

REVISTA PORTUGUESA DE  
**COLOPROCTOLOGIA**

VOL. 16 Nº 1 ●●● JANEIRO/ABRIL 2019

ISSN 2183-3729

 Sociedade  
Portuguesa de  
Coloproctologia



●●● Editorial / Editorial

- 05 Editorial  
Dr. João Ramos de Deus

●●● Sociedade Portuguesa de Coloproctologia

- 06 XXVIII Congresso Nacional de Coloproctologia  
08 Trabalhos Premiados pela Sociedade Portuguesa de Coloproctologia em 2018

●●● Artigo Original / Original Article

- 09 Diverticulite aguda em ambulatório – A experiência de um serviço  
*Ambulatory treatment of acute diverticulitis – A single centre experience*  
J. Simões; F. Eiró; S. Carlos; A.F. Santos; R. Cardoso; P. Moniz Pereira; J. Corte Real; P. Matos Costa
- 14 Expressão da proteína P16 na neoplasia intraepitelial anal grau 2 (nia2) em mulheres imunocompetentes – Estudo de série de casos  
*Expression of P16 protein in anal intraepithelial neoplasia grade 2 (nia2) in immunocompetent woman – Case series study*  
Letícia Coelho Ferreira; Beatriz Henriques dos Santos Feitosa; Daniela Mayumi Takano; Letícia Klabinke Marques Monteiro; Sandra de Andrade Heráclio
- 20 Excisão total do mesorecto via transanal – A introdução de uma nova técnica  
*Transanal total mesorectal excision – Introduction of a new technique*  
S. Ourô; M. Peralta Ferreira; D. Albergaria; C. Resende; P. Roquete; J. Damião Ferreira; R. Maio
- 28 A anoscopia de alta resolução no rastreio das lesões intraepiteliais anais – Uma técnica a associar a citologia anal  
*High-resolution anoscopy in the screening of anal intraepithelial lesions – A technique to associate with anal cytology*  
S. Pires; B. Pereira; T. Meira; S. Morgado; J. Cruz; P. Borrvalho; R. Gorjão
- 37 Neuromodulação sagrada no tratamento da incontinência fecal – Experiência inicial de uma unidade dedicada  
*Sacral nerve stimulation for fecal incontinence – Initial experience from a dedicated unit*  
S. da Silva; V. Fernandes; C. Martinez Ínsua; I. Romero; A. Gonçalves; S. Costa; M. Oliveira
- Casos Clínicos / Clinical Cases
- 45 Infiximab na colite a citomegalovírus  
*Infiximab therapy in cytomegalovirus colitis*  
Figueiredo L. M.; Martins A.; Branco J.C.; Alexandrino G.; Oliveira A.M.; Alves A.; Reis J.
- 49 Carcinoma anal localmente avançado – Relato de caso  
*Locally advanced anal cancer – A case report*  
T. Santos; I. Nobre-Góis; D. Correia; M. Serra; E. Oliveira; R. Moreira; L. Sardo; P. Serra; A. Vieira

## Corpo Editorial

### Diretor

João Ramos de Deus

### Editor

Anabela Pinto

### Editores Adjuntos

Irene Martins

José Assunção Gonçalves

Nuno Rama

Paula Ministro

### Conselho Científico

Alexandre Duarte

Ana Azevedo

Ana Célia Caetano

Andreia Albuquerque

António Oliveira

Carlos Casimiro

Carlos Vaz

David Horta

Fernando Castro Poças

Francisco Portela

Gabriela Duque

Henrique Morna

João Pimentel

Jorge Sousa

Manuel Liberato

Manuel Limbert

Maria João Bettencourt

Marisa Santos

Nuno Rama

Pedro Correia da Silva

Rui Quintanilha

Sandra Barbeiro

Susana Lopes

Teresa Santos Silva

**Propriedade:** Sociedade Portuguesa de Coloproctologia.  
Revista Quadrimestral, excluída de registo no ICS de acordo com a  
alínea a) do art. 12º do DR nº 8/99 de Junho.

