o risco de cirurgia foi duplo nos doentes com espessura parietal superior a 3 mm. A incidência da cirurgia foi crescente com o aumento da espessura parietal: 13% - 3mm; 28% -  $>3$  mm, 29% -  $>5$ mm e 40% -  $>6$  mm.<sup>49</sup>


Também um estudo prospetivo, efetuado em 45 doentes, 24 apresentaram recorrência endoscópica (i1-i4) e 16 recorrência endoscópica severa (i3-i4). Os *cut off* de 3 e 5 mm apresentaram diferentes acuidades. Assim para uma espessura  $>3$  mm a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da US foi de 79, 95, 95, 80%, respetivamente. Para uma espessura parietal  $>5$  mm a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da US para diferenciar as lesões endoscópicas ligeiras (Rutgeerts i1-i2) de severas (Rutgeerts i3-i4) foi de 94, 100, 100, 96%, respetivamente.<sup>50</sup>

A ultrasonografia do intestino (USI) é efetuada após distensão do intestino com uma solução polieletrólítica iso-osmolar com objetivo de permitir a observação da parede intestinal e melhorar a acuidade diagnóstica US.

Num estudo prospetivo efetuado em que 40 doentes, submetidos a resseção intestinal, a endoscopia foi comparada com a US com e sem contraste oral (CO) um ano após a cirurgia. A US sem e com CO mostrou uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 77, 94, 93, 80% e de 82, 94, 93, 84%, respetivamente. A espessura parietal  $>5$  mm na US sem CO mostrou uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 93, 96, 88, 97%, respetivamente, para o diagnóstico de recorrência endoscópica severa. A espessura parietal  $>4$ mm foi o melhor *cut off*, na US com CO para o diagnóstico de recorrência endoscópica.<sup>51</sup>

Num outro estudo, setenta e dois doentes foram submetidos a ileocolonoscopia e USI 6 meses após a cirurgia, 67/72 (93%) apresentaram alterações endoscópicas (Rutgeerts i1-i3) e 62/72 (86%) apresentaram alterações na USI (espessura parietal  $>3$ mm, dilatação pré estenótica  $>25$ mm, estenose  $<10$  mm). A USI mostrou uma sensibilidade, especificidade e acuidade diagnóstica de 92,5%, 20% e 88%, respetivamente, para detetar recidiva endoscópica. A espessura parietal correlacionou-se com a classificação





de Rutgeerts ( $p=0.0001$ ;  $r=0,67$ ) e a espessura média da parede, extensão da lesão parietal bem como a dilatação pré estenótica foram maiores em doentes com recorrência endoscópica Rutgeerts  $\geq i3$  versus  $\leq i2$ .<sup>52</sup>

Dados provenientes de um estudo prospetivo, efetuado em 48 doentes avaliados cada 6 a 12 meses com ileocolonoscopia e USI num total de 111 observações, num período máximo de 100 meses e com um número variável de observações por doente mostrou que a espessura parietal se correlacionou com a severidade das lesões endoscópicas – graus de Rutgeerts. Assim a espessura média da parede foi: i0-3mm; i1-7mm; i2-9,8 mm; i3- 11mm; i4-10mm. A nível da anastomose a espessura parietal  $> 3,5$  mm identificou todos os doentes com recorrência endoscópica (i1-i4). A espessura parietal na anastomose não diferiu entre os graus i2 a i4.<sup>53</sup>

A ultrassonografia com contraste endovenoso (CEV) foi avaliada no contexto pós operatório. O contraste endovenoso para a ecografia e, à semelhança de outros métodos em que utilizam contraste, permitiu realçar a micro vascularização dos tecidos alvo, aumentando a sensibilidade para a deteção de inflamação. Esse incremento pode ser quantificado através de software apropriado.

Em sessenta doentes a US com CEV foi comparada com a ileocolonoscopia. Os parâmetros avaliados na US com CEV foram a espessura parietal, as complicações transmuralis, o grau de vascularização pelo sinal *doppler* e o realce após contraste ev. Quarenta e nove de sessenta doentes (81,7%) apresentaram recorrência endoscópica e 34 (57%) apresentaram recorrência endoscópica severa. Os parâmetros ultrassonográficos, espessura parietal  $>3$ mm e sinal *doppler* a cores com intensidade moderada apresentaram uma acuidade diagnóstica de 88,3% para o diagnóstico da recorrência endoscópica; espessura parietal  $>5$  mm ou realce após contraste  $>46\%$  evidenciaram sensibilidade, especificidade e acuidade de 98%, 100% e 98,3%, respetivamente, no diagnóstico da recorrência endoscópica; espessura parietal  $>5$  mm, realce pós contraste  $>70\%$  ou presença de fistula identificaram 32 de 34 doentes (94%) com recorrência endoscópica severa.<sup>54</sup>

Baseado na evidência crescente a US foi considerada, nas *guidelines* da *European Crohn and Colitis Organization*

*of Europe* (ECCO), um método alternativo para a deteção da recorrência pós operatória particularmente em estenoses não acessíveis a avaliação endoscópica.<sup>55</sup>

A combinação da US com contraste e a calprotectina é promissora. O estudo POCER mostrou que a calprotectina tem um elevado valor preditivo negativo (91%) e permite-nos pensar que a combinação com a ultrassonografia pode melhorar a acuidade diagnóstica.<sup>26</sup>

A US é bem tolerada, não necessita de preparação, pode ser efetuada repetidamente e a sua disponibilidade na consulta, torna-a um método muito promissor, para avaliação sequencial dos doentes não só no contexto pós operatório como em toda a doença, resposta à terapêutica e diagnóstico de complicações. A junção de contraste oral e/ou endovenoso aumentam a acuidade diagnóstica. Será necessária homogeneizar procedimentos e treino de equipas que permita a sua generalização.

A vídeo cápsula endoscópica (VCE) é uma alternativa para a avaliação do intestino delgado, no contexto pós operatório, em alternativa à ileocolonoscopia, em doentes em que esta não é possível. A cápsula de patência permitiu antecipar a principal complicação da VCE, a retenção.

Em 32 doentes que realizaram ileocolonoscopia e VCE seis meses após a cirurgia foi considerada recorrência endoscópica a presença de uma ou mais erosões ou ulcerações observadas na ileocolonoscopia e/ou por dois grupos de observadores independentes nas imagens da VCE. A sensibilidade e especificidade da ileocolonoscopia foi de 90 e 100% para as lesões localizadas ao ileon neoterminal. A sensibilidade e especificidade da VCE para as lesões do ileon neoterminal, considerando os dados dos dois observadores, foi 62 e 76% e 100 e 91%, respetivamente. Dois terços dos doentes apresentaram lesões não observáveis pela ileocolonoscopia. Verificou-se que a sensibilidade da VCE foi inferior à ileocolonoscopia no ileon neoterminal.<sup>56</sup>

Num outro estudo a ileocolonoscopia foi comparada com a VCE em 24 doentes, em três não se observou o neo ileon e em 2 ocorreu retenção da cápsula de patência pelo que esta apenas foi realizada em 22. Observou-se recorrência endoscópica em 6 doentes e recorrência na VCE em 5 doentes. Adicionalmente, em 10 doentes apenas se observou recorrência na VCE. Treze doentes apresentaram lesões proximais, não sendo observáveis pela endoscopia.



