



## Abordagem médica após colectomia na DII

### Management after colectomy in IBD

#### RESUMO

No contexto de colectomia por doença inflamatória intestinal, vários procedimentos cirúrgicos podem ser utilizados. A proctocolectomia total com anastomose ileo-anal por bolsa é o procedimento cirúrgico de eleição na reconstrução após colectomia na colite ulcerosa, permitindo uma boa qualidade de vida, embora também possa ser usada na doença de Crohn, em doentes seleccionados, sem doença perianal/rectal e/ou do delgado. A ileostomia de Kock e a anastomose ileo-rectal, são opções válidas, respectivamente na colite ulcerosa e na doença de Crohn. A abordagem de doentes com anastomose ileo-anal por bolsa após proctocolectomia total, que apresentam sintomas sugestivos de bolsite, requer uma abordagem sistematizada. Embora a bolsite idiopática seja a causa mais comum dos sintomas, a avaliação de possíveis causas secundárias de inflamação da bolsa e de possíveis mimetizadores da doença é essencial. Após adequada avaliação diagnóstica e da resposta ao tratamento inicial, a doença pode ser classificada com base na sua resposta aos antibióticos e como idiopática ou secundária. Uma abordagem sistemática pela utilização de diferentes métodos de diagnóstico, incluindo endoscopia da bolsa, exame anátomo-patológico e de imagem, devem conduzir a um diagnóstico apropriado e a um plano de tratamento eficaz.

#### ABSTRACT

*Abstract: Several surgical procedures are available after colectomy in inflammatory bowel disease. Ileal pouch-anal anastomosis is the "gold standard" for reconstruction after colectomy in ulcerative colitis, with good quality of life, although it can be used in Crohn's disease in selected patients, without perianal/rectal and/or small bowel disease. Kock ileostomy and ileo-rectal anastomosis, remain valid options in ulcerative colitis and Crohn's disease respectively. Evaluation of patients with ileal pouch-anal anastomosis after total proctocolectomy who present with symptoms suggestive of pouchitis requires a systematic approach. Although idiopathic pouchitis is the most common cause of symptoms, evaluation for possible secondary causes of pouch inflammation and for potential disease mimickers is essential. After appropriate testing and assessment of response to treatment, disease can be classified based on response to antibiotics and as idiopathic or secondary. A systematic approach and the use of different modalities of testing including pouch endoscopy, pathology and imaging, should lead to an appropriate diagnosis and a well-planned and effective treatment.*

## I) PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS COM COLECTOMIA NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

### COLITE ULCEROSA

#### Proctocolectomia total com anastomose ileo-anal

Nos últimos 20 anos, em doentes com colite ulcerosa (CU) grave refratária ao tratamento médico ou por displasia ou carcinoma, o "gold-standard" cirúrgico tem sido a proctocolectomia restauradora com anastomose por bolsa ileal-anal [CAIA], oferecendo aos doentes uma

imagem corporal inalterada, sem estoma e uma via anal preservada para a defecação.

A CAIA pode acarretar maior risco de morbidade em doentes com idade superior a 65 anos. Ainda assim, o procedimento é aparentemente seguro e eficaz nesta faixa etária, e continua sendo a técnica cirúrgica de escolha.<sup>1</sup> A deterioração na função da bolsa com incontinência fecal, ocorre com o avanço da idade, e isso pode ser mais pronunciado nos idosos.<sup>2,3</sup> Contudo doentes com mais de 65 anos, que foram submetidos a CAIA, parecem manter uma boa qualidade de vida.<sup>4</sup>



João Ramos de Deus  
Chefe de Serviço de Gastrenterologia

#### Ileostomia continente de Kock

A bolsa de Kock é uma alternativa à ileostomia terminal convencional após falência de CAIA e em doentes sem indicação para a mesma. Muitos cirurgiões abandonaram



de certo modo este procedimento, devido à sua elevada taxa de reintervenção, sendo o deslizamento da válvula de mamilo a causa mais comum. Atualmente no entanto a maioria das séries revela uma taxa de manutenção da bolsa de Kock de 90%, aos 10 anos.<sup>5,6</sup> A qualidade de vida com uma bolsa de Kock parece superior em relação a uma ileostomia terminal e de acordo com um estudo da Cleveland Clinic, os doentes com ileostomia terminal apresentavam duas vezes mais probabilidade de terem restrições nas suas atividades sociais, profissionais e sexuais em relação àqueles que foram submetidos a ileostomia continente de Kock.

### **Colectomia com anastomose ileo-rectal**

A relutância de muitos cirurgiões em realizar uma anastomose ileo-rectal (AIR) em doentes com colite ulcerosa, é justificado pelo bom resultado funcional a longo prazo que se segue à CAIA, comparado com o resultado funcional imprevisível após uma AIR, num recto não complacente e inflamado, bem como pelo potencial risco de cancro rectal subsequente. A AIR é um procedimento cirúrgico menos complexo com menores taxas de morbilidade e com resultados clínicos razoáveis em doentes altamente selecionados. Os doentes considerados para AIR, são aqueles que apresentam um recto relativamente poupado, com boa complacência rectal e um tónus esfíncteriano normal. Nestes doentes, os hábitos de defecação são quase os mesmos que no procedimento CAIA, embora a urgência defecatória pareça ser mais comum em séries publicadas sobre AIR [22–33%].<sup>7,8</sup> A urgência defecatória é a mais comum causa de falência AIR. A probabilidade de manutenção do funcionamento de uma AIR, varia de 74% a 84% aos 10 anos e de 46% a 69% aos 20 anos.<sup>7</sup> A vigilância do recto residual é necessária.

## **DOENÇA DE CROHN**

### **Proctocolectomia total com anastomose ileo-anal**

A maioria das séries de proctocolectomia restauradora por bolsa ileo-anal incluem alguns doentes com doença de Crohn (DC).<sup>9</sup> Uma análise retrospectiva mostra que esses doentes sofrem maior taxa de complicações, com falência da bolsa até 30%,<sup>10</sup> em comparação com 10%, nas grandes séries de colite ulcerosa, aos 10 anos.

Estudos mais recentes demonstraram que a taxa de complicações pode ser similar ao que se observa na colite ulcerosa, em pacientes selecionados, sem história de doença perianal ou do intestino delgado anterior, com resultados razoáveis a longo prazo e qualidade de vida comparável aos doentes com CAIA por colite ulcerosa. Em doentes diagnosticados com DC após uma CAIA, estes apresentam maiores taxa de complicações e de falência da bolsa do que aqueles com colite ulcerosa, com tendência a ter maior incidência de estenoses anastomóticas e incontinência, com falência da bolsa 6 vezes mais frequente, quando comparada com a colite ulcerosa. O desenvolvimento de doença de Crohn na bolsa ileal implica tratamento médico agressivo. Não há papel para a cirurgia de resgate nesse grupo de pacientes; a ileostomia disfuncionante e a excisão da bolsa com ileostomia definitiva é a única cirurgia indicada nesses doentes.

### **Anastomose ileo-rectal**

Em caso de indicação cirúrgica com atingimento cólico extenso, pode ser necessário recorrer a uma colectomia subtotal com anastomose ileo-rectal; a mesma tem sido associada a menor risco de recorrência, intervalo mais longo e livre de recidiva, quando dois ou mais segmentos do cólon estão envolvidos, em comparação com a ressecção simultânea desses segmentos do cólon separadamente.<sup>11</sup> A maioria dos pacientes tem bom funcionamento a longo prazo da anastomose ileo-rectal [> 70% após 10 anos].<sup>12,13</sup> Se o recto distal estiver envolvido, deve ser considerada a proctocolectomia.

### **Ileostomia com coto rectal na DII**

O efeito benéfico do desvio do trânsito já foi descrito em 1965. Tem sido associado à remissão clínica aguda na maioria dos pacientes com colite de Crohn refratária, embora os subsequentes estudos questionem benefícios a longo prazo. Com a disponibilidade de novas terapias médicas, o encerramento do estoma pode ser discutido após a remissão, embora a evidência de remissão mantida seja muito limitada.<sup>14</sup>

Quase um terço e mais de 70% dos pacientes diagnosticados com colite ulcerosa (CU) e doença de Crohn (DC)



respetivamente, necessitarão de cirurgia intestinal em algum momento da evolução da doença.<sup>15,16</sup> No cenário de colite refratária grave, uma colectomia subtotal com ileostomia é o procedimento de escolha. Normalmente na CU, a técnica de restauração preferida é uma proctocolectomia restauradora em combinação com uma anastomose de uma bolsa ileal com o ânus.<sup>17</sup> Quando a cirurgia da bolsa não é apropriada ou contraindicada, uma ileostomia pode ser o tratamento definitivo. Devido ao risco potencial de lesão dos nervos pélvicos e complicações sépticas pélvicas, o recto pode ser deixado “in situ”. Da mesma forma, em 25% dos pacientes com DC do cólon, uma ileostomia terminal pode ser construída com um coto rectal fechado.<sup>18</sup> No total, estima-se que entre 12,8% -36,7% de doentes com CU e DC, possam terminar com diversão rectal após colectomia subtotal.<sup>19,20</sup>

Dados sobre morbidade relacionada com a cirurgia e os resultados a longo prazo da presença de um coto rectal são principalmente derivados de pequenos estudos retrospectivos, impedindo uma estimativa confiável do risco a longo prazo de complicações malignas e não malignas. Uma meta-análise sobre malignidade do coto rectal em doença inflamatória intestinal (DII), publicada por Derikx et al, com base em 13 estudos retrospectivos, revelou uma prevalência combinada de carcinoma do coto retal de 2,1%.<sup>21</sup>

Além da displasia e do carcinoma, os doentes pós-colectomia são confrontados com “proctite de diversão”, uma condição caracterizada por desconforto e secreção rectal mucopurulenta.<sup>22</sup> Numa revisão sistemática, a prevalência desta complicação, subreportada, foi estimada em pelo menos 90% dos casos.<sup>23</sup>

Num estudo recente,<sup>24</sup> foram avaliadas as principais complicações a longo prazo da presença de um coto rectal em doentes com DII. Foi detetada uma taxa de incidência de 4,8 por 1.000 doentes/ano, de carcinoma do coto rectal. Uma história passada de neoplasia colo-rectal no cólon removido, está associada ao desenvolvimento de neoplasia do coto rectal avançada. A inflamação do coto rectal predominantemente rotulada como colite de diversão, foi identificada na grande maioria dos pacientes com seguimento endoscópico.

A proctectomia subsequente foi realizada em 25% dos pacientes, habitualmente devido à presença de complicações do coto rectal, não malignas.