**Depósito Legal:** 383674/14  
**ISSN** 2183-3729

**Design Gráfico e Publicidade:** Ad Médic, Lda. Calçada de Arroios,  
16 C - Sala 3, 1000-027 Lisboa Telf.: 21 842 97 10 Fax: 21 842 97 19  
e-mail: info@admedic.pt www.admedic.pt

Os conteúdos expressos nos artigos são da responsabilidade dos  
autores.

## Órgãos Sociais

### DIREÇÃO

#### Presidente

João Ramos de Deus

#### Secretária-Geral

Irene Martins

#### Vice-Presidente

Alexandre Duarte

#### Presidente Eleito

Francisco Portela

#### Secretária-Geral Adjunta

Paula Ministro

#### Tesoureiro

José Assunção Gonçalves

### VOGAIS

Ana Azevedo

Ana Célia Caetano

Anabela Pinto

Carlos Casimiro

Carlos Vaz

David Horta

Fernando Castro Poças

Gabriela Duque

Henrique Morna

Manuel Limbert

Maria João Bettencourt

Marisa Santos

Nuno Rama

Rui Quintanilha

Sandra Barbeiro

Susana Lopes

Teresa Santos Silva

### ASSEMBLEIA GERAL

#### Presidente

Pedro Correia da Silva

#### Vice-Presidente

Manuel Liberato

#### Secretário

Jorge Sousa

### CONSELHO FISCAL

#### Presidente

João Pimentel

#### Secretário

Andreia Albuquerque

#### Vogal

António Oliveira

#### Secretariado

Ad Médic, Lda.

Calçada de Arroios, 16 C - Sala 3, 1000-027 Lisboa

Telef.: 21 842 97 10 Fax: 21 842 97 19

e-mail: spcoloprocto@gmail.com

Site: www.spcoloprocto.org



DR. JOÃO RAMOS DE DEUS

A Sociedade Portuguesa de Coloproctologia foi constituída em 1989 por iniciativa de alguns médicos especialistas em Gastrenterologia e Cirurgia Geral, com especial interesse na patologia anorectal e intestinal.

Desde sempre foi seu apanágio o aprofundar do conhecimento e a consolidação da sabedoria, num amplo respeito científico interpares.

Está no horizonte desta Direcção dar continuidade a todos os projetos anteriores válidos, bem assim como, criar e cimentar área relevantes quer pela sua importância científica, quer pela sua inovação.

Daremos especial atenção a áreas de Coloproctologia, para onde esta sociedade está não só vocacionada, como são particularmente específicas do seu âmbito de atividade, como a patologia anorectal benigna, disfunção defecatória e a diverticulose intestinal, não descurando a patologia oncológica e inflamatória intestinal.

Manteremos as reuniões regionais, no seu modelo habitual acrescentando, contudo, a realização de reuniões de âmbito mais restrito dirigidas especificamente a médicos de medicina geral e familiar.

Implementaremos mudanças no "sítio" da SPCP, no sentido de o tornar moderno e em permanente atualização.

Sendo os congressos nacionais as reuniões, digamos plenárias da SPCP, pugnaremos no sentido da sua modernização e interatividade, apostando nalgum grau de internacionalização, no sentido da sua maior consolidação em termos científicos.

O progressivo aumento de congressistas dos últimos anos é reflexo do maior interesse desta área do conhecimento, sobretudo pela parte dos colegas mais jovens. A criação de bolsas de estágios e de investigação e a realização de cursos pré-congresso continuarão a dar um forte impulso à área da formação médica.

É uma honra fazer parte da direcção da SPCP. Tudo faremos para a dignificar, com respeito pelos nossos antecessores, união entre todos, com o objectivo de obter uma consolidação científica de um nível que nos tem sempre honrado.

**João Ramos de Deus**

Presidente da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia

**Nota breve**

Pretendíamos que este primeiro número da Revista Portuguesa de Coloproctologia do ano de 2019 fosse apenas publicado num formato digital. O atraso resultou da organização do site. Pedimos desculpa aos autores e aos sócios.

## XXVIII Congresso Nacional de Coloproctologia

22 e 23 novembro 2018 - Hotel Ipanema Park, Porto

O XXVIII Congresso Nacional de Coloproctologia decorreu, como já nos habituou em edições anteriores, com elevado nível técnico-científico e agradável convívio entre pares.