Houve ajuste terapêutico em 16 doentes. Os doentes preferiram a VCE à endoscopia. Neste estudo a VCE foi superior à ileocolonosocpia na deteção das lesões no neo ileon, detetou lesões proximais ao neo ileon na maioria dos doentes e houve alteração terapêutica numa percentagem considerável de doentes, tendo sido muito bem tolerada.<sup>57</sup>

Vinte e dois doentes com doença em remissão clínica induzida por cirurgia (CDAI<150) foram avaliados com ileocolonosocpia, VCE e USI com CE. Um ano após cirurgia 17 doentes (77%) sem estenose intestinal foram submetidos a VCE. Foi detetada recorrência em 16/17, sendo os valores da sensibilidade e especificidade da VCE para o diagnóstico de recorrência de 94 e 100%, respetivamente. Adicionalmente foram detetadas alterações proximais, não observáveis pela ileocolonosocpia, em 13/17 doentes (76%).<sup>58</sup>

A ileocolonosocpia tem sido a técnica *gold standard* para o diagnóstico da recorrência após cirurgia de ressecção intestinal. Recomenda-se a sua realização no primeiro ano após cirurgia, entre os 6 e 12 meses. A avaliação endoscópica tem como finalidade a orientação terapêutica. No entanto, a ileocolonosocpia é uma técnica invasiva e, dada a prevalência crescente da DII, há dificuldade na realização atempada dos procedimentos, bem como na sua aceitação pelos doentes que se encontram assintomáticos. Outros métodos de imagem e marcadores de inflamação têm sido profusamente estudados com o objetivo principal de determinar a sua concordância com os achados endoscópicos. Não só com o diagnóstico da recorrência mas também com a severidade da mesma. A enterografia por RMN, US (USI, USI com CO, USI com CEV) mostraram boa correlação com o principal score endoscópico, score de Rutgeerts. A VCE apresenta como principal vantagem a possibilidade de detetar lesões proximais no neo ileon e que não estão ao alcance da ileocolonosocpia. Os marcadores fecais, particularmente a calprotectina, apresenta uma boa correlação com a recorrência endoscópica e poderá ser combinada com outros métodos particularmente com a US, tendo a vantagem de não ser invasiva e poder ser repetida. Salienta-se que as decisões terapêuticas devem ser sustentadas em dados objetivos os quais serão posteriormente aferidos em termos de resposta. Os diferentes centros, para elaborarem uma estratégia de seguimento pós operatório, têm

que definir a acuidade dos métodos na sua instituição bem como avaliar a capacidade de resposta.

## TERAPÊUTICA MÉDICA

A ausência de terapêutica médica é apontada em alguns estudos como um fator de risco de recorrência. No entanto, admite-se que doentes sem fatores de risco fiquem sem terapêutica até que se proceda a avaliação do ileon neoterminal e daí se atue conforme os dados da avaliação endoscópica. O que não é admissível é a não monitorização do doente no período pós operatório.

## Fármacos

Dos fármacos utilizados na DC nem todos têm eficácia ou foram estudados no contexto pós operatório para evitar a recidiva endoscópica ou clínica da doença. Os corticoides sistémicos ou tópicos não apresentam eficácia nem têm perfil de segurança para utilização com intenção de prevenir a recidiva. Os antibióticos, particularmente os nitroimidazóis, são eficazes mas o perfil de segurança não permite a utilização prolongada.<sup>3,4</sup> Apenas o metronidazol por um período temporal limitado e em associação com azatioprina evidenciou eficácia e segurança.<sup>59</sup> A messalazina apresenta um bom perfil de segurança mas eficácia duvidosa.<sup>60,61</sup> O metotrexato não tem evidência que suporte a sua utilização. A azatioprina e o infliximab e adalimumab evidenciaram ter eficácia na prevenção da recidiva endoscópica, recidiva endoscópica severa e recidiva clínica.<sup>62-64,65-68</sup> Os fármacos biotecnológicos mais recentemente utilizados na DC, ustekinumab e vedolizumab não foram estudados ou no caso segundo foi apenas avaliado numa série retrospectiva (Tabela 4).

## Derivados 5 ASA

Os derivados 5 ASA mostraram uma eficácia marginalmente superior ao placebo na prevenção da recorrência da DC pós operatória. Uma metanálise de 11 estudos randomizados controlados com placebo que englobou 1282 doentes mostrou que o grupo tratado com messalazina, 834 doentes (os restantes foram tratados com sulfassalazina), teve uma redução marginal do risco de recorrência comparado com o placebo ou ausência de terapêutica (RR=0,80; 95% IC: 0,70 a 0,92), resultando na necessidade de tratar 10 doentes para evitar uma recidiva.<sup>60</sup>



**TABELA 4** Fármacos utilizados no contexto pós operatório da doença de Crohn

Fármaco	Utilizado no contexto pós operatório da DC (Sim / Não)
Próbiótico	Não
Nitroimidazóis	Sim – metronidazol*
Messalazina	Sim **
Azatioprina /6MP	Sim
Metotrexato	Não
Anti TNF	Sim
Anti integrinas $\alpha4\beta7$	Não
Anti IL12-IL23	Não

\*por período de tempo limitado; \*\* efeito marginal

Outra metanálise, que englobou 9 estudos, mostrou igualmente uma redução marginal do risco de recidiva clínica associado à toma de messalazina versus o placebo (OR=0,68 95% IC: 0,52 a 0,90), sendo necessário tratar 16 a 19 doentes para evitar uma recidiva. Os efeitos secundários não diferiram entre o grupo placebo e a messalazina.<sup>61</sup>

### **Azatioprina / 6 mercaptopurina**

Os análogos das purinas, azatioprina e 6 mercaptopurina (6MP) mostraram um efeito modesto quando comparados com a messalazina. No entanto, o perfil de segurança é menos favorável do que o placebo ou messalazina.

A 6MP, na dose fixa de 50 mg, foi comparada com a messalazina 3 g dia e com o placebo. Aos 2 anos foi avaliada a recorrência clínica, endoscópica e radiológica. Foram incluídos 131 doentes, apenas 57 completaram o estudo. Verificou-se que a recorrência endoscópica foi de 50%, 58% e 78% para a 6MP, messalazina e placebo. A recorrência clínica foi de 43%, 63%, 64% também para os três grupos, respetivamente. A 6MP foi superior ao placebo na prevenção da recidiva clínica e endoscópica mas não foi superior ao 5 ASA. Ocorreram mais efeitos secundários no grupo tratado com a 6MP.<sup>69</sup>

Num outro estudo, que envolveu 81 doentes de alto risco de recorrência, avaliou-se o metronidazole, 250 mg 3 id, durante 3 meses seguido da azatioprina (na dose

de 100 mg se peso <60 Kg e 150 mg se peso >60Kg) ou placebo. Ao ano verificou-se que o grupo tratado com a azatioprina teve menos recidiva endoscópica comparado com o placebo (43,7vs 69%,  $p<0,05$ ) mas a recidiva clínica foi idêntica.<sup>59</sup>

Uma metanálise de 4 estudos, que incluíram 443 doentes, mostrou uma redução do risco de recidiva endoscópica (ao ano) e clínica (no primeiro e segundo ano) após a cirurgia no grupo tratado com tiopurinas versus placebo, com ou sem antibiótico, ou a messalazina. Também se verificou que a recidiva endoscópica severa (i2-i4) foi menor no grupo tratado com tiopurinas mas a recidiva endoscópica muito severa (i3-i4) foi idêntica. Os efeitos secundários foram superiores no grupo tratado com tiopurinas (17,2 vs 9,8%  $p=0,021$ ).<sup>62</sup>