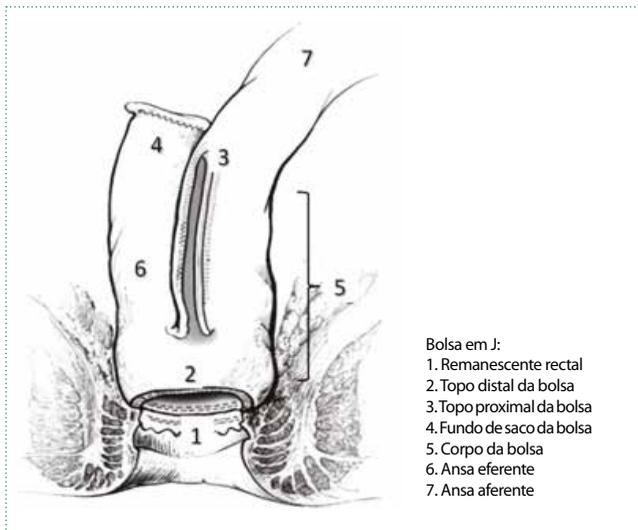
O risco de carcinoma, embora pequeno, e a as consequências de uma eventual proctectomia devem ser discutidos com o doente. Como a proctectomia implica uma operação adicional com risco de complicações urogenitais e como o desenvolvimento de carcinoma é relativamente pouco comum, a excisão de um recto desviado não deve ser realizada na maioria dos doentes de modo sistemático. Num pequeno subgrupo de pacientes (por exemplo, com história de neoplasia colo-rectal ou colite sintomática de derivação), uma proctectomia pode então ser aceitável.<sup>24</sup>

## II) BOLSITE INTRODUÇÃO

A proctocolectomia total com anastomose ileo-anal, pela criação de uma bolsa ileal reconstructiva, tem vindo a tornar-se desde 1978, após a sua descrição por Parks e Nicholls,<sup>25</sup> o procedimento cirúrgico de escolha para o tratamento da colite ulcerosa, refratária ao tratamento médico e/ou com displasia/neoplasia. Para além disso, a CAIA pode ser uma opção de tratamento para um grupo selecionado de pacientes com doença de Crohn cólica, sem doença perianal e / ou do intestino delgado.

## ANATOMIA E FUNÇÃO NORMAL DA BOLSA

Para cuidar adequadamente de doentes com CAIA, a compreensão da anatomia da bolsa ileal é importante. Um número de configurações de bolsa foram desenvolvidas e utilizadas desde que a CAIA foi introduzida pela primeira vez, incluindo bolsas com 2 (J), 3 (S) e 4 (W) ansas do intestino delgado para formar o reservatório ileal. As bolsas em J (Fig.1), têm um volume menor em comparação com as bolsas em S (305 mL vs 420 mL, respectivamente), mas requerem apenas 30 a 40 cm de íleon, em comparação com os 50 cm necessários para as bolsas em S ou em W. As complicações perioperatórias são semelhantes entre as várias configurações, embora as bolsas em S e W sejam tecnicamente mais exigentes de construir. Devido a um adicional de 2 a 3 cm de ansa mesentérica, alcançado com uma bolsa em S, esta



**FIGURA 1** Anatomia da Bolsa em J (adaptado de Zezos P., Saibil F.).

configuração deve ser considerada quando a tensão mesentérica excessiva é preocupante. Contudo, a dificuldade na evacuação e a necessidade de intubação é mais comum com a configuração em S, limitando a sua utilidade e conferindo a noção de que a configuração em J, é uma opção preferencial, devido a melhor função e facilidade de construção.<sup>26,27,28</sup>

É importante educar os doentes que a presença de uma bolsa ileal, mesmo em normal funcionamento, não é equivalente à vida com um cólon saudável. Contudo, na generalidade os doentes experimentam uma boa função da bolsa após CAIA, com uma média de 5 a 6 evacuações por dia e 1 a 2 por noite, a partir de 12 meses após a sua construção.<sup>27</sup> Os doentes podem apresentar maior número de evacuações e apresentarem fezes mais fluidas, nos primeiros 6 a 12 meses, melhorando à medida que se adaptam à CAIA. A escorrência mucosa e fecal pode também ocorrer nesta fase do pós-operatório. Neste caso, deve ser usada uma pomada de barreira para proteção da pele perianal. Felizmente, após esse período de adaptação de 12 meses, a frequência das fezes estabiliza com o tempo, com um ligeiro aumento após cerca de 20 a 30 anos.<sup>29,30,31</sup> Nos primeiros 5 anos após a CAIA, a maioria dos pacientes tem boa continência fecal diurna. Contudo, como a força do esfíncter diminui ao longo do tempo, a incontinência fecal torna-se então mais comum, afetando até cerca de 40% a 50% dos pacientes, após cerca de 20 a 30 anos.<sup>31</sup> Alterações

dietéticas como a utilização de alimentos espessantes fecais (por exemplo, compota de maçã, bananas, pão, massas, arroz), agentes de volume fecal (por exemplo, psílio ou metilcelulose) e medicamentos antidiarreicos como a loperamida, podem ser úteis em situações de polisquecia, escorrência ou incontinência.<sup>27</sup>

De um modo geral, os doentes apresentam-se bastante satisfeitos após CAIA e com boa qualidade de vida ("QoL"), no que se refere a saúde, energia, relacionamento, trabalho e atividade social. De facto, a "QoL" melhora 12 meses após a proctocolectomia restauradora e torna-se praticamente indistinguível da população geral.<sup>32,33</sup>

A CAIA é portanto capaz de permitir melhoria da "QoL", mantendo a continuidade intestinal, evitando uma ostomia, e permitindo reduzir o risco de neoplasia colo-rectal. Apesar dos benefícios desta cirurgia, existem complicações que podem ocorrer. A complicação mais comum é a bolsite que é uma inflamação idiopática, não específica, no reservatório ileal reconstruído (isto é, bolsa).

## INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A inflamação da bolsa foi descrita pela primeira vez há 30 anos.<sup>34,35</sup> Em 1986, após revisão de peças histológicas de 90 pacientes no St. Marks Hospital, em Londres, verificou-se a presença em 87% das biópsias, de algum grau de inflamação crónica, e em 30% de algum grau de inflamação aguda. De registar que apenas os doentes com alterações agudas manifestavam sintomas.<sup>35</sup>

Estudos adicionais revelaram incidências de inflamação da bolsa, variando entre 7% a 46%, dependendo da definição e duração do seguimento.<sup>36-41</sup> Num estudo de seguimento em 173 doentes, durante 78 meses, a prevalência de bolsite aumentou ao longo do tempo com taxas de incidência cumulativa de 25%, 32%, 36%, 40% e 45% aos 1, 2, 3, 4 e 5 anos, respetivamente.<sup>33</sup> Nos doentes com colangite esclerosante primária (CEP) coexistente, foi demonstrado um aumento da incidência de bolsite, até 79% de casos, 10 anos após CAIA.<sup>39</sup>

Alguns fatores de risco para bolsite foram identificados: consumo de anti-inflamatórios não-esteróides (AINE's); presença de certos anticorpos séricos: nomeadamente p-ANCA.<sup>42</sup> ASCA e anti-CBir1 também



mostraram ser preditivos de complicações da bolsa ileo-anal - ambos os anticorpos foram associados significativamente ao desenvolvimento de fístulas, doença de Crohn da bolsa, e ao aumento da necessidade de cirurgia da bolsa.<sup>43</sup>

## ETIOPATOGENIA

Na maioria dos pacientes com bolsite, a etiologia e patogenia não são claras e a doença é identificada como bolsite idiopática. Existem múltiplas teorias que incluem a disbiose, a presença de sobrepopulação bacteriana, deficiências nutricionais ou efeitos tóxicos, e até mesmo a presença de um novo tipo de doença inflamatória intestinal.<sup>44</sup>

Dado que os episódios de bolsite respondem favoravelmente a antibióticos (AB) e/ou probióticos, as teorias que envolvem a disbiose bacteriana têm particular relevância. Além disso, a evidência de que a bolsite ocorre com maior frequência em pacientes submetidos a CAIA por CU ao contrário da polipose adenomatosa familiar (PAF), e que a bolsite se desenvolve somente após o encerramento da ileostomia com a reposição do fluxo fecal, acredita-se que existam anomalias imunes genéticas ou sistêmicas, que no seu conjunto predisponham à emergência de uma resposta imune anormal à disbiose.<sup>45</sup>

Ambos os sistemas imunológico adaptativo e inato foram estudados na bolsite. O sistema imune inato pode ser alterado devido ao aumento da carga microbiana, causando alteração das glicoproteínas, expressão desregulada dos receptores toll-like e expressão de peptídeos antimicrobianos em células de Paneth.<sup>46</sup> O sistema imunológico adaptativo também é alterado, uma vez que os pacientes com bolsite apresentam aumento de células plasmáticas e citocinas pró-inflamatórias.<sup>46</sup>

A bolsite provou ser uma condição para a qual nenhuma etiologia exata foi identificada. Semelhante às doenças inflamatórias intestinais, CU e DC, a causa de bolsite é provavelmente multifatorial. Os principais fatores contribuintes para o desenvolvimento de bolsite incluem portanto a disbiose bacteriana e a alteração da imunidade do hospedeiro; portanto, o tratamento clínico desta doença concentra-se na tentativa de corrigir essas distorções.<sup>41</sup>

## DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

A bolsite é uma complicação comum em doentes com CAIA, mas o termo é inespecífico, e engloba uma variedade de etiologias e diferentes patogenias. Curiosamente, enquanto a bolsite pode ocorrer em até 50% dos pacientes com CU, raramente é observada em pacientes com PAF.<sup>38,40</sup>

Os sintomas da bolsite são inespecíficos,<sup>47</sup> podendo incluir polisquécia, urgência defecatória, tenesmo, incontinência, escorrência noturna, rectorragias, cólicas abdominais e desconforto pélvico. Manifestações extraintestinais, envolvendo articulações, olhos, pele e fígado e sintomas sistêmicos como febre, podem também coexistir.<sup>48</sup>

O diagnóstico de bolsite é baseado na presença de sintomas e evidência endoscópica e histológica de inflamação da bolsa ileal.

A bolsite pode ser classificada de 3 diferentes modos,<sup>49</sup> de acordo com:

- I) Evolução clínica - de acordo com a duração dos sintomas: aguda (<4 semanas) ou crônica (≥4 semanas) e de acordo com a sua frequência: auto-limitada (<3 episódios ano) ou recidivante (≥3 episódios ano; recidiva ≤1 mês após suspensão antibiótica).
- II) Resposta a antibióticos -respondedora, com resposta a 2 semanas de antibioterapia, dependente, necessitando de antibioterapia prolongada ou refratária, sem resposta a antibióticos.
- III) De acordo com a etiologia, podemos identificar dois grupos de bolsite - idiopático e secundário. Na bolsite idiopática, a etiologia e a patogenia são desconhecidas, enquanto na bolsite secundária, há uma associação com uma causa específica ou fator patogénico.<sup>50</sup> A bolsite secundária ocorre em até 30% dos casos e pode ser de natureza mecânica (isquemia, estenose, fistulização), por infecção secundária (Cl. Difficile; CMV), isquémica, induzida por AINE's, de natureza auto-imune, incluindo CEP, doença celíaca, doença IgG-4 ou devido a doença de Crohn.<sup>51</sup>

Por vezes, a "cuffitis" ou o síndrome de bolsa irritável são diagnosticados erradamente como bolsite.