Foi reconfortante para a comissão organizadora ver uma “casa cheia”, com um número de inscritos a uma dezena do máximo alguma vez atingido e ultrapassar o recorde de trabalhos apresentados. O predomínio de jovens fez-nos sentir numa Sociedade viva e pujante.

Os Cursos Pré-Congresso foram muito participados e as opiniões que colhemos foram as mais elogiosas. Pensamos ser um formato a manter.



Imagens registadas no XXVIII Congresso Nacional de Coloproctologia.



Os palestrantes e os conferencistas, nacionais e estrangeiros, em conjunto com os elementos das mesas de discussão conquistaram a atenção da plateia e estimularam a participação ativa, tornando a reunião muito produtiva. Sentimos por isso ter cumprido uma das maiores vocações da nossa Sociedade: promover e desenvolver o conhecimento científico na área da coloproctologia.

Não encerramos o Congresso sem, em sessão plenária, distinguir e premiar aqueles que nos deram a conhecer o seu trabalho e empenho neste setor do conhecimento, e se destacaram pela originalidade, inovação e qualidade.

Um profundo agradecimento a todos os que tornaram possível e contribuíram para a concretização e sucesso deste Congresso. ●●●

**Alexandre Duarte**

Presidente do XXVIII Congresso Nacional de Coloproctologia



## Trabalhos Premiados pela Sociedade Portuguesa de Coloproctologia em 2018

Prémios atribuídos pela Sociedade Portuguesa de Coloproctologia no âmbito do XXVIII Congresso Nacional de Coloproctologia (22 e 23 Novembro 2018).

### PRÉMIO “MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL”

*Em ex-aequo.*

#### COMUNICAÇÃO ORAL Nº 1

**AVALIAÇÃO DAS DISFUNÇÕES DO ASSOALHO PÉLVICO COMPARANDO O SISTEMA DE QUANTIFICAÇÃO DE PROLAPSOS DE ÓRGÃOS PÉLVICOS (POP-Q) COM ULTRASSONOGRÁFIA TRANSLABIAL DINÂMICA (USTD)**

Sthela Murad-Regadas, Sara Arcanjo Lino Karbage, Rafaella Alcântara Alves Melo, Nathalia Franco Cavalcanti, Juliana Bezerra Farias, Milena Macedo Sousa, Carolina Murad Regadas e Marina Murad Regadas, do Hospital Universitário Walter Cantídio, do Hospital S. Carlos e da Santa Casa da Misericórdia de Fortaleza, Ceará, Brasil.

#### COMUNICAÇÃO ORAL Nº 6

**TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL NA DESCOLO-NIZAÇÃO INTESTINAL DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUTORA DE CARBAPENEMASES: NOVA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA?**

João Carlos Silva, Ana Ponte, Rolando Pinho, Margarida Mota, Isabel Sousa, Nuno Vieira, Rosa Oliveira, Joana Silva, Ana Paula Silva, Jaime Rodrigues, Mafalda Sousa, Catarina Gomes e João Carvalho, do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

### PRÉMIO “MELHOR POSTER”

*Em ex-aequo*

#### POSTER Nº 35

**DOENÇA DE CROHN PERIANAL NA ERA DOS BIOLÓGICOS**

Francisco Sanches Pires, Carvalho A., Martins D., Cancela A., Silva A. e Ministro P., do Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

#### POSTER Nº 50

**“TA-TME: SHORT TERM OUTCOMES”**

Inês Ferrer Sales, D. Parente, M. Neves, P. Alves, P. Clara, S. Amado, N. Rama, V. Faria e M. Coelho, do Centro Hospitalar de Leiria.

### PRÉMIO “MELHOR VÍDEO”

#### VÍDEO Nº 09

**COLITE ULCEROSA: PROTOCOLECTOMIA TOTAL COM ANASTOMOSE ILEAL E BOLSA ILEAL EM J, POR VIA TOTALMENTE LAPAROSCÓPICA**

Lúcia Carvalho, Isabel Caldas, Tiago Fonseca, Joana Correia, Inês Bessa, António Costa Soares, Maria Rosa Sousa, Jorge Costa e Mário Nora, do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga.