Uma outra metanálise que englobou 5 estudos, com 429 doentes, mostrou que a recidiva clínica foi igual, no grupo das tiopurinas e no grupo controlo, no primeiro e segundo ano. No grupo das tiopurinas registou-se significativamente menos recorrência endoscópica severa (i2-i4) ( $n = 289$ ; 32.4% vs. 46.1%; RR: 0.71; 95% IC: 0.53 a 0.94,  $p = 0.02$ ). Em relação aos efeitos secundários, estes foram superiores no grupo da azatioprina.<sup>63</sup>

Um estudo controlado, randomizado, duplamente cego, avaliou a eficácia da 6MP na prevenção da recidiva clínica no período pós operatório, por um período de 3 anos. Cen-



to e vinte e oito doentes foram tratados com a 6MP na dose de 1mg/kg e 112 com placebo. Verificou-se que 16 (13%) do grupo tratado com 6MP e 26 (23%) do grupo tratado com placebo apresentaram recidiva clínica (medida pelo CDAI >150 ou aumento de 100 pontos no CDAI inicial) e necessitaram de terapêutica médica ou cirúrgica no período do estudo. Uma análise de subgrupos mostrou que a 6MP foi mais eficaz na prevenção da recidiva clínica aos 3 anos nos doentes fumadores mas o mesmo não se verificou nos não fumadores. Em relação à recidiva endoscópica, a qual não foi objetivo primário do estudo, verificou-se que proporcionalmente mais doentes do grupo tratado com 6MP apresentaram-se livres de recorrência (Rutgeerts i0) à semana 49 e 157, mas sem significado estatístico.<sup>64</sup>

### Anti TNF

Os fármacos biotecnológicos com evidência na prevenção da recorrência pós operatória são o infliximab e o adalimumab. Ambos da classe dos anti TNF $\alpha$ , um parcialmente humanizado e de administração endovenosa e o outro, humanizado, de administração sub cutânea. Estes fármacos apresentam eficácia demonstrada em termos de atividade clínica, endoscópica e na qualidade de vida no contexto da DC com atividade moderada a severa.

O primeiro estudo controlado, randomizado duplamente cego, com infliximab foi efetuado em 24 doentes. O infliximab, administrado 5mg/kg cada 8 semanas e iniciado 4 semanas após a cirurgia, foi superior ao placebo na prevenção da recorrência endoscópica (Rut  $\geq$  i2) ao ano. A recorrência endoscópica ocorreu em 1/11(9.1%) no grupo do infliximab versus 11/13 (84.6%) no grupo placebo (p=0.0006). Sem diferença entre os grupos na recorrência clínica (medida pelo CDAI). A recorrência histológica foi significativamente inferior no grupo do infliximab 3/11(27,3%) versus placebo 11/13 (84,6%), p=0,01. Não se verificaram diferenças nos grupos quanto aos efeitos secundários.<sup>30</sup> Numa extensão em *open label* do estudo prévio foi dado aos doentes a possibilidade de escolher uma de três opções, continuar, parar ou iniciar tratamento com infliximab. O objetivo primário foi avaliar o tempo para a recorrência endoscópica (Rutgeerts  $\geq$  i2) desde a alocação dos doentes, os objetivos secundários foram a recorrência endoscópica, intervalo de tempo para nova cirurgia, e taxa de recorrência cirúrgica em relação com o

tempo total de terapêutica com infliximab. O tempo de seguimento foi de 5 anos. Os doentes alocados para infliximab no primeiro ano após a cirurgia tiveram um tempo médio significativamente mais longo até à recorrência endoscópica (1231-747 dias) versus o grupo placebo (460-121 dias) (p=0,003). Foi identificada recorrência endoscópica em 22,2% dos doentes que receberam infliximab por tempo prolongado e em 93,9% do grupo placebo. O grupo dos doentes alocados originalmente para infliximab tiveram um intervalo de tempo significativamente maior para segunda cirurgia (1798 a 359 dias versus 1058 a 529 dias). A taxa de recorrência cirúrgica foi significativamente menor no grupo de doentes que receberam infliximab durante mais tempo (20 % vs 64,3%).<sup>70</sup>

A avaliação prospetiva de 12 doentes sob terapêutica com infliximab (5mg/kg) mostrou que aos 3 anos todos os doentes se apresentavam em remissão clínica e endoscópica. Aos 3 anos a terapêutica foi interrompida e 4 meses depois foi repetida a avaliação endoscópica. Dez dos 12 doentes apresentaram recidiva endoscópica (Rutgeerts  $\geq$  i2). O retratamento com infliximab, na dose de 3 mg/kg, manteve a remissão endoscópica em todos os doentes por um período superior a 6 anos.<sup>66</sup>

Estes dados preliminares indicaram que o infliximab usado precocemente era eficaz no controlo da recorrência endoscópica e cirúrgica. Outros estudos se seguiram, nos quais, não só o infliximab, mas também o adalimumab mostraram eficácia no contexto pós operatório em evitar a recorrência endoscópica (Tabela 5).

A comparação da azatioprina com os anti TNF mostrou que os anti TNF apresentaram eficácia superior à azatioprina.

O adalimumab foi comparado com a azatioprina e a messalazina. Cinquenta e um doentes submetidos a resseção ileo-cecal foram randomizados para tratamento com adalimumab (160/80/40 mg/dose) ou azatioprina (2mg/kg/dia) ou messalazina (3 g/dia). A terapêutica iniciou-se 2 semanas após a cirurgia e os doentes foram seguidos durante 2 anos. Verificou-se que a recorrência endoscópica foi significativamente inferior no grupo ADA (6,3%) em comparação com a azatioprina (64,7%) (OR=0,0036; 95% IC: 0,004 a 0,347) e com a messalazina (83,3%) (OR=0,013; 95%IC: 0,001 a 0,143). A recorrência

**TABELA 5** Estudos com anti TNF $\alpha$  no contexto da DC pós operatória

Estudo Autor/data (ref)	Tipo de estudo	Medicamento	Comparador	Tamanho da amostra (n °)	Tempo de seguimento (meses)	Recorrência endoscópica (RE) e clínica (RC) (%)
Sorrentino et al. 2007 <sup>71</sup>	CU e EA	IFX+ MTX	Mes	7 vs. 16	24	RE: 0% vs.75% RC: 9% vs. 30%
Regueiro et al. 2009 <sup>65</sup>	CE e ECR	IFX	Plac	11 vs. 13	12	RE: 9% vs. 85% RC: 0% vs. 39%
Sakuraba et al. 2012 <sup>72</sup>	CU e EA	IFX	NA	11	24	RE: N/A RC: 40%
Yoshida et al. 2012 <sup>73</sup>	CE e EA	IFX+Mes	Mes	15 vs. 16	12	RE: 21% vs. 81% RC: 0% vs. 31%
Aguas et al. 2012 <sup>74</sup>	Multicêntrico, observacional	ADA	NA	29	12	RE: 21% RC: 14%
Papamichael et al. 2012 <sup>75</sup>	CU e EA	ADA	NA	8	24	RE: 25% RC: 12%
Savarino et al. 2013 <sup>67</sup>	CU e ECR	ADA	AZA vs. Mes	16 vs. 17 vs.18	24	RE: 6% vs. 65% vs. 83% RC:13% vs. 65% vs. 50%
Armuzi et al. 2013 <sup>68</sup>	CU e EA	IFX	AZA	11 vs. 11	12	RE: 9% vs. 40% RC: 9% vs. 10%
Tursi et al. 2014 <sup>76</sup>	CU e EA	ADA	IFX	10 vs. 10	12	RE: 10% vs. 20% RC: 10% vs. 10%
De Cruz et al. 2015 <sup>77</sup>	Multicêntrico, ERC	ADA	AZA	28 vs. 73	6	RE: 21% vs. 45% RC: 18% vs. 22%
Regueiro et al. 2016 <sup>30</sup>	Multicêntrico, ERC	IFX	Plac	147 vs. 150	18	RE: 22% vs. 51% RC: 13% vs. 20%