É importante enfatizar que aproximadamente 20%-30% dos pacientes com bolsite crônica refratária a antibióticos



são classificados erradamente, e na verdade têm uma bolsite secundária, sendo a abordagem destas situações diferente de acordo com a causa secundária detectada.

## **BOLSITE SECUNDÁRIA**

### **Bolsite por Clostridium difficile**

A infecção por Clostridium difficile (C. difficile) (ICD) é uma causa comum de diarreia em pacientes hospitalizados, incluindo os que padecem de DII. É também uma causa de diarreia associada a antibióticos em geral na população, com incidência crescente. A ICD pode também afetar doentes com DII após cirurgia, quer em ileostomizados, quer em doentes com CAIA, nos quais o ICD pode variar de colonização assintomática simples, à bolsite crónica refratária a antibióticos (BCRA).<sup>52,53</sup> A ICD fulminante associada a bolsite foi também descrita.<sup>54</sup>

A abordagem desta situação deverá refletir práticas padrão para o tratamento desta infecção, embora as recentes recomendações apontem para a utilização da vancomicina como agente de primeira linha.

### **Bolsite infecciosa**

Num estudo recente, diferentes patógenos bacterianos diferentes de C.difficile foram identificados em alguns pacientes com bolsite crónica refratária.<sup>55</sup> Amostras fecais foram analisadas e as culturas revelaram a presença de Escherichia coli, Klebsiella, coliformes não classificáveis, Pseudomonas e Morganella isoladamente ou em combinação. O tratamento foi baseado nos resultados de sensibilidade aos antibióticos; uma resposta clínica e remissão foi alcançada em 80% dos casos. Este estudo mostrou que a cultura fecal, o teste de sensibilidade a antibióticos e o tratamento antibiótico direcionado pode ser benéfico em alguns pacientes com bolsite, sendo importante notificar o laboratório para executar sensibilidades em todos os organismos predominantes e descartar culturas do que pareçam ser comensais.

### **Bolsite por CMV**

A infecção por CMV em pacientes com CAIA pode causar bolsite com apresentação clínica semelhante à forma idiopática, com a única diferença de que os

doentes com bolsite associada ao CMV, muitas vezes têm febre em comparação com aqueles com bolsite idiopática.<sup>56</sup> O tratamento é específico para o agente envolvido.

### **Bolsite isquémica**

A isquemia da bolsa pode também ser uma causa de bolsite. Caracteristicamente, a bolsite isquémica é mais frequentemente detetada no ramo eferente da bolsa.<sup>57</sup> Fatores relacionados com a reconstrução cirúrgica da bolsa têm sido implicados, incluindo a dissecação de vasos que alimentam o íleon distal durante a colectomia ou a tensão do mesentério e / ou dos vasos que irrigam o íleon distal durante a construção da bolsa ileo-anal. No entanto, além dos fatores mecânicos, a doença subjacente também pode desempenhar papel importante, uma vez que a bolsite isquémica é mais comum em doentes com CU do que naqueles com PAF.<sup>58</sup> A maioria destes pacientes apresentam sintomas mínimos e não requerem grande abordagem.

### **Bolsite induzida por AINEs**

É bem conhecido que o uso de AINE's pode induzir lesão da mucosa no trato gastrointestinal podendo exacerbar a atividade da doença em pacientes com DII. Não surpreendentemente, num subgrupo de pacientes com CAIA, os AINE's podem causar erosões na mucosa da bolsa, resultando em bolsite por si mesma ou a exacerbação de uma bolsite idiopática. O uso de AINE's deve ser sempre contraindicado em doentes com bolsite crónica refratária a antibióticos.<sup>59</sup> A eliminação da toma de AINE's deve resultar na sua resolução.

### **Bolsite auto-imune**

Num subgrupo de doentes com bolsite crónica refratária a antibióticos, existe evidência emergente que implicam mecanismos imunes como um fator desencadeante.

Nestes doentes a bolsite tem determinadas características particulares, incluindo: ausência de resposta convencional a antibióticos; presença de manifestações extra-intestinais tais como manifestações reumáticas; doenças auto-imunes concomitantes tais como asma, psoríase, diabetes tipo I, artrite reumatóide, doenças



auto-ímmunes da tiróide, psoríase, lúpus eritematoso sistémico; presença de auto-anticorpos séricos (p-ANCA; anti-microsoma); e capacidade de resposta a terapêuticas imunossupressoras (corticóides,tiopurinas,biológicos).<sup>48</sup>

A bolsite auto-ímmune inclui aquelas associadas ao CEP e à presença de IgG4. A CEP tem sido descrita como factor de risco acrescido para o desenvolvimento de bolsite em pacientes com UC com CAIA, predispondo à bolsite crónica resistente a antibióticos. A bolsite associada à IgG4 representa outro subgrupo de bolsite auto-ímmune que também predispõe a uma bolsite crónica resistente a antibióticos, mais severa; é caracterizada por níveis séricos elevados de IgG4 e / ou infiltração da mucosa por células plasmáticas com expressão IgG4.<sup>48</sup> A eficácia dos 5-ASAs tópicos, é pertinente pelo que devem ser considerados como o próximo passo de abordagem terapêutica, no caso de não haver resposta a um curso de antibióticos. Estudos de pequena dimensão sugerem o benefício de corticosteróides sistémicos e budesonida oral e em enemas, para o tratamento deste tipo de bolsite.<sup>60-63</sup>

### **Doença de Crohn da bolsa**

Ao contrário da CU, um diagnóstico pré-operatório de DC é geralmente considerado uma contra-indicação para CAIA, devido ao aumento do risco de complicações, incluindo a disfunção da bolsa, a formação de fístulas e estenoses e a necessidade subsequente de excisão da bolsa.<sup>64</sup> No entanto, uma CAIA pode ser oferecida a um grupo selecionado de doentes altamente motivados com colite de Crohn isolada, sem evidência de envolvimento do intestino delgado ou perianal/rectal. As taxas de retenção da bolsa ileal aos 10 anos, nesta coorte de seleção atingem 71% e permitem obter resultados funcionais favoráveis.<sup>65</sup>

A doença de Crohn pode também ser diagnosticada inadvertidamente em peças de colectomia em doentes com diagnóstico pré-operatório de colite ulcerosa ou colite não-classificada.<sup>66</sup>

No entanto, a maioria dos pacientes com CD da bolsa são aqueles que desenvolvem CD de novo no pós-operatório, e que se pode manifestar meses a anos após a

CAIA.<sup>67</sup> No total, o valor cumulativo da frequência de CD da bolsa varia de 2,7% a 13%.<sup>66,67</sup>

Embora a bolsa ileal, o neoíleon terminal pré-bolsa e o remanescente rectal sejam as zonas mais afetadas, qualquer parte do trato gastrointestinal pode estar envolvida. A DC da bolsa pode apresentar os fenótipos inflamatório, fibrostenótico ou fistulizante.<sup>37,38</sup> Os sintomas apresentados são inespecíficos e sobrepõem-se a outras perturbações inflamatórias da bolsa. O tempo para o início dos sintomas de doença são cruciais para distinguir a DC da bolsa de novo versus uma complicação pós-operatória, com a DC a ocorrer tipicamente mais de 6 a 12 meses após a conclusão da CAIA.<sup>65</sup> A endoscopia é tipicamente o primeiro passo no diagnóstico, sendo características endoscópicas sugestivas de CD da bolsa, erosões e ulcerações da mucosa, fístulas, e estenoses envolvendo o ramo aferente ou outras partes do intestino delgado na ausência de toma de AINE's. Apesar de utilidade limitada no diagnóstico, devem ser obtidas biópsias para histologia, sendo apenas a presença de granulomas específico para DC da bolsa, mas presente em apenas 10% -12% dos casos. A avaliação imagiológica com enterografia por TAC ou RMN e a RMN pélvica, são úteis para determinar se há evidência de doença proximal do intestino delgado e para delinear a sua extensão, gravidade e anatomia das complicações extraluminais da DC.<sup>66,67</sup>

Existem poucos dados sobre o tratamento do DC da bolsa, que pode consistir em medicamentos, endoscopia (por exemplo, dilatação de estenoses por balão) e cirurgia (por exemplo, estenoplastia ou excisão da bolsa).<sup>67</sup> Em geral, a terapia farmacológica é semelhante à da bolsite crónica e consiste em antibióticos, 5-ASAs, corticosteróides, imunomoduladores e biológicos.<sup>68</sup> Uma revisão sistemática recente sugere que os agentes do factor de necrose tumoral (anti-TNF) são mais eficazes na indução de remissão em pacientes com DC da bolsa (64%) comparada com a bolsite refratária (10%), destacando a importância de distinguir entre estas duas entidades.<sup>70</sup> A excisão da bolsa é reservada para aqueles que desenvolvem sintomas refratários, apesar dos esforços máximos de tratamento; na verdade, a DC da bolsa é uma das principais causas de falha da mesma.<sup>67</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### “Cuffitis”:

A “Cuffitis” refere-se à inflamação do remanescente residual rectal, na área entre a anastomose e a linha pectínea. A “Cuffitis” é particularmente comum na CAIA efetuada com anastomose mecânica, sem mucosectomia. Com esta técnica cerca de 1-2 cm do epitélio colunar rectal permanece “in situ”, deste modo aumentando o risco de “cuffitis” e exigindo vigilância para displasia. Os sintomas de “cuffitis” podem ser muito semelhantes aos da bolsite, para além da presença de perdas sanguíneas, mais frequentes nesta entidade. Exige evidência endoscópica de inflamação da mucosa rectal residual, podendo a mesma coexistir com bolsite.<sup>71-73</sup> A maioria dos casos responde à terapêutica tópica com messalazina e corticosteróides.<sup>74</sup> Em caso de “cuffitis” refractária, uma mucosectomia transanal com avanço da bolsa deve ser considerada.<sup>75</sup>