### MENÇÃO HONROSA

#### VÍDEO Nº 6

**CRITÉRIOS TÉCNICOS PARA IMPLANTE IDEAL DA NEUROMODULAÇÃO SACRAL NO TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DO ASSOALHO PÉLVICO**

Sthela Murad-Regadas, Francisco Sérgio P. Regadas, Nathalia Franco Cavalcanti, Lusmar Veras Rodrigues, Lara Burlamaqui Veras, Rafaella Ancântara Alves Melo, Carolina Murad Regadas e Mariana Murad Regadas, do Hospital Universitário Walter Cantídio - Fortaleza, CE - Brasil, Hospital São Carlos - Fortaleza, CE - Brasil e Santa Casa da Misericórdia - Fortaleza, CE - Brasil.

### MENÇÃO HONROSA

#### VÍDEO Nº 8

**TAMIS: UMA OPÇÃO TÉCNICA NO TRATAMENTO DE TUMORES PRÉ-SAGRADOS**

Mariana Costa, Lúcia Carvalho, Isabel Caldas, Joana Correia, Jorge Costa e Mário Nora, do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga.

### PRÉMIO “MELHOR CASO CLÍNICO”

#### CASO CLÍNICO Nº 09

**PERFURAÇÃO CÓLICA INDUZIDA POR CORPO ESTRANHO: REMOÇÃO E ENCERRAMENTO ENDOSCÓPICO**

Rui Morais, Margarida Marques, Mariana Canelas e Guilherme Macedo, do Centro Hospitalar São João, Porto.

### MENÇÃO HONROSA

#### CASO CLÍNICO Nº 11

**LINFOMA PLASMABLÁSTICO DO CÓLON SIGMÓIDE EM DOENTE COM COLITE ULCEROSA, SOB TERAPÊUTICA IMUNOSSUPRESSORA**

Pires F., Carvalho A., Pinho J., Martins D., Sousa P., Cancela A., Cardoso R., Castanheira A., Araújo R., Silva A. e Ministro P., do Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

## Diverticulite aguda em ambulatório – A experiência de um serviço

### *Ambulatory treatment of acute diverticulitis – A single centre experience*

J. Simões; F. Eiró; S. Carlos; A.F. Santos; R. Cardoso; P. Moniz Pereira; J. Corte Real; P. Matos Costa

#### RESUMO

O serviço de Cirurgia Geral da nossa instituição implementou um protocolo de tratamento da Diverticulite Aguda Não Complicada (DANC) em ambulatório, dada a crescente evidência da sua segurança e vantagem económica.

**Objetivos do estudo:** comparar a taxa de falência terapêutica (necessidade de drenagem ou cirurgia) dos doentes tratados em ambulatório *versus* internados; avaliar os critérios e a duração do internamento.

Todos os doentes foram propostos para terapêutica antibiótica em ambulatório exceto os que apresentavam um dos seguintes critérios de exclusão e foram propostos para internamento: intolerância oral, febre > 39 °C, dor refratária à analgesia, PCR > 15mg/dL, leucocitose > 20x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, ar extraluminal, imunossupressão, comorbilidades significativas, défice de apoio social e dependência nas atividades diárias.

Dos 63 doentes, 33 foram tratados em ambulatório e 30 em internamento. Os critérios de internamento mais frequentes foram: comorbilidades significativas (9) e presença de ar extraluminal (5). Apenas 1 doente tratado em ambulatório veio a requerer internamento. Não houve complicações da doença em nenhum dos grupos. A duração mediana do internamento foi 2,5 dias.<sup>1,17</sup>

A taxa de complicações nula e a evolução favorável da maioria dos casos de DANC valida a terapêutica ambulatória. No futuro, uma restrição dos critérios de internamento pode permitir a mais doentes completarem o tratamento no domicílio.