CU – Centro Único; EA – Estudo aberto; ECT – Estudo randomizado controlado; NA – não se aplica  
IFX – Infiximab; ADA – Adalimumab; MTX- Metotrexato; AZA – Azatioprina; Plac- Placebo; Mes – Messalazina

clínica medida pelo CDAI foi significativamente inferior no grupo ADA (12,5%) comparada com a azatioprina (67,7%) (OR=0,078; 95%IC:0,013 a 0,464 e com a messalazina (50%) (OR=0,143, 95%IC: 0,025 a 0,819). A qualidade de vida medida pelo IBDQ também foi superior no grupo do ADA (202) em comparação com o grupo da azatioprina (90) (OR=0,028; 95%IC: 0,004 a 0,196) e messalazina (98) (OR=0,015 95%IC: 0,002 a 0,134).<sup>67</sup>

Num outro estudo, aberto e prospetivo, que incluiu 22 doentes, o infliximab (5mg/kg/dose), às 0, 2, 6 semanas e cada 8 semanas foi comparado com a azatioprina (2,5mg/kg/dia) durante um período de 12 meses. Verificou-se que o grupo tratado com infliximab teve proporcionalmente menos recorrência endoscópica (9% vs 40%) mas a diferença não adquiriu significado estatístico. A recorrência histológica foi significativamente menor no grupo tratado com infliximab (18% vs 80%). Não

existiram diferenças entre os grupos quanto à recorrência clínica (CDAI).<sup>68</sup>

O estudo POCER, randomizado, controlado, multicêntrico, investigou uma estratégia de monitorização e terapêutica que envolveu a ileocoloscopia e o uso de adalimumab e imunossuppressores clássicos numa população de doentes submetidos a ressecção ileal ou ileocecal. Os doentes (n=174) foram estratificados em doentes de alto risco quando portadores de um ou mais fatores de risco, fumadores, doença penetrante, ressecção prévia à atual; ou de baixo risco, com nenhum dos fatores descritos anteriormente. Os doentes foram tratados no pós operatório com metronidazol 400 mg 2 id durante 3 meses e posteriormente alocados segundo o risco: doentes de alto risco foram tratados com azatioprina 2mg/kg/dia ou 6 MP 1,5 mg/kg por dia durante os 18 meses; doentes





intolerantes aos análogos das purinas foram tratados com adalimumab 160/80/40 mg para indução e 40mg cada quinze dias. No grupo do tratamento ativo os doentes foram submetidos a uma ileocolonoscopia aos 6 meses e a terapêutica foi ajustada conforme o resultado da endoscopia. Considerou-se recorrência endoscópica um grau de Rutgeerts  $\geq 2$ . Os doentes que apresentaram recorrência endoscópica e que eram de baixo risco passaram a fazer azatioprina ou 6MP, os doentes de alto risco em azatioprina ou 6MP passaram para adalimumab e os que estavam em adalimumab quinzenal passaram a semanal. Os doentes do grupo comparador (standard) não fizeram colonoscopia aos 6 meses, nem houve ajuste terapêutico. Todos os doentes realizaram uma ileocolonoscopia aos 18 meses. O objetivo primário do estudo foi avaliar a recorrência endoscópica aos 18 meses. Os objetivos secundários foram a recorrência clínica (CDAI > 150 ou CDAI > 200), necessidade de cirurgia, PCR (VN  $\leq 5$ mg/L) e eficácia dos diferentes fármacos na prevenção da recorrência clínica. Os doentes do grupo de tratamento ativo (em que se incluiu a orientação pelo resultado da colonoscopia aos 6 meses) apresentaram significativamente menor risco de recorrência endoscópica 60 (49%) comparados com o tratamento standard (tratados segundo a estratificação de risco apenas) 21 (40%). Dos 122 doentes no grupo de tratamento ativo 47 (39%) necessitaram de ajuste terapêutico pois apresentaram recorrência endoscópica aos 6 meses. Salienta-se que 27 (22%) do grupo do tratamento ativo estava em remissão endoscópica aos 18 meses e 4 (8%) dos doentes do tratamento standard. Não houve diferença entre os grupos em termos de efeitos secundários. Em relação à eficácia do adalimumab (ADA), os doentes em que este fármaco foi começado precocemente foi comparado com a sua adição à azatioprina nos doentes em que se verificou recorrência endoscópica aos 6 meses (comparação apenas possível nos doentes de alto risco e no braço do tratamento ativo). Aos 18 meses verificou-se que a recorrência endoscópica ocorreu em 12/28 (43%) no grupo ADA precoce versus 20/33 (61%) nos que só iniciaram após recorrência aos 6 meses (pns). No tratamento standard e nos doentes tratados com adalimumab, a recorrência endoscópica aos 18 meses ocorreu em 12/16 (75%) comparado com 19/28 (68%) dos doentes sob tiopurinas (pns).<sup>26</sup>

Num outro estudo foi avaliada a eficácia do infliximab na prevenção da recorrência clínica pós-operatória (PREVENT). Os doentes (n=297) foram randomizados para IFX 5mg/kg cada 8 semanas ou placebo durante um período previsto de 200 semanas mas terminou à semana 102, por falha do objetivo primário numa avaliação preliminar. Os doentes apresentavam um CDAI base < 200, e pelo menos um dos seguintes fatores: segunda cirurgia abdominal num período de 10 anos ou três ou mais cirurgias abdominais, doença penetrante, história de doença peri anal penetrante, hábitos tabágicos com consumo  $\geq 10$  cigarros dia no último ano. Foi avaliada a atividade clínica através de um score composto por vários parâmetros, considerando-se doença ativa o aumento  $\geq 70$  pontos do CDAI base e CDAI  $\geq 200$  e recorrência endoscópica (Rutgeerts  $\geq 2$ ), desenvolvimento de fistula ou abscesso ou falha terapêutica com necessidade do uso de imunossuppressores, corticoides, antibióticos ou cirurgia até à semana 76. No grupo do infliximab proporcionalmente menos doentes tiveram recorrência definida pelo score proposto até à semana 76 mas a diferença não adquiriu significado estatístico (12,9% vs 20,0%) com uma redução do risco absoluto de 7,1%; 95%IC (-1,3%-15,5%); p=0,097. O grupo tratado com infliximab teve significativamente menos recorrência endoscópica (Rutgeerts  $\geq 1$ ) comparado ao placebo (30,6% vs 60%), com redução do risco absoluto de 20,4%; 95%IC (18,6%-40,2%); p<0,001. Significativamente menos doentes do grupo do infliximab tiveram recorrência endoscópica severa (Rutgeerts  $\geq 2$ ) do que no grupo placebo (22,4% vs 51,3%) com redução do risco absoluto de 28,9%; 95%IC, 18,4-39,4%; p<0,001.<sup>30</sup>

Tal como noutros contextos da DC escasseiam os estudos comparativos entre os dois anti TNF, infliximab e adalimumab.