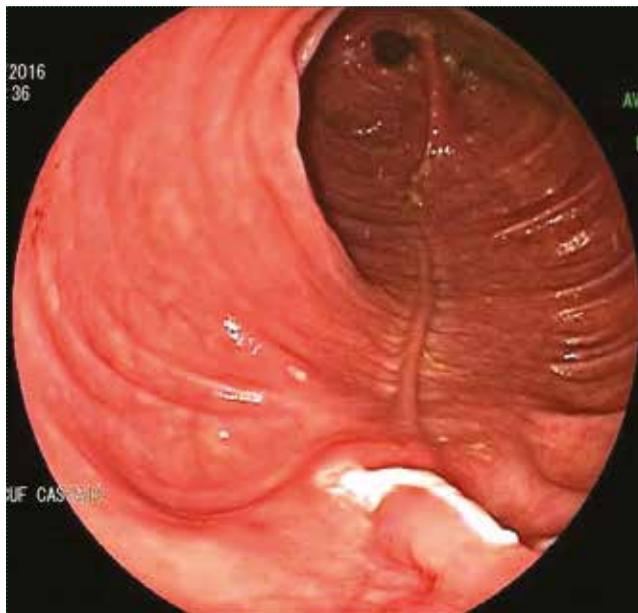
### Síndrome da bolsa irritável

O síndrome de bolsa irritável é um distúrbio funcional de causa obscura em doentes com CAIA. Os doentes apresentam sintomas de bolsite sem evidência endoscópica ou histológica de inflamação da bolsa. É sobretudo um diagnóstico de exclusão. Utilizando uma abordagem compreendendo uma modificação dietética, fibra, antidiarreicos, anticolinérgicos, e antidepressivos foi possível evidenciar uma melhoria sintomática em 46% dos doentes observados.<sup>76</sup>

### Complicações cirúrgicas da bolsa

Um número de complicações pós-cirúrgicas precoces e tardias pode ocorrer após CAIA, levando à disfunção da bolsa e morbidade. Algumas das complicações mais comuns incluem deiscências ao nível da anastomose, abscessos, fístulas, estenoses, obstrução intestinal do delgado, volvo, síndrome de ansa eferente/aferente e prolapso da bolsa. Algumas complicações pós-cirúrgicas, incluindo estenoses, fístulas e abscessos, podem também ser observados em situações inflamatórias da bolsa ileal, especialmente a DC da bolsa.

A distinção entre complicações pós-cirúrgicas e a DC da bolsa pode ser desafiante, sendo importante, pois o tratamento difere dependendo da etiologia subjacente.



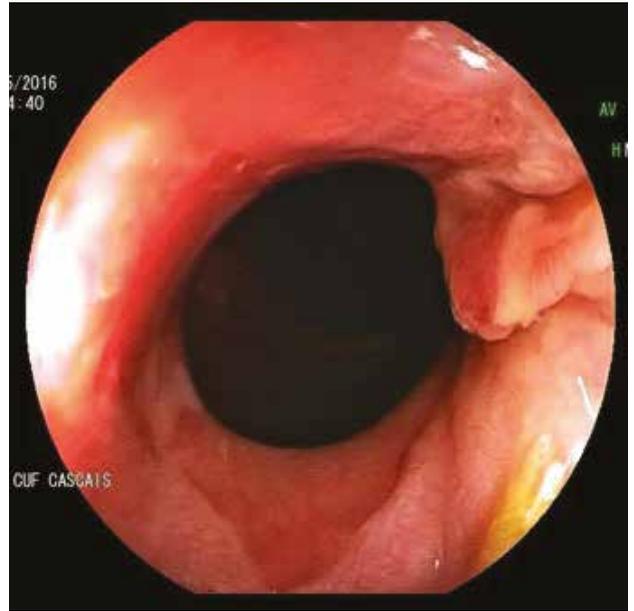
**FIGURA 2** Bolsa normal

A grande maioria de fístulas pós-cirúrgicas ocorrem no período imediato pós-CAIA ou nos primeiros 3 meses após a reversão da ileostomia, quando a bolsa começa a entrar em funcionamento. A presença de fístulas que se desenvolvem a mais de 6-12 meses após a CAIA, na ausência de uma deiscência ou abscesso pós-operatório sugere a presença de DC da bolsa.

A localização anatómica também auxilia no diagnóstico. A presença de fístula ou estenose ao nível da anastomose, sugere um quadro de complicação pós-operatória, enquanto que as fístulas emergentes das criptas do canal anal ou estenose do íleon pré-bolsa sugere DC da bolsa.<sup>67</sup>

## DIAGNÓSTICO

A bolsite representa um amplo espectro de perturbações inflamatórias e não inflamatórias da bolsa ileal, com diferentes mecanismos patogénicos, apresentação clínica, evolução, prognóstico e tratamento. Os sintomas da bolsite são inespecíficos. Como é frequentemente o caso na DII, a gravidade dos sintomas não se correlaciona necessariamente com a gravidade dos achados endoscópicos e / ou histológicos. Geralmente é aceite que o diagnóstico e diagnóstico diferencial de bolsite deve basear-se numa combinação de achados clínicos, endoscópicos e histológicos.<sup>5</sup> Dois sistemas de pontua-



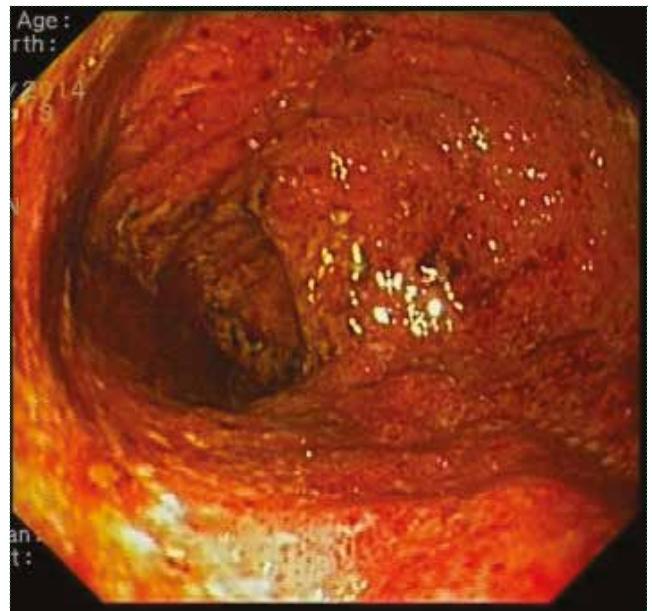
**FIGURA 3 E 4** Transição ano-rectal e remanescente rectal

ção foram desenvolvidos para diagnosticar a bolsite e avaliar a gravidade da doença, o índice de actividade de doença de bolsite<sup>77</sup> e o score de actividade de bolsite (PAS),<sup>78</sup> sendo habitualmente usados em testes clínicos.

Por outro lado, na prática clínica, a endoscopia é a ferramenta mais precisa e valiosa para diagnosticar a presença, descrever os seus aspectos e avaliar a gravidade da inflamação na bolsa ileal.

A endoscopia da bolsa ileal orienta a evolução diagnóstica e finalmente, o seu tratamento (Fig.2-8). Durante a endoscopia da bolsa ileal é importante identificar e avaliar cuidadosamente a bolsa de saída, o corpo da bolsa, a ansa eferente, a ponta da bolsa (na bolsa J), a entrada da bolsa, a ansa aferente, as linhas de sutura e a zona transicional anal e o remanescente rectal.<sup>79</sup> A presença de edema, granulosidade, eritema, friabilidade, sangramento espontâneo, erosões e ulcerações devem ser registadas.<sup>80</sup> Além disso, deve ainda ser registado a presença de ileíte da ansa aferente, “cuffitis” ou polipos inflamatórios. Embora seja expectável uma mucosa totalmente normal numa bolsa ileal, algum edema e eritema ligeiros e focais, são considerados aceitáveis numa bolsa “normal”.<sup>81</sup>

Uma mucosa aparentemente normal num doente sintomático deve levantar a suspeita de síndrome de



**FIGURA 5** Bolsite aguda

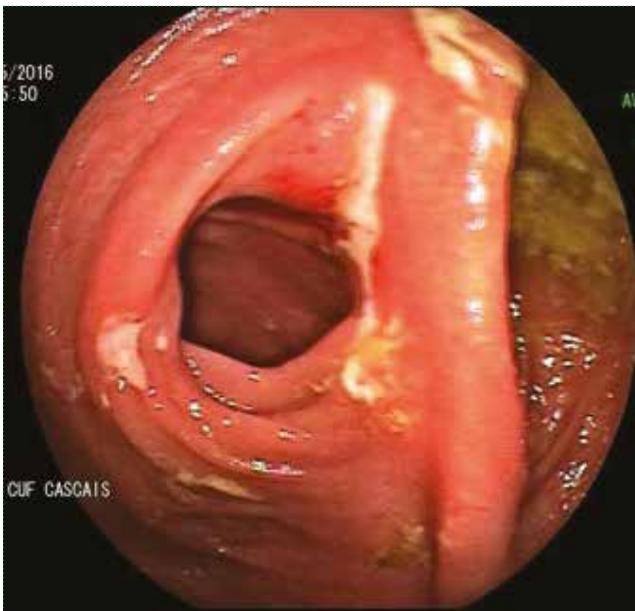
bolsa irritável. Na bolsite activa, um amplo espectro de achados ocorre, sendo o mais típico o de uma mucosa com aspecto semelhante ao da CU ativa.

Doentes com bolsite por ICD muitas vezes não possuem características endoscópicas típicas, nomeadamente a presença de pseudomembranas.<sup>82</sup>

A bolsite imunomediada, incluindo as formas associadas à CEP e à IgG4, frequentemente induzem uma



**FIGURA 6 E 7** Bolsite crónica



**FIGURA 8** Ileíte pré-bolsa

inflamação difusa no corpo da bolsa juntamente com um longo segmento de inflamação na ansa aferente.<sup>83</sup>

A bolsite isquémica é caracterizada por uma assimetria na distribuição da inflamação no corpo da bolsa. A bolsite está presente apenas na ansa eferente, poupando a ansa aferente da bolsa, com uma demarcação de partes inflamadas e não inflamadas ao nível do corpo da bolsa.<sup>57</sup>

Nos doentes com DC da bolsa pode ser detectada inflamação segmentar do corpo da bolsa e / ou da ansa aferente;<sup>84</sup> estenose na entrada / saída da bolsa ou na ansa aferente; e a presença de 1 ou mais fístulas (perianal, bolso-vaginal ou bolso-vesical).<sup>85</sup>

Na presença de ileíte da ansa aferente, é preciso considerar as seguintes possibilidades: ileíte induzida por AINE's, ileíte por DC e ileíte imunomediada; esta última é de distribuição contínua, enquanto as lesões por AINEs ou a ileíte por CD apresentam habitualmente distribuição irregular / segmentar e frequentemente atingem o neo-íleon distal (mais de 10 cm além da entrada da bolsa). Na endoscopia, a "cuffitis" é caracterizada pela inflamação localizada apenas no remanescente rectal, enquanto a bolsa deve ser normal ou quase normal, com inflamação mínima.<sup>86</sup>

A histologia, os exames de imagem abdominal e pélvica, de fezes (directos e culturais), e a serologia podem também contribuir para o diagnóstico diferencial, especialmente no caso de bolsite crónica refratária a antibióticos. Causas infecciosas podem ser excluídas com exame cultural de fezes e pesquisa de toxina de *Clostridium difficile*; o teste de sensibilidade antibiótica nas fezes, particularmente na bolsite crónica refractária aos antibióticos, pode ajudar a identificar os fármacos potencialmente eficazes. O painel de serologia deve incluir p-ANCA, ASCA, anti-microsoma, anti-tTG e níveis séricos de IgG4.



A histologia pode ajudar caracterizando a inflamação como aguda ou crónica, e fornecendo informações úteis para o diagnóstico diferencial. No entanto, é importante reconhecer que existe um padrão “fisiológico” de inflamação da mucosa da bolsa ileal, que representa uma resposta adaptativa da mucosa ileal à reconstrução e ao conseqüente meio de estase fecal. As características histológicas da bolsa “normal” incluem atrofia das vilosidades e hiperplasia das células das criptas, com infiltração inflamatória crónica por neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, plasmócitos e histiócitos, e metaplasia cólica da mucosa, com aumento de células de Paneth e caliciformes. A verdadeira bolsite caracteriza-se por aumento da atrofia vilositária, infiltrado inflamatório agudo e/ou crónico, abscessos de cripta e ulceração.<sup>87</sup>

Certas características histológicas específicas podem ajudar no diagnóstico diferencial. A presença de granulomas é tipicamente indicativo de DC, enquanto os corpos de inclusão fornecem evidência de infecção por CMV, que deve ser confirmada por imunohistoquímica.<sup>88</sup> A metaplasia pilórica é um sinal de inflamação da mucosa que pode ser associada com bolsite crónica refratária a antibióticos ou bolsite por DC.<sup>89,90</sup> Aumento da apoptose das criptas e a infiltração da lâmina própria por plasmócitos IgG4 (+) são observados na bolsite imunomediada.<sup>91,92</sup> Na bolsite isquémica pode ser detetada a presença de pigmentos de hemossiderina extracelular, embora as características histológicas clássicas de enterite isquémica nem sempre estão presentes.

A Imagiologia abdominal e pélvica são ferramentas valiosas para o diagnóstico e diagnóstico diferencial das perturbações da bolsa ileal, particularmente quando DC é a causa.<sup>93</sup>

### PROFILAXIA PRIMÁRIA DA BOLSITE

Devido ao facto da bolsite ser a complicação mais comum após a CAIA, vários estudos investigaram a eficácia da profilaxia primária.

Um estudo randomizado de 40 doentes consecutivos que foram submetidos a CAIA, receberam terapêutica probiótica com VSL # 3 ou placebo durante 12 meses após o encerramento da ileostomia.<sup>94</sup> O VSL # 3 permitiu reduzir a incidência de bolsite aguda - 10% de doentes sob VSL # 3 (2/20) desenvolveram bolsite, contra 40%

do grupo placebo (8/20). Além disso, os pacientes que receberam o VSL # 3 apresentaram melhoria significativa nos scores de qualidade de vida.

Outro estudo analisou um diferente probiótico, *Lactobacillus rhamnosus* GG na profilaxia de bolsite.<sup>95</sup> Foram incluídos 117 doentes; aos 39 doentes que foram submetidos a cirurgia em data posterior foram administrados diariamente *Lactobacillus rhamnosus* GG, sendo comparados com os 78 pacientes iniciais a quem não foram administrados probióticos. A bolsite foi menos frequente no grupo *Lactobacillus* GG, com um risco cumulativo de bolsite de 7% vs 29% em 3 anos. Destes estudos, parece que determinados probióticos específicos, como o VSL # 3 e o *Lactobacillus rhamnosus* GG podem ser eficazes na redução da incidência de bolsite.

### TRATAMENTO DA BOLSITE AGUDA

As recomendações no tratamento da bolsite aguda são em grande parte baseadas em pequenos ensaios e na experiência clínica.

#### Antibióticos Sistémicos

Os antibióticos testados em doentes com sintomas de bolsite foram relatados como eficazes em até 78% dos doentes.<sup>96</sup> O primeiro ensaio randomizado de antibio-terapia na bolsite aguda, com metronidazol vs placebo foi realizado por Madden, et al em 11 doentes.<sup>97</sup> O metronidazol foi considerado terapêutica de primeira linha por muitos anos, como eficaz e de baixo custo.<sup>38,96,98</sup> No entanto, o metronidazol pode ser de difícil tolerância nalguns doentes e tem alguns efeitos adversos como náuseas, disgeusia e neuropatia periférica.

Por estes motivos foram investigadas alternativas de antibióticos, similarmente eficazes. No segundo ensaio randomizado realizado na bolsite, foi testada a ciprofloxacina.<sup>98</sup> Este estudo comparou 1000 mg/dia de ciprofloxacina com 20 mg/kg/dia de metronidazol em 16 doentes durante 2 semanas. Ambos os antibióticos permitiram melhorar os sintomas clínicos e o PDAI; no entanto, a ciprofloxacina permitiu obter melhor resposta clínica e com menor incidência de efeitos adversos.

O outro estudo controlado randomizado, que foi realizado até à data para o tratamento de bolsite aguda avaliou a rifaximina, na dose de 1200 mg/dia versus placebo,



durante 28 dias.<sup>99</sup> Os doentes que receberam rifaximina tiveram alguma melhoria clínica ; não havendo contudo diferença significativa, quando comparado com o grupo placebo.

Tendo em conta todos os dados e experiência, para um doente com bolsite aguda, os antibióticos (especificamente o metronidazol e a ciprofloxacina durante 2 a 4 semanas) devem ser o tratamento de primeira linha.<sup>41,100</sup>

### **Terapêutica não baseada em antibióticos**

A budesonida oral foi estudada em 18 doentes, que também apresentavam CEP e bolsite aguda ou crónica. Nos doentes com bolsite aguda (6/18, 33%), todos entraram em remissão com budesonida oral (9 mg/dia 3 meses, seguidos de 3-6 mg/dia, em manutenção).<sup>101</sup> A utilização de enemas com budesonida foi também avaliada num estudo duplamente cego e controlado.<sup>102</sup> Vinte e seis pacientes receberam metronidazol (1000 mg/dia diariamente) ou enemas de budesonida (2 mg/100 ml noite), durante 6 semanas; embora houvesse melhoria semelhante sob o ponto de vista endoscópico e histológico no PDAI, a mesma não foi significativa entre os 2 grupos.

Os probióticos são considerados eficazes na profilaxia da bolsite e uma dose acrescida de probiótico pode ser uma opção de tratamento.<sup>103</sup>

A terapêutica com 5-aminossalicilatos (5-ASA) também foi também utilizada na bolsite aguda, embora não existam estudos randomizados.

O uso da sulfassalazina (3000 mg/dia, durante 2 meses), foi investigada em 11 doentes; 73% dos doentes tiveram melhoria clínica com base no PDAI, e 63% estavam em remissão baseada no PDAI, no final do estudo.<sup>104</sup>

Noutro pequeno estudo de 29 doentes, o uso tópico de 5-ASA foi administrado a doentes com bolsite, e todos tiveram melhoria endoscópica aos 20-30 dias.<sup>105</sup>

Torna-se difícil tirar conclusões sobre a eficácia global da terapia com 5-ASA e outro tipo de tratamentos não antibióticos na bolsite aguda, baseada nestes pequenos ensaios; podem contudo, ser utilizados em doentes que são incapazes de tolerar antibióticos.

Após um período de 2 a 4 semanas de tratamento antibiótico na bolsite aguda, a grande maioria dos doentes obtém resposta. Contudo 5% a 19% dos doentes desenvolverão uma forma de bolsite crónica, incluindo as de

tipo antibiótico-dependente ou antibiótico-resistente.<sup>41,106</sup>

É de notar que os doentes que revelam sintomas de bolsite logo após a reconstrução da bolsa ileal e não respondem à antibioterapia, devem ser imediatamente ser colocados sob suspeita de complicações associadas à cirurgia, tal como deiscências ao nível da anastomose ileo-anal.<sup>41</sup>

Nos doentes diagnosticados com bolsite aguda, com base em dados objetivos, mas que não respondem a um tratamento antibiótico ou que respondam, mas apresentem recidiva dos sintomas, é importante avaliar a presença de causas secundárias de bolsite.

### **TRATAMENTO DA BOLSITE RECIDIVANTE**

Após exclusão de causas secundárias de bolsite, o tratamento dum episódio recorrente de bolsite deve primeiramente ser orientado para um novo ciclo de antibiótico ou um ciclo de terapêutica antibiótica combinada. Numa revisão sistemática, o odd ratio(OR) para indução de resposta na bolsite crónica com metronidazol em relação ao placebo foi de 12,34 (IC 95%, 2,34–64,95).<sup>107</sup>

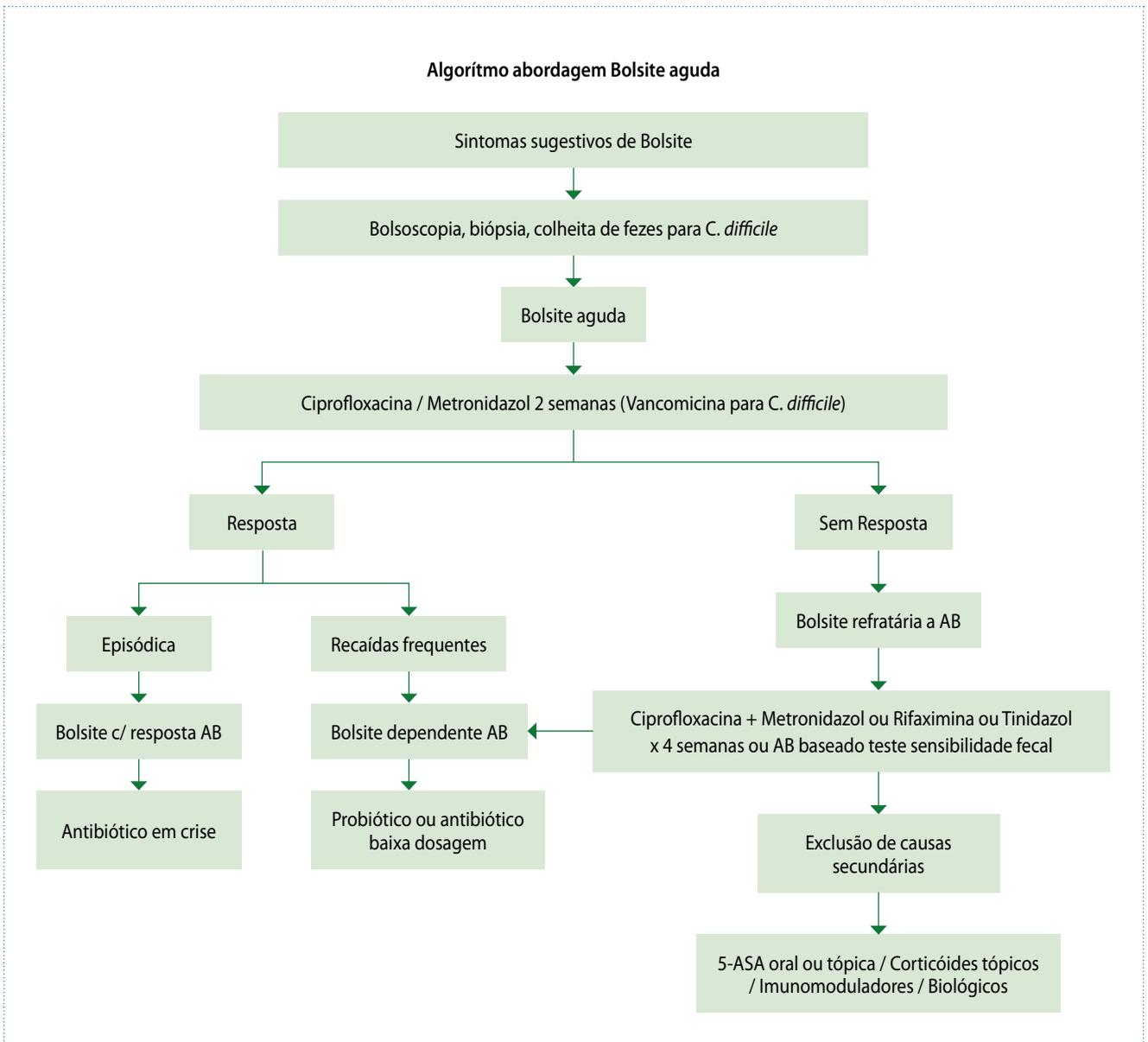
A terapêutica combinada demonstrou ser eficaz, com múltiplas combinações diferentes de antibióticos.<sup>106,108-110</sup>