Um estudo piloto, aberto, prospetivo, comparou o infliximab com o adalimumab em 20 doentes de alto risco operados consecutivamente de ressecção ileo cecal. Não se verificaram diferenças entre os grupos em relação à recorrência endoscópica, clínica ou histológica.<sup>76</sup>

Uma análise retrospectiva, que incluiu 96 doentes tratados com anti TNF (37 com adalimumab e 59 com infliximab) após ressecção ileo cecal, não mostrou diferença entre os grupos em relação à recorrência endoscópica precoce (Rutgeerts  $\geq 2$ ) 9/37 (24,3%) vs 16/59 (27,1%).<sup>78</sup>

## Anti integrinas

O vedolizumab está insuficientemente estudado na prevenção da recidiva pós operatória.

Dados publicados com origem numa coorte retrospectiva de doentes de alto risco (n=203) submetidos a cirurgia de ressecção intestinal, em que 58 foram tratados com anti TNF, 38 com imunossuppressores e 22 com vedolizumab com intenção de prevenção da recorrência da doença, mostraram que a remissão endoscópica entre os 6 e 12 meses (SES CD 0) foi de 25% no grupo tratado com vedolizumab, 66% no grupo dos anti TNF (p=0,001). Não se verificaram diferenças em relação à remissão clínica (Índice de Harvey Bradshaw  $\leq 4$ ) e a remissão biológica (PCR  $< 3\text{mg/L}$ ) entre o vedolizumab e os anti TNF. A remissão histológica foi significativamente menor no grupo do vedolizumab, em concordância com os dados da endoscopia. A análise multivariada e a análise com emparelhamento e scores de propensão confirmou que a recorrência endoscópica foi significativamente menor no grupo do vedolizumab quando comparados com o infliximab.<sup>79</sup> No entanto, e como os autores do estudo admitiram, este estudo tem muitas limitações: natureza retrospectiva, centro único, persistência de fatores confundidores apesar da análise estatística, variação inter observadores na análise dos exames endoscópicos.<sup>79</sup>

No momento atual, apenas os anti TNF têm evidência para utilização no contexto pós operatório. Os outros fármacos biotecnológicos não têm evidência suficiente. Urgem estudos que possibilitem a sua utilização baseada na evidência.

## ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

Na estratégia terapêutica a adotar são múltiplas as variáveis que têm de ser ponderadas, referentes ao doente (comorbilidades), à doença (fatores de risco de recorrência), à monitorização (disponibilidade de recursos humanos e técnicos) e à terapêutica (perfil eficácia /segurança) bem como custos económicos.

Existem *guidelines* recentemente publicadas que visam orientar a terapêutica da DC, também no período pós operatório.<sup>24,80</sup>

A avaliação do risco baseada na presença de fatores como hábitos tabágicos, doença de localização perianal,

doença penetrante, ressecção intestinal anterior e ressecção extensa  $> 50\text{ cm}$  determinam a introdução de terapêutica precoce. Os doentes deverão ser informados do risco associado ao tabaco e fortemente aconselhados, eventualmente com ajuda, a cessação tabágica. Portanto, a presença de um ou mais fatores de risco constitui indicação para terapêutica profilática.

Em doentes sem fatores de risco não tratar é uma opção, quando a doença tem localização ileal com segmento curto também poderá ser utilizada a messalazina.

A terapêutica profilática em doentes de alto risco (um ou mais fatores de risco) é ponderada entre os análogos das purinas e os anti TNF (infliximab e adalimumab). No período pós operatório imediato poderá ser considerada terapêutica com metronidazol. Sabendo-se que esta não é bem tolerada, deverá ser por um período de tempo limitado e seguida de imunossupressor ou anti TNF.

Os anti TNF foram superiores ao placebo e aos análogos das purinas na prevenção da recidiva endoscópica, embora com graus de evidência diferentes. O mesmo não se verificou em relação à prevenção da recidiva clínica, mas como se sabe os índices de atividade clínica usados, como o CDAI, têm limitações particularmente no contexto pós operatório. A evidência favorável dos anti TNF apenas não é transposta para a prática clínica devido aos custos económicos da terapêutica, a qual, mesmo com os biossimilares, é significativamente mais onerosa do que os análogos das purinas.

Em relação à monitorização, diferentes parâmetros poderão ser usados complementarmente ou em alternativa.

A ileocolonosopia entre os 6 e 12 meses continua a ser recomendada e viu a sua evidência reforçada pelo estudo POCER. De facto, independente da estratificação do risco, a colonosopia permite um ajuste terapêutico que se provou ser benéfico. Lesões endoscópicas classificadas como Rutgeerts  $\geq 2$  foram consideradas recidiva endoscópica e motivaram alteração terapêutica. A transposição deste estudo para a prática clínica poderá aumentar os custos imediatos da terapêutica mas possivelmente, a longo prazo, estes poderão diluir-se.

A realização de marcadores séricos (PCR) e fecais (calprotectina) é sugerida aos 3 meses (e não antes) e, posteriormente, com uma periodicidade trimestral. Evidentemente



que, sem intenção de avaliar a recorrência, o estudo complementar com hemograma, bioquímica, parâmetros do ferro e doseamentos de vitaminas (folatos, vit. B12, Vit. D) deverão ser efetuados tendo como objetivo a avaliação sistematizada incluindo deficiências nutricionais e efeitos secundários da terapêutica.

A quando da avaliação com ileocolonoscopia, entre os 6 e 12 meses, e se a perspetiva futura for a monitorização com a US e a CF, estas deverão ser efetuadas simultaneamente à colonoscopia – avaliação basal.

Se não tratar poderá ser uma opção, não monitorizar não é certamente uma opção: a ileocolonoscopia entre os 6 e 12 meses tanto deverá ser efetuada nos doentes de baixo como de alto risco.

A enterografia por RMN, é uma alternativa à ileocolonoscopia mas mais dispendiosa. A VCE tem como vantagem a possibilidade de deteção de lesões proximais; em caso de recidiva clínica sem recidiva endoscópica; ou em doentes cujo acesso ao neo ileon não é possível.

O escalonamento terapêutico poderá ser efetuado baseado na CF associada à US ou RMN dado o elevado valor preditivo positivo destes métodos no diagnóstico da recorrência endoscópica severa ( $Rut \geq 2$ ). No entanto, já será mais discutível a retirada terapêutica sem uma avaliação endoscópica do neo ileon dado o valor preditivo negativo ser mais baixo.

A monitorização dos níveis dos anti TNF é efetuada na prática clínica, para ajuste terapêutico. No contexto pós operatório existe pouca evidência que sustente a sua utilização. Uma metanálise mostrou que os níveis do infliximab em vale  $\geq 2\mu\text{g/mL}$  durante o período de manutenção estão associados a remissão clínica e cicatrização da mucosa.<sup>81</sup>

Dois estudos multicêntricos, controlados e randomizados não mostraram benefício na monitorização dos níveis com intensificação da terapêutica (estratégia pró ativa) versus uma estratégia reativa (ajuste após sintomas) tendo como objetivo a obtenção da remissão clínica.<sup>82,83</sup>

O estudo PREVENT, já anteriormente descrito, mostrou que os níveis de infliximab em vale estavam associados a um risco aumentado de recorrência endoscópica à semana 76, e que níveis de infliximab  $< 1,85\text{mg/mL}$  estavam associados a um risco mais alto (52,4%) de recorrência endoscópica. Não se verificou relação com a recorrência clínica.<sup>30</sup>