Outros tratamentos para a bolsite recidivante, incluindo a terapêutica com enemas de carbómero de bismuto ou glutamina em supositórios não se revelaram eficazes.<sup>107,111,112</sup>

### **TRATAMENTO DA BOLSITE CRÓNICA ANTIBIÓTICO-DEPENDENTE**

Os doentes que continuam a ter recidivas de bolsite, apesar de cursos de antibióticos com resposta, pelo menos 3 vezes por ano, são considerados com tendo bolsite crónica antibiótico-dependente. Estes doentes requerem frequentemente cursos terapêuticos repetidos de antibióticos, devendo ser colocados em terapêutica de manutenção, com medicamentos que tenham um bom perfil de segurança.

A rifaximina tem baixa absorção sistémica e uma baixa taxa de efeitos colaterais. Num estudo aberto de 51 doentes sob rifaximina (200 mg / dia), após 2 semanas de antibioterapia convencional, 65%(33) permaneceram em remissão durante 3 meses, e desses 58%(19), permaneceram em remissão até 12 meses.<sup>113</sup>



**FIGURA 9** Algoritmo abordagem Bolsite aguda

Outros estudos concentraram-se em várias preparações de probióticos como terapêutica de manutenção e profilaxia secundária. O VSL # 3 tem demonstrado ser eficaz. Um ensaio clínico randomizado de VSL # 3 vs placebo, evidenciou que o VSL # 3 foi capaz de prevenir a recidiva durante um período de 9 meses (15% VSL # 3 tiveram recidiva vs 100% placebo).<sup>114</sup> Noutro estudo controlado de VSL # 3 com placebo num período de 12 meses, o VSL # 3 foi capaz de manter a remissão em 85% dos pacientes em comparação com 6% do grupo placebo.<sup>115</sup> Numa revisão sistemática, o odds ratio de manutenção de

remissão em bolsite crónica para VSL # 3 em comparação com placebo foi de 15,33.<sup>107</sup> No caso de outros probióticos, os resultados foram mistos (Lactobacillus rhamnosus GG; Cultura (lactobacillus acidophilus e bifidobacterium lactis)).<sup>116</sup> Numa meta-análise publicada em 2008, analisando 5 ensaios clínicos randomizados sobre o uso de probióticos para manutenção ou profilaxia secundária de bolsite com VSL # 3 (62,5%) e Lactobacillus rhamnosus GG (37,5%) verificou-se um odds ratio global de 0,03 na redução de surtos de bolsite recorrente.<sup>117</sup>

A pequena percentagem de doentes que desenvol-



vem formas mais complicadas de bolsite, com doença crónica ou recidivante podem assumir formas de difícil tratamento. Nestes casos são necessários cursos repetidos de antibioterapia seguidos de probióticos e deve ser considerada a administração de rifaximina ou probióticos como terapêutica de manutenção. No caso dos doentes que não respondam a estas medidas são então considerados como tendo uma forma mais resistente de bolsite crónica, refractária aos antibióticos.<sup>41</sup>

### TRATAMENTO BOLSITE CRÓNICA REFRACTÁRIA AOS ANTIBIÓTICOS

Os doentes que continuam a manter sintomas e sinais objetivos de inflamação da bolsa apesar dos repetidos cursos de antibióticos, probióticos e terapêutica de manutenção são classificados como tendo bolsite crónica refratária aos antibióticos (BCRA). Esta entidade tem provado ser de difícil gestão, e não existem estudos randomizados e controlados que permitam orientar o seu tratamento. Novamente é importante avaliar estes doentes para causas secundárias de bolsite, e no caso de nenhuma ser detectada, deve então o tratamento derivar para tratamentos imunossuppressores. O tratamento com budesonida foi tentado em múltiplos pequenos estudos com taxas de remissão de 60% a 75%.<sup>61,118</sup> Outro esteróide, o dipropionato de beclometasona, foi testado num estudo aberto de 10 doentes com remissão em 80% dos doentes.<sup>62</sup> Considera-se razoável tentar a terapêutica com budesonida durante pelo menos 8 semanas em pacientes com bolsite com base nesses estudos.<sup>27,41</sup>

A imunossupressão com imunomoduladores como a azatioprina ou a 6-mercaptopurina, também tem sido usada por alguns grupos, embora existam poucos dados sobre o uso deste tipo de terapia imunomoduladora na bolsite.

A terapia de resgate biológico também tem sido usada em doentes que não responderam aos tratamentos convencionais, e dados retrospectivos têm sido reportados quer para o infliximab (IFX), quer para o adalimumab (ADA). Numa revisão retrospectiva de 28 doentes com CU / CAIA, que receberam tratamento com IFX, por bolsite ou fístula em bolsa ileal, 88% evidenciaram uma resposta clínica à 10ª semana. Numa média de seguimento de 20 meses (7 a 36 meses), 56% dos pacientes obtiveram resposta

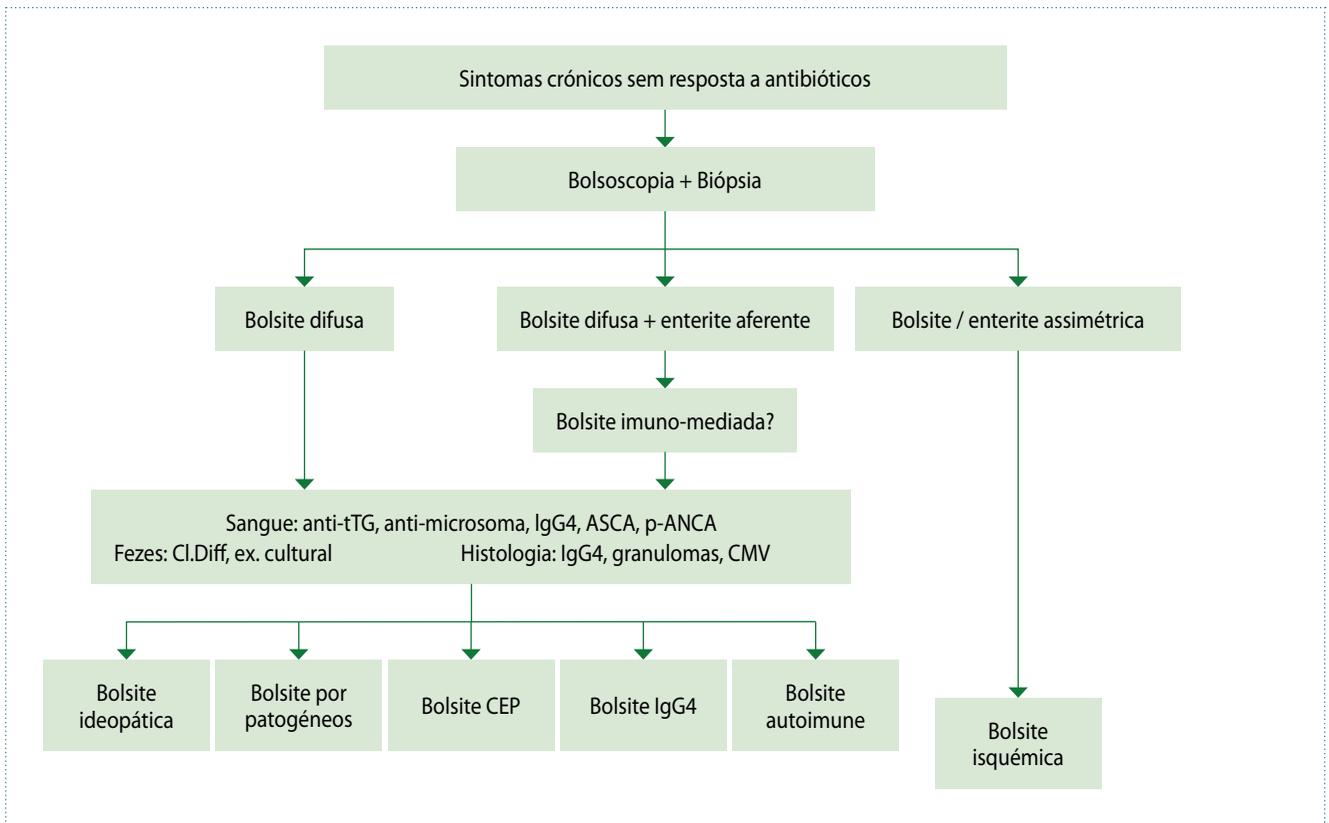
clínica.<sup>119</sup> Noutra análise de 33 pacientes tratados com IFX, em 13 centros de referência em Espanha, 21% dos doentes obtiveram resposta clínica, definida como a cessação dos sintomas da diarreia e urgência defecatória, e 63% tiveram resposta clínica parcial (definida como melhoria clínica, mas com sintomas persistentes) após 8 semanas; à semana 52, 27% obtiveram resposta completa.<sup>120</sup> Finalmente, numa revisão retrospectiva de 42 doentes tratados com IFX, 74% tiveram resposta pós-indução, e 62,6% tiveram resposta sustentada numa média de seguimento de 48 semanas.<sup>121</sup> Uma revisão sistemática dos dados disponíveis analisou 17 artigos e 2 resumos, totalizando 192 doentes tratados com IFX (140) ou ADA (52), por bolsite refratária ou DC da bolsa.<sup>122</sup> Os estudos apresentavam heterogeneidade, com impossibilidade de evidenciar a sua eficácia com exactidão; no entanto, os autores observaram que o IFX parecia ter uma resposta de curto prazo de até 80%, e de 50% de resposta a longo prazo (onde a resposta foi definida nos estudos por avaliação clínica e PDAI). Um dos mais recentes fármacos biológicos, o vedolizumab, foi também testado em 4 pacientes na Cleveland Clinic com melhoria dos sintomas e scores endoscópicos após 3 meses.<sup>123</sup> Um estudo de maior dimensão para estudar o vedolizumab no tratamento da bolsite crónica está em curso com data de conclusão prevista para 2019.

Algumas terapêuticas alternativas de resgate para a BCRA foram propostas e estudadas num pequeno número de doentes, incluindo a terapêutica nutricional e o transplante de microbiota fecal (TMF).<sup>41,124,128</sup>

A terapêutica nutricional não foi até à data considerada eficaz.<sup>41</sup>

Além da terapia dietética, terapêuticas não médicas alternativas como o TMF têm surgido.<sup>125</sup> Neste ponto, o TMF só tem sido relatado em pequenas séries com resultados mistos e inconclusivos.<sup>16,127</sup> Embora o TMF no tratamento da bolsite pareça teoricamente razoável, são necessários estudos adicionais, sobre a sua eficácia como terapêutica nesta entidade.

Baseados numa revisão sistemática com meta-análise,<sup>128</sup> verifica-se que o resultado global combinado dos vários estudos, sugerem que a remissão foi obtida em 59% dos pacientes. Observou-se contudo heterogeneidade considerável entre os diferentes estudos: Os antibióticos



**FIGURA 10** Algoritmo abordagem Bolsite crónica refractária a antibióticos

induzem remissão significativa nos doentes com bolsite crónica com uma taxa de remissão de 70%. A terapêutica biológica permitiu indução significativa de remissão em 53% de doentes com bolsite crónica. Os corticosteróides permitiram induzir a remissão em 77% dos doentes, mas sem significância estatística. A remissão induzida por tacrolimus em 72% dos doentes não conseguiu atingir significância estatística. O TMF não conseguiu atingir a remissão em doentes com bolsite crónica com taxas de remissão de 0%, em um único estudo.

Os antibióticos, geralmente associando o metronidazol à ciprofloxacina são geralmente a terapêutica de primeira linha, com a rifaximina e o tinidazol como agentes alternativos a ensaiar em combinação. As opções como tratamento de segunda linha incluem os corticosteróides como a beclometasona ou a budesonida. Os biológicos, incluindo infliximab e adalimumab são agentes de terceira linha, que podem ser usados para tratar a bolsite crónica. Agentes menos bem estudados, como o tacrolimus podem ser considerados como alternativa de última linha.

O tratamento da BCRA pode ser desafiante. Baseado em

dados disponíveis e em opiniões de grupos experientes, é recomendável que os doentes com BCRA sejam submetidos a um curso de budesonida durante 8 semanas e no caso de não ter sido obtida resposta, deverá então ser considerado o uso de terapêutica imunomoduladora com infliximab ou adalimumab.<sup>41,129</sup>

### VIGILÂNCIA DA BOLSA

Numa revisão sistemática sobre displasia após proctocolectomia restauradora são referidas taxas de prevalência de 0,15, 0,98 e 1,23 para displasia de alto grau, baixo grau e indefinido para displasia, respetivamente.<sup>39,130</sup> A ocorrência de displasia surge com a mesma frequência tanto na bolsa como no coto retal ou na zona anal.

A presença de displasia ou carcinoma identificados antes ou durante a intervenção cirúrgica, parecem ser fatores preditivos significativos para o desenvolvimento da displasia na bolsa ileal.<sup>131</sup> Dados desta revisão sistemática foram confirmados por outros, indicando que mesmo sendo a indicação para colectomia, a presença de displasia ou carcinoma, o risco de desenvolvimento de displasia

no coto retal ou na bolsa permanece muito baixo.<sup>47,132</sup>  
Nenhum acompanhamento específico é recomendado após proctocolectomia restauradora na ausência de fatores de risco. ●●●

## Correspondência

Nome: João Ramos de Deus

e-mail: deus1@netcabo.pt

## BIBLIOGRAFIA

1. Pinto RA, Canedo J, Murad-Regadas S, Regadas SF, Weiss EG, Wexner SD. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal Dis* 2011;13:177–83.
2. Church JM. Functional outcome and quality of life in an elderly patient with an ileal pouch-anal anastomosis: a 10-year follow up. *Aust N Z J Surg* 2000;70:906–7.
3. Delaney CP, Davdand B, Remzi FH, Church JM, Fazio VW. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum* 2002;45:890–4; discussion 894.
4. Kiran RP, El-Gazzaz G, Remzi FH, et al. Influence of age at ileoanal pouch creation on long-term changes in functional outcomes. *Colorectal Dis* 2011;13:184–90.
5. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology* 2001;121:261–7.
6. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, et al. Treatment of rectal cuff inflammation [cuffitis] in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1527–31.
7. Börjesson L, Lundstam U, Oresland T, Brevinge H, Hultén L. The place for colectomy and ileorectal anastomosis: a valid surgical option for ulcerative colitis? *Tech Coloproctol* 2006;10:237–41.
8. Leijonmark CE, Löfberg R, Ost A, Hellers G. Long-term results of ileorectal anastomosis in ulcerative colitis in Stockholm County. *Dis Colon Rectum* 1990;33:195–200.
9. Bach SP, Mortensen NJ. Revolution and evolution: 30 years of ileoanal pouch surgery. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(2):131–45.
10. de Oca J, Sanchez-Santos R, Rague JM, Biondo S, Pares D, Osorio A, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9(3):171–5.
11. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006;8(2):82–90.
12. Fichera A, McCormack R, Rubin MA, Hurst RD, Michelassi F. Long-term outcome of surgically treated Crohn's colitis: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005;48(5):963–9.
13. O'Riordan JM, O'Connor BI, Huang H, Victor JC, Gryfe R, MacRae HM, et al. Long-term outcome of colectomy and ileorectal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 2011;54(11):1347–54.
14. Edwards CM, George BD, Jewell DP, Warren BF, Mortensen NJ, Kettlewell MG. Role of a defunctioning stoma in the management of large bowel Crohn's disease. *Br J Surg* 2000;87(8):1063–6.
15. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis* 2009;27:335–340.
16. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785–1794.
17. Parks AG, Nicholls RJ, Belliveau P. Proctocolectomy with ileal reservoir and anal anastomosis. *Br J Surg* 1980;67:533–538.
18. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, et al. Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology* 1998;114:1151–1160.
19. Böhm G, O'Dwyer ST. The fate of the rectal stump after subtotal colectomy for ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:277–282.
20. Harling H, Hegnhøj J, Rasmussen TN, et al. Fate of the rectum after colectomy and ileostomy for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1991;34:931–935.
21. Derikx LAAP, Nissen LHC, Smits LJT, et al. Risk of neoplasia after colectomy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:798–806.
22. Wu XR, Liu XL, Katz S, et al. Pathogenesis, diagnosis, and management of ulcerative proctitis, chronic radiation proctopathy, and diversion proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:703–715.
23. Kabir SI, Kabir SA, Richards R, et al. Pathophysiology, clinical presentation and management of diversion colitis: a review of current literature. *Int J Surg* 2014;12:1088–1092.
24. Hove JR, Bogarets JM, Bak MT, et al. Malignant and nonmalignant complications of the rectal stump in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;20:1–8.
25. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 1978;2:85–8.
26. Lovegrove RE, Heriot AG, Constantinides V, et al. Meta-analysis of short-term and long-term outcomes of J, W and S ileal reservoirs for restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis* 2007;9:310–320.
27. Quinn KP, Lightner AL, Faubion WA, et al. A comprehensive approach to pouch disorders. *Inflamm Bowel Dis* 2018, <https://doi.org/10.1093/ibd/izy267>
28. Kirat HT, Remzi FH. Technical aspects of ileoanal pouch surgery in patients with ulcerative colitis. *Clin Colon Rectal Surg* 2010;23:239–247.
29. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007;94:333–340.
30. Michelassi F, Lee J, Rubin M, et al. Long-term functional results after ileal pouch anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: a prospective observational study. *Ann Surg* 2003;238:433–441; discussion 442.
31. Lightner AL, Mathis KL, Dozois EJ, et al. Results at up to 30 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:781–790.
32. Heikens JT, de Vries J, Goos MR, et al. Quality of life and health status before and after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2012;99:263–269.
33. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg* 2013;257:679–685.
34. Shepherd NA, Hultén L, Tytgat GN, et al. Pouchitis. *Int J Colorectal Dis* 1989;4:205–29.
35. Moskowitz RL, Shepherd NA, Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:167–74.
36. Madden MV, Farthing MJ, Nicholls RJ. Inflammation in ileal reservoirs: 'pouchitis'. *Gut* 1990;31:247–9.
37. Oresland T, Fasth S, Nordgren S, et al. The clinical and functional outcome after restorative proctocolectomy. A prospective study in 100 patients. *Int J Colorectal Dis* 1989;4:50–56.
38. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222:120–7.
39. Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:234–9.
40. Ferrante M, Declercq S, De Hertogh G, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:20–28.
41. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of pouchitis and other common complications of the pouch. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:989–996.
42. Singh S, Sharma PK, Loftus EV Jr, et al. Meta-analysis: serological markers and the risk of acute and chronic pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:867–75.
43. Coukos JA, Howard LA, Weinberg JM, et al. ASCA IgG and CBir antibodies are associated with the development of Crohn's disease and fistulae following ileal pouch-anal anastomosis. *Dig Dis Sci* 2012;57:1544–53.
44. Cheifetz A, Itzkowitz S. The diagnosis and treatment of pouchitis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S44–50.
45. Shen B. Bacteriology in the etiopathogenesis of pouchitis. *Dig Dis* 2012;30:351–7.
46. Shen B. Pouchitis: what every gastroenterologist needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1538–49.
47. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Delaney CP, Bennett AE, Achkar JP, Brzezinski A, Khandwala F, Liu W, Bambrick ML, Bast J, Lashner B. Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 93–101.
48. Seril DN, Yao Q, Shen B. The association between autoimmunity and pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 378–388.
49. Achkar JP. Classification, differential diagnosis and diagnosis of pouchitis. *Seminars in colon and rectal surgery* 2017;28:126–131.
50. Navaneethan U, Shen B. Secondary pouchitis: those with identifiable etiopathogenetic or triggering factors. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 51–64.
51. Zezos P, Saibil F. Inflammatory pouch disease: the spectrum of pouchitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:8739–8752.
52. Seril DN, Ashburn JH, Lian L, Shen B. Risk factors and management of refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection in ileal pouch patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2226–2233.
53. Seril DN, Shen B. *Clostridium difficile* infection in patients with ileal pouches. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 941–947.