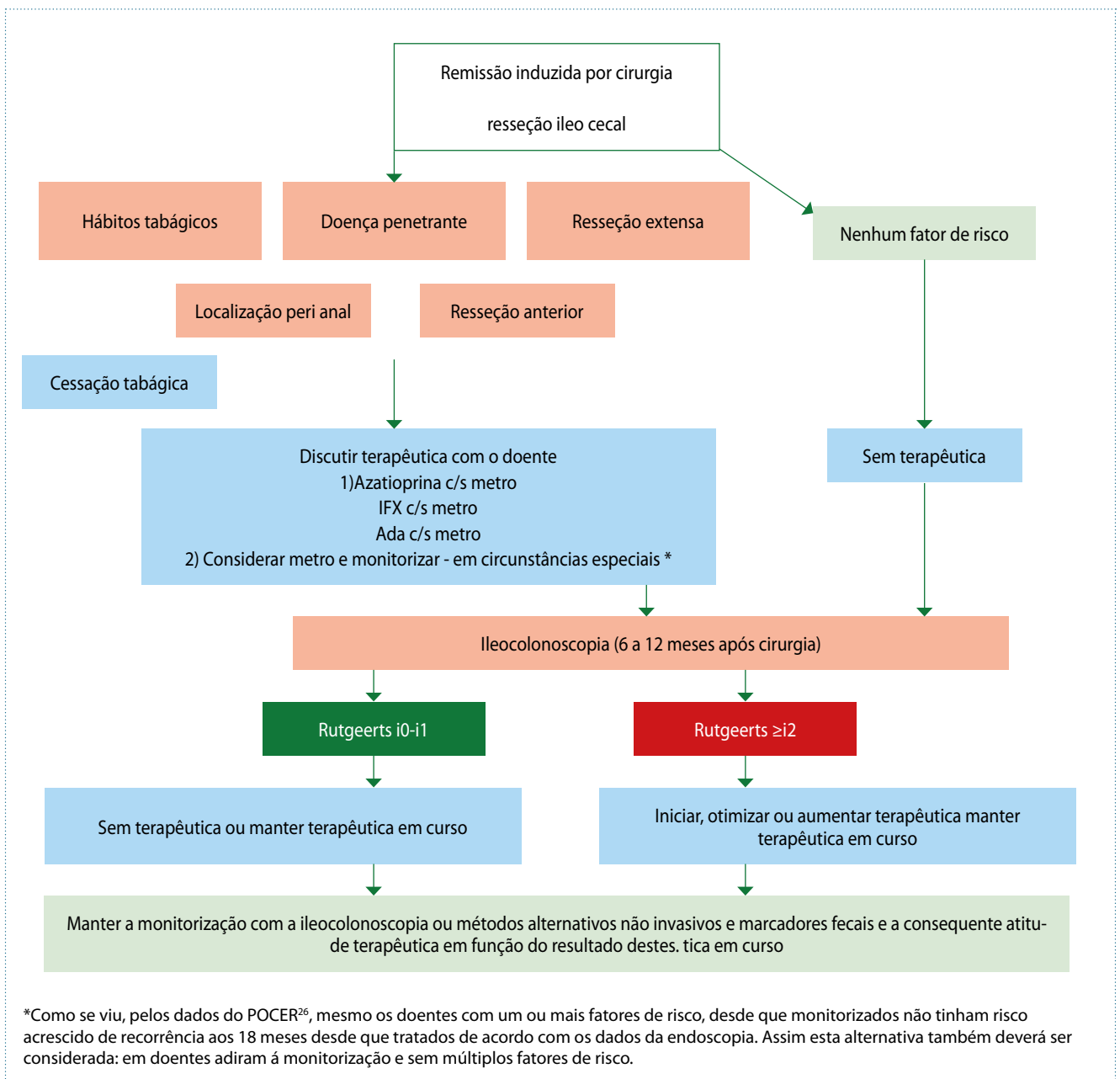
Uma análise prospetiva de 10 doentes submetidos a terapêutica com infliximab na dose de 5mg/kg/dose, foram avaliados aos 2 anos e verificou-se que 8/10 doentes se apresentavam em remissão. Estes foram seguidos e mantiveram o infliximab durante mais um 1 ano e, ao 3º ano, os que estavam em remissão (8 doentes) suspendeu-se a terapêutica. Quatro meses após a suspensão realizaram colonoscopia tendo-se verificado recorrência endoscópica em todos os doentes. O infliximab foi reiniciado na dose de 3mg/kg/dose e apesar de a maioria dos doentes apresentar níveis séricos inferiores aos controlos (doentes tratados com 5 mg/kg/dose) e 40% desenvolverem anticorpos e nenhum dos controlos ter desenvolvido, os doentes mantiveram a remissão clínica e estavam em remissão endoscópica após 30 meses de terapêutica.<sup>84</sup>

Um estudo recentemente publicado avaliou a relação dos níveis séricos do infliximab e adalimumab com a recorrência endoscópica no contexto da DC pós operatória. Setenta e três doentes submetidos a ressecção intestinal e medicados com infliximab e adalimumab identificados numa base de dados foram estudados. Neste grupo de doentes a recorrência endoscópica significativa, definida como  $Rutgeerts > 2$ , ocorreu em 35,6%. A necessidade de otimização, os níveis do infliximab em vale [2,4mg/dl (0,45-4,1) versus 1,1 (0 - 0,6)  $p=0,008$ ] e a presença de anticorpos anti fármaco (5,5% vs 71,4%) estiveram significativamente associados ao risco de recorrência endoscópica significativa. O *cut off* do infliximab foi de 1,8 mg/dl. Não se verificou associação entre os níveis do adalimumab, anticorpos anti adalimumab e a recorrência endoscópica.<sup>85</sup>

A transposição de estudos como o POCER para a prática clínica poderá aumentar os custos imediatos da terapêutica. No entanto uma perspetiva a longo prazo e global que integre a recorrência médica e cirúrgica e o impacto pessoal, social e profissional desta, os custos diluem-se e acabam por penalizar as estratégias menos eficazes.

Há cada vez mais exigência em termos da análise custo benefício das propostas terapêuticas e por vezes os dados destas análises surpreendem.

Em 2012 foi efetuada uma análise de três estratégias terapêuticas na profilaxia da recorrência da DC pós operatória que utilizaram messalazina, azatioprina, infliximab e ausência de terapêutica. Num período temporal de 1 ano e



**FIGURA 2** Estratégia terapêutica

tendo como objetivo a recorrência clínica, a estratégia mais custo/eficaz foi a azatioprina com \$299,188 USD qualidade de vida ajustada ao ano comparada com o infliximab com \$1,831,912 USD.<sup>86</sup> No entanto neste estudo não foi tido em conta a alteração no estado de saúde dos doentes bem como os custos a longo prazo.

Foi efetuado uma análise custo-utilidade utilizando o modelo de Markov e calculado o custo benefício a longo prazo com as três estratégias terapêuticas (ausência de terapêutica, azatioprina e infliximab) para um adulto com

DC, 30 anos de idade, com resseção intestinal. A análise tendo em conta os dados provenientes do desempenho dos fármacos mostrou que com um horizonte temporal até 15 anos, o tratamento com infliximab foi o mais custo eficaz quando comparado com os imunomoduladores ou ausência de tratamento.<sup>87</sup>

### MENSAGENS A RETER E PERSPETIVAS FUTURAS

O contexto pós operatório é um momento único para estudo da fisiopatologia da doença. O papel do microbioma,



particularmente das alterações que consistentemente têm sido observadas, indicia o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos como a manipulação da flora intestinal.