54. Shen B, Remzi FH, Fazio VW. Fulminant *Clostridium difficile* associated pouchitis with a fatal outcome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 492-495
55. McLaughlin SD, Clark SK, Shafi S, Petrovska L, Tekkis PP, Ciclitira PJ, Nicholls RJ. Fecal coliform testing to identify effective antibiotic therapies for patients with antibiotic-resistant pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 545-548
56. McCurdy JD, Loftus EV, Tremaine WJ, Smyrk TC, Bruining DH, Pardi DS, Raffals LE, Kiesel JB, Coelho-Prabhu N, Kane SV, Faubion WA, Papadakis KA. Cytomegalovirus infection of the ileoanal pouch: clinical characteristics and outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2394-2399
57. Shen B, Plessec TP, Remer E, Kiran P, Remzi FH, Lopez R, Fazio VW, Goldblum JR. Asymmetric endoscopic inflammation of the ileal pouch: a sign of ischemic pouchitis? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 836-846
58. Laake KO, Line PD, Grzyb K, Aamodt G, Aabakken L, Røset A, Hvinden AB, Bakka A, Eide J, Bjørneklett A, Vatn MH. Assessment of mucosal inflammation and blood flow in response to four weeks' intervention with probiotics in patients operated with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis (IPAA). *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1228-1235
59. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Bennett AE, Lopez R, Lavery IC, Brzezinski A, Sherman KK, Lashner BA. Effect of withdrawal of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on ileal pouch disorders. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3321-3328
60. Chopra A, Pardi DS, Loftus EV Jr, et al. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease: the first year of experience in clinical practice. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:29-32.
61. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioni G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1231-6.
62. Gionchetti P, Calabrese C, Calafiore A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in chronic refractory pouchitis. *J Crohns Colitis*. 2014;8:649-53.
63. Shen B. Acute and chronic pouchitis—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:323-333.
64. Lightner AL, Fletcher JG, Pemberton JH, et al. Crohn's disease of the pouch: a true diagnosis or an oversubscribed diagnosis of exclusion? *Dis Colon Rectum*. 2017;60:1201-1208.
65. Melton GB, Fazio VW, Kiran RP, et al. Long-term outcomes with ileal pouchanal anastomosis and crohn's disease: pouch retention and implications of delayed diagnosis. *Ann Surg*. 2008;248:608-616.
66. Shen B. Crohn's disease of the ileal pouch: reality, diagnosis, and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:284-294.
67. Lightner AL, Pemberton JH, Loftus EJ Jr. Crohn's disease of the ileoanal pouch. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1502-1508.
68. Li Y, Shen B. Evaluating pouch problems. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41:355-378.
69. Shen B. A proposed classification of ileal pouch disorders and associated complications after restorative proctocolectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 145-158.
70. Huguet M, Pereira B, Goutte M, et al. Systematic review with meta-analysis: anti-TNF therapy in refractory pouchitis and crohn's disease-like complications of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis following colectomy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:261-268.
71. Sherman J, Greenstein AJ, Greenstein AJ. Ileal J pouch complications and surgical solutions: a review. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 1678-1685
72. Hashimoto T, Itabashi M, Ogawa S, Hirotsawa T, Bamba Y, Kajii S, Ubukata M, Nakao S, Kameoka S. A treatment strategy for preventing pouchitis as a postoperative complication of ulcerative colitis: the significance of the management of cuffitis. *Surg Today* 2014; 44: 1730-1734
73. Wu B, Lian L, Li Y, Remzi FH, Liu X, Kiran RP, Shen B. Clinical course of cuffitis in ulcerative colitis patients with restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomoses. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 404-410
74. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1527-1531.
75. Fazio VW, Tjandra JJ. Transanal mucosectomy. Ileal pouch advancement for anorectal dysplasia or inflammation after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:1008-1011.
76. Shen B, Achkar JP, Lashner BA et al. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:972-977
77. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 409-415
78. Heuschen UA, Allemeyer EH, Hinz U, Autschbach F, Uehlein T, Herfarth C, Heuschen G. Diagnosing pouchitis: comparative validation of two scoring systems in routine follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 776-786; discussion 786-788
79. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Arch Surg* 2005; 140: 300-310
80. Fukushima K, Fujii H, Yamamura T, Sugita A, Kameoka S, Nagawa H, Futami K, Watanabe T, Hatakeyama K, Sawada T, Yoshioka K, Kusunoki M, Konishi F, Watanabe M, Takahashi K, Ogawa H, Funayama Y, Hibi T, Sasaki I. Pouchitis atlas for objective endoscopic diagnosis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 799-806
81. Schouten WR. Pouchitis. *Mediators Inflamm* 1998; 7: 175-181
82. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lunden S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 345-351
83. Shen B, Bennett AE, Navaneethan U, Lian L, Shao Z, Kiran RP, Fazio VW, Remzi FH. Primary sclerosing cholangitis is associated with endoscopic and histologic inflammation of the distal afferent limb in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1890-1900
84. Wolf JM, Achkar JP, Lashner BA, Delaney CP, Petras RE, Goldblum JR, Connor JT, Remzi FH, Fazio VW. Afferent limb ulcers predict Crohn's disease in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1686-1691
85. Sagar PM, Dozois RR, Wolff BG. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 893-898
86. Wu B, Lian L, Li Y, Remzi FH, Liu X, Kiran RP, Shen B. Clinical course of cuffitis in ulcerative colitis patients with restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 404-410
87. Navaneethan U, Shen B. Diagnosis and management of pouchitis and ileoanal pouch dysfunction. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 485-494
88. Casadesu D, Tani T, Wakai T, Maruyama S, Iwai T, Okamoto H, Hatakeyama K. Possible role of human cytomegalovirus in pouchitis after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1085-1089
89. Agarwal S, Stuchii AF, Dendrinis K, Cerda S, O'Brien MJ, Becker JM, Heeren T, Farraye FA. Is pyloric gland metaplasia in ileal pouch biopsies a marker for Crohn's disease? *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2918-2925
90. Kariv R, Plessec TP, Gaffney K, Lian L, Fazio VW, Remzi FH, Lopez R, Goldblum JR, Shen B. Pyloric gland metaplasia and pouchitis in patients with ileal pouch-anal anastomoses. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 862-873
91. Jiang W, Goldblum JR, Lopez R, Lian L, Shen B. Increased crypt apoptosis is a feature of autoimmune-associated chronic antibiotic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 549-557
92. Navaneethan U, Bennett AE, Venkatesh PG, Lian L, Hammel J, Patel V, Kiran RP, Remzi FH, Shen B. Tissue infiltration of IgG4+ plasma cells in symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 570-576
93. Tang L, Cai H, Moore L, Shen B. Evaluation of endoscopic and imaging modalities in the diagnosis of structural disorders of the ileal pouch. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1526-1531
94. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1202-9.
95. Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, et al. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:876-84.
96. Zuccaro G Jr, Fazio VW, Church JM, et al. Pouch ileitis. *Dig Dis Sci*. 1989;34:1505-10.
97. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci*. 1994;39:1193-6.
98. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:301-5.
99. Isaacs KL, Sandler RS, Abreu M, et al.; Crohn's and Colitis Foundation of America Clinical Alliance. Rifaximin for the treatment of active pouchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1250-5.
100. Sullivan JF, Katz JA. Treatment of acute pouchitis. *Seminars in colon and rectal surgery*. 2017; 28:132-137
101. Navaneethan U, Venkatesh PG, Bennett AE, et al. Impact of budesonide on liver function tests and gut inflammation in patients with primary sclerosing cholangitis and ileal pouch anal anastomosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:536-42.
102. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis—a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:27-34.
103. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:2075-82; discussion 2082.
104. Belluzzi A, Serrani M, Roda G, et al. Pilot study: the use of sulfasalazine for the treatment of acute pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:228-32.
105. Miglioli M, Barbara L, Di Febo G, et al. Topical administration of 5-aminosalicylic acid: a therapeutic proposal for the treatment of pouchitis. *N Engl J Med*. 1989;320:257.
106. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:713-18.

107. Sandborn WJ, McLeod R, Jewell DP. Medical therapy for induction and maintenance of remission in pouchitis: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:33–9.
108. Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, et al. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Colorectal Dis*. 2005;7:182–6.
109. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:909–17.
110. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:498–508.
111. Tremaine WJ, Sandborn WJ, Wolff BG, et al. Bismuth carboxer foam enemas for active chronic pouchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:1041–6.
112. Wischmeyer P, Pemberton JH, Phillips SF. Chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: responses to butyrate and glutamine suppositories in a pilot study. *Mayo Clin Proc*. 1993;68:978–81.
113. Shen B, Remzi FH, Lopez AR, et al. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:26.
114. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:305–9.
115. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. 2004;53:108–14.
116. Laake KO, Bjorneklett A, Aarnodt G, et al. Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:43–51.
117. Elahi B, Nikfar S, Derakhshani S, et al. On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1278–84.
118. Chopra A, Pardi DS, Loftus EV Jr, et al. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease: the first year of experience in clinical practice. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:29–32.
119. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O, et al; Belgian IBD Research Group. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and crohn's disease-related complications of the pouch: a belgian case series. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:243–9.
120. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Souto R, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: A multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:812–7.
121. Kelly OB, Rosenberg M, Tyler AD, et al. Infliximab to treat refractory inflammation after pelvic pouch surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2016;10:410–7.
122. Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of biologics in pouchitis: A systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:647–54.
123. Philpott J, Ashburn J, Shen B. Efficacy of vedolizumab in patients with antibiotic and anti-tumor necrosis alpha refractory pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23
124. McLaughlin SD, Culkun A, Cole J, et al. Exclusive elemental diet impacts on the gastrointestinal microbiota and improves symptoms in patients with chronic pouchitis. *J Crohns Colitis*. 2013;7:460–6.
125. Landy J, Walker AW, Li JV, et al. Variable alterations of the microbiota, without metabolic or immunological change, following faecal microbiota transplantation in patients with chronic pouchitis. *Sci Rep*. 2015;5:12955.
126. Stallmach A, Lange K, Buening J, et al. Fecal microbiota transfer in patients with chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:441–3.
127. Lan N, Ashburn J, Shen B. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection in patients with ileal pouches. *Gastroenterology Report*. 2017;5:200–7.
128. Segal JP, Ding NS, Worley, et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:581–592
129. Shen Bo. Treatment of chronic and refractory pouchitis. *Seminars in colon and rectal surgery* 2017;28:138–141
130. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology* 1994;107:1856–60
131. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998;85:800–3.
132. Simchuk EJ, Thirlby RC. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg* 2000;24:851–6.