A determinação do risco de recorrência baseada em fatores clínicos está longe de ser a ideal, pois os estudos apresentam resultados contraditórios mas é a que temos na atualidade. O tabaco, doença penetrante, localização perianal, ressecção intestinal anterior, ressecção extensa são fatores a ser considerados em termos de estratificação. A cessação tabágica deverá ser fortemente aconselhada. Estudos neste campo são necessários, nomeadamente estudos de base populacional, pesquisa de fatores objetivos e tempos de seguimento longo que avaliem a recidiva endoscópica, clínica e cirúrgica.

Os doentes, em contexto pós-operatório e, independentemente do risco, deverão ser monitorizados em termos de recorrência endoscópica e clínica. Bem como avaliados de forma seriada e protocolada em termos nutricionais e dos efeitos secundários da medicação.

O método *gold standard* para avaliar a recorrência endoscópica é a ileocolonosopia, a qual deverá ser efetuada entre os 6 e 12 meses após cirurgia. Complementarmente ou em alternativa, outros métodos como a US, USI, enterografia por RMN e VCE associados a marcadores fecais, dos quais o mais estudados é a CF, poderão ser usados.

A terapêutica que mostrou ser mais eficaz na prevenção da recidiva endoscópica foram os anti TNF. Esta foi estudada em grupos de alto risco de recidiva. A estratégia de tratar baseado na avaliação endoscópica, independentemente do risco mostrou-se eficaz.

Os novos fármacos necessitam de evidência científica que suporte o seu uso no contexto pós-operatório. ●●●

## Correspondência

Nome: Paula Ministro

e-mail: paulaministro@sapo.pt

## BIBLIOGRAFIA

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus E V, Colombel JF, et al. The natural history of adult crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289–97. doi:10.1038/ajg.2009.579
2. Rutgeerts P, Peeters M, Hiele M, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991;338:771–4. doi:10.1016/0140-6736(91)90663-A
3. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, et al. Omidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:856–61. doi:10.1053/j.gastro.2005.01.010
4. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617–21. doi:10.1016/0016-5085(95)90121-3
5. Neut Bulois P, Desreumaux P, Membre J, M., Lederman, E., Gambiez, L., C. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileo-colonic resection for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:939–46. http://www.nature.com/ajg/journal/v97/n4/abs/ajg2002232a.html
6. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:16731–6. doi:10.1073/pnas.0804812105
7. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665–72. doi:10.1136/gut.25.6.665
8. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, et al. Review article: The natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:625–33. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x
9. Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:63–73. doi:10.1053/bega.2002.0358
10. Peyrin Biroulet L, Loftus E V, Harmsen WS, et al. S1183 Postoperative Recurrence of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology*;138:S-198-S-199. doi:10.1016/S0016-5085(10)60899-2
11. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, et al. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:1213–21. doi:10.1007/s00384-008-0542-9
12. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1998;114:1143–50. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9618650
13. Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, et al. Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1071–5. doi:10.1002/ibd.20872
14. Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, et al. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:196–205. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01548.x
15. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DBD, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988;29:588–92.
16. Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, et al. Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease: A study of 101 surgically treated patients. *Dis Colon Rectum* 1996;39:80–7. doi:10.1007/BF02048274
17. Parente F, Sampietro GM, Molteni M, et al. Behaviour of the bowel wall during the first year after surgery is a strong predictor of symptomatic recurrence of Crohn's disease: A prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:959–68. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02245.x
18. Ng SC, Arslan Lied G, Arebi N, et al. Clinical and surgical recurrence of Crohn's disease after ileo-colonic resection in a specialist unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:551–7. doi:10.1097/MEG.0b013e328326a01e
19. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000;87:1697–701. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01589.x
20. Welsch T, Hinz U, Löffler T, et al. Early re-laparotomy for post-operative complications is a significant risk factor for recurrence after ileocaecal resection for Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1043–9. doi:10.1007/s00384-007-0309-8
21. Trnka YM, Glotzer DJ, Kasdon EJ, et al. The Long-term Outcome of Restorative Operation in Crohn's Disease. Influence of Location, Prognostic Factors and Surgical Guidelines. *Ann Surg* 1982;196:345–54.
22. Ellis L, Calhoun P, Kaiser DL, et al. Postoperative recurrence in Crohn's disease. The effect of the initial length of bowel resection and operative procedure. *Ann Surg* 1984;199:340–7. doi:10.1097/0000658-198403000-00015
23. De Dombal FT, Burton I, Goligher JC. Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery. *Gut* 1971;12:519–27. doi:10.1136/gut.12.7.519
24. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohn's Colitis* 2017;11:135–49. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169
25. Bressenot A, Peyrin-Biroulet L. Histologic features predicting postoperative Crohn's disease recurrence. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:468–75. doi:10.1097/MIB.0000000000000224
26. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: A randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406–17. doi:10.1016/S0140-6736(14)61908-5
27. Walters TD, Steinhart AH, Bernstein CN, et al. Validating Crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1547–56. doi:10.1002/ibd.21524





28. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, *et al.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63. doi:10.1016/0016-5085(90)90613-6
29. Bayart P, Duveau N, Nachury M, *et al.* Ileal or Anastomotic Location of Lesions Does Not Impact Rate of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease Patients Classified I2 on the Rutgeerts Score. *Dig Dis Sci* 2016;61:2986–92. doi:10.1007/s10620-016-4215-1
30. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, *et al.* Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease after Ileocolonic Resection. *Gastroenterology* 2016;150:1568–78. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.072
31. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* 312 The First Validated Post-Operative Endoscopic Crohns Disease Index: The POCER Index. Identification of Key Endoscopic Prognostic Factors. *Gastroenterology* 2016;150:S72. doi:10.1016/S0016-5085(16)30358-4
32. Regueiro M, Kip KE, Schraut W, *et al.* Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:118–26. doi:10.1002/ibd.21355
33. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, *et al.* Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110:865–72. doi:10.1038/ajg.2015.30
34. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, *et al.* Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015;148:938–947.e1. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.026
35. Sipponen T, Savilanti E, Kolho KL, *et al.* Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40–6. doi:10.1002/ibd.20312
36. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, *et al.* Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2218–24. doi:10.1002/ibd.22917
37. Lasson A, Strid H, Öhman L, *et al.* Fecal calprotectin one year after ileocaecal resection for Crohn's disease – A comparison with findings at ileocolonoscopy. *J Crohn's Colitis* 2014;8:789–95. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.015
38. Lobatón T, López-García A, Rodríguez-Moranta F, *et al.* A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2013;7:e641–51. doi:10.1016/j.crohns.2013.05.005
39. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, *et al.* Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United Eur Gastroenterol J* 2013;1:368–74. doi:10.1177/2050640613501818
40. Qiu Y, Mao R, Chen B, *et al.* Fecal Calprotectin for Evaluating Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:315–22. doi:10.1097/MIB.0000000000000262
41. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, *et al.* Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009;96:663–74. doi:10.1002/bjs.6593
42. Fiorino G, Bonifácio C, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1073–80. doi:10.1002/ibd.21533
43. Quon JS, Quon PR, Lim CS, *et al.* Magnetic resonance enterography in post-operative inflammatory bowel disease. *Abdom Imaging* 2015;40:1034–49. doi:10.1007/s00261-015-0392-1
44. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, *et al.* Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enterodysis with endoscopy. *Eur Radiol* 2008;18:2512–21. doi:10.1007/s00330-008-1034-6
45. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, *et al.* Endoscopy and MR enterodysis: Equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:198–203. doi:10.1002/ibd.21003
46. Gallego Ojea JC, Echarri Pudo A, I, Porta Vila A. Crohn's disease: The usefulness of MR enterography in the detection of recurrence after surgery. *Radiol (English Ed)* 2011;53:552–9. doi:10.1016/j.rxeng.2010.10.001
47. Andreoli A, Cerro P, Falasco G, *et al.* Role of ultrasonography in the diagnosis of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1117–21. <http://www.nature.com/ajg/journal/v93/n7/abs/ajg1998236a.html>
48. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, *et al.* Non-invasive diagnosis and grading of postsurgical endoscopic recurrence in Crohn's disease. Usefulness of abdominal ultrasonography and <sup>99m</sup>Tc-hexamethylpropylene amineoxime-labelled leucocyte scintigraphy. *J Crohn's Colitis* 2010;4:537–45. doi:10.1016/j.crohns.2010.03.002
49. Cammarota T, Ribaldone DG, Resegotti A, *et al.* Role of bowel ultrasound as a predictor of surgical recurrence of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:552–5. doi:10.3109/00365521.2013.777774
50. Rispo A, Bucci L, Pesce G, *et al.* Bowel onography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:486–90. doi:10.1097/00054725-200606000-00007
51. Castiglione F, Bucci L, Pesce G, *et al.* Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1240–5. doi:10.1002/ibd.20469
52. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, *et al.* Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: Correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1635–42. doi:10.1002/ibd.20948
53. Pallotta N, Giovannone M, Pezzotti P, *et al.* Ultrasonographic detection and assessment of the severity of Crohn's disease recurrence after ileal resection. *BMC Gastroenterol* 2010;10:1–11. doi:10.1186/1471-230X-10-69
54. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography: Usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2013;7:192–201. doi:10.1016/j.crohns.2012.03.017
55. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, *et al.* Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohn's Colitis* 2013;7:56–85. doi:10.1016/j.crohns.2013.02.020
56. Bourrelle A, Jarry M, D'Halluin PN, *et al.* Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: A prospective study. *Gut* 2006;55:978–82. doi:10.1136/gut.2005.081851
57. Pons Beltrán V, Nos P, Bastida G, *et al.* Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? [A figure is presented]. *Gastrointest Endosc* 2007;66:533–40. doi:10.1016/j.gie.2006.12.059
58. Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, *et al.* Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1256–65. doi:10.1002/ibd.20199
59. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, *et al.* Therapy of Metronidazole With Azathioprine to Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology* 2008;135:1123–9. doi:10.1053/j.gastro.2008.07.010
60. Ford ASC, Khan KJ, Talley NJ, *et al.* 5-Aminosalicylates Prevent Relapse of Crohn's Disease After Surgically Induced Remission: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:413–20. doi:10.1016/S0084-3873(11)00330-0
61. Gordon M, Naidoo K, Akobeng A. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease (Review). *Cochrane database Syst Rev* Published Online First: 2005. doi:10.1002/14651858.CD003715.pub2. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)
62. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, *et al.* Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2089–96. doi:10.1038/ajg.2009.301
63. Shen FC, Zhang HJ, Zhao XD, *et al.* Purine analogues compared with mesalamine or 5-ASA for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: A meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2012;66:758–66. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02965.x
64. Mowat C, Arnott I, Cahill A, *et al.* Mercaptopurine versus placebo to prevent recurrence of Crohn's disease after surgical resection (TOPPIC): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:273–82. doi:10.1016/S2468-1253(16)30078-4
65. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, Harrison J and PS. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;2:441–50. doi:10.1586/egh.09.13
66. Sorrentino D, Paviotti A, Terroso G, Avellini G, Geraci M ZD. Low-Dose Maintenance Therapy With Infliximab Prevents Postsurgical Recurrence of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:591–9. doi:10.1016/j.cgh.2010.05.002
67. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, *et al.* Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1731–42. doi:10.1038/ajg.2013.287
68. Armuzzi A, Felice C, Papa A, *et al.* Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: An open-label pilot study. *J Crohn's Colitis* 2013;7:e623–9. doi:10.1016/j.crohns.2013.04.020

69. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, *et al.* Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: A 2-year trial. *Gastroenterology* 2004;127:723–9. doi:10.1053/j.gastro.2004.06.002
70. Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, *et al.* Postoperative therapy with infliximab prevents long-term crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12. doi:10.1016/j.cgh.2013.12.035
71. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C, Maiero S. Infliximab With Low-Dose Methotrexate for Prevention of Postsurgical Recurrence of Ileocolonic Crohn Disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1804–7. doi:10.1001/2013
72. Sakuraba A, Sato T, Matsukawa H, *et al.* The use of infliximab in the prevention of postsurgical recurrence in polysurgery Crohn's disease patients: A pilot open-labeled prospective study. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:947–52. doi:10.1007/s00384-011-1398-y
73. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, *et al.* Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: A 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1617–23. doi:10.1002/ibd.21928
74. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, *et al.* Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol* 2012;18:4391–8. doi:10.3748/wjg.v18.i32.4391
75. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, *et al.* Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohn's Colitis* 2012;6:924–31. doi:10.1016/j.crohns.2012.02.012
76. Tursi A, Elisei W, Picchio M, *et al.* Comparison of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study. *Tech Coloproctol* 2014;18:1041–6. doi:10.1007/s10151-014-1177-1
77. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients – A POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:867–79. doi:10.1111/apt.13353
78. Kotze PG, Yamamoto T, Danese S, *et al.* Direct retrospective comparison of adalimumab and infliximab in preventing early postoperative endoscopic recurrence after ileocaecal resection for Crohn's disease: Results from the MULTIPER database. *J Crohn's Colitis* 2015;9:541–7. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv055
79. Yamada A, Komaki Y, Patel N, *et al.* The use of vedolizumab in preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:502–9. doi:10.1093/ibd/izx054
80. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113:481–517. doi:10.1038/ajg.2018.27
81. Moore c, Corbett G MA. Systematic Review and Meta- Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance therapy and Outcomes in Inflammatory Bowell Disease. *J Crohn Colitis* 2016;10:619–25. doi:10.1093/infdis/jjx599/4638969
82. Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, *et al.* Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320–1329. e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.031
83. D'Haens GR, Vermeire S, Lambrecht G, *et al.* 692 Drug-Level Based Dosing Versus Symptom-Based Dose Adaptation in Patients With Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Multicenter Study (TAILORIX). *Gastroenterology* 2016;150:S143. doi:10.1016/S0016-5085(16)30583-2
84. Sorrentino D, Hauenstein S, Marino M, *et al.* Low dose infliximab for prevention of postoperative recurrence of crohn's disease: Long term follow-up and impact of infliximab trough levels and antibodies to infliximab. *Gastroenterology* 2013;144:S777. doi:10.1016/S0016-5085(13)62871-1
85. Fay S, Ungar B, Paul S, *et al.* The Association between Drug Levels and Endoscopic Recurrence in Postoperative Patients with Crohn's Disease Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1924–9. doi:10.1097/MIB.0000000000001220
86. Doherty GA, Miksad RA, Cheifetz AS, *et al.* Comparative cost-effectiveness of strategies to prevent postoperative clinical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1608–16. doi:10.1002/ibd.21904
87. Schneider Y, Cohen-Mekelburg SA, Saumoy M, *et al.* A Cost-Effectiveness Analysis of Post-Operative Prevention Strategies for Patients with Crohn's Disease Utilizing a Markov Model with Varying Time Horizons. *Gastroenterology* 2017;152:S588. doi:10.1016/S0016-5085(17)32113-3