#### ABSTRACT

*There is growing evidence favouring security and economic advantage of ambulatory treatment for non-complicated acute diverticulitis (NCAD). A protocol for ambulatory treatment of NCAD was implemented in the General Surgery Department of our hospital.*

*Objectives: to assess the efficacy of NCAD therapeutic regimens by comparing failing rate (need for drainage or surgery) between ambulatory and inpatients; to analyse admission criteria and hospital length of stay.*

*Every patient was proposed for ambulatory antibiotic therapy except those who presented one of the following exclusion criteria: oral intolerance, fever > 39 °C, analgesic refractory pain, RCP > 15mg/dL, leucocytes > 20x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, extra-luminal air (CT scan), immunosuppression, significant comorbidities, lack of social support or daily activities dependence.*

*Among 63 included, 33 patients were treated in ambulatory regimen and 30 as inpatients. The most frequent criteria for inpatient admission were: significant comorbidities (9) and extra-luminal air in CT scan (5). Only one of the ambulatory patients was admitted for clinical ambulatory treatment failure. There were no complications in any of the groups. Median length of stay was 2,5 days.<sup>1-17</sup>*

*Most of the patients had a favourable clinical course. The complication rate was low. These results validate the ambulatory treatment option. In this early study, restrictive criteria for ambulatory treatment were adopted for safety reasons. A less restrictive policy in admission criteria may increase the number of patients able to complete their treatment at home.*

#### INTRODUÇÃO

A prevalência da diverticulose do cólon tem vindo a aumentar nas últimas décadas. Cerca de 10 a 25% dos indivíduos vêm a ter complicações da mesma, nomeadamente diverticulite aguda.<sup>1</sup> O número de doentes in-

ternados por diverticulite aguda nos serviços de cirurgia aumentou muito no final do último século.<sup>2</sup>

As formas de apresentação da diverticulite aguda variam muito em gravidade dada a presença de fleimão, abscesso, peritonite, fístula ou outras características.<sup>3</sup> Uma das classificações mais utilizadas é a de *Hinchey* modificada por *Wasvary*, em que a diverticulite aguda *Hinchey* la é definida como a existência de fleimão pericólico, sem abscesso ou peritonite associada.<sup>3</sup> A utilização de Tomografia Computorizada (TC), que está na

Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Garcia de Orta  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

base desta classificação, para o diagnóstico e orientação terapêutica é fundamental na prática corrente. *Kaiser* publicou os achados imagiológicos que correspondem à classificação de *Hinchey* modificada.<sup>4</sup>

A diverticulite aguda *Hinchey* la também pode ser denominada de diverticulite aguda não complicada (DANC). A DANC tem sido alvo de diferentes abordagens terapêuticas ao longo do tempo. Inicialmente os doentes eram, na sua maioria, internados e tratados conservadoramente com antibioterapia endovenosa.<sup>5</sup> Vários trabalhos têm vindo a colocar em questão a necessidade de internamento, assim como a necessidade de antibioterapia.

A realização de antibioterapia oral em regime de ambulatório parece segura e eficaz,<sup>6-9</sup> com taxas de readmissão entre os 3% e os 8,5%. A modalidade ambulatória permite uma redução significativa dos custos associados ao tratamento desta patologia,<sup>10,6</sup> bem como da ocupação hospitalar, tornando-o assim uma opção atrativa para os doentes, os profissionais e as estruturas de prestação de cuidados.

A prática comum no nosso centro era o tratamento da DANC em internamento, embora houvesse esporadicamente alguns doentes tratados com medicação oral no domicílio.

Foi criado um protocolo terapêutico no serviço que pretendia indicar o tratamento ambulatório como primeira opção. A intenção deste trabalho foi monitorizar a evolução clínica dos doentes internados e tratados em ambulatório.

## OBJETIVOS

1. Analisar a amostra de doentes com DANC tratados no Serviço de Cirurgia do Hospital Garcia de Orta entre Janeiro de 2016 e Julho de 2017;
2. Comparar a taxa de falência terapêutica (necessidade de drenagem ou cirurgia), no grupo de doentes tratados em ambulatório e internados;
3. Avaliar os critérios de seleção para internamento e a duração do internamento.

## MATERIAL E MÉTODOS

Todos os doentes incluídos neste estudo foram admitidos pelo serviço de urgência e tinham o diagnóstico clínico e radiológico (por TC com contraste) de DANC

(*Hinchey* la pelos critérios de *Hinchey* modificados por *Wasvary*).<sup>3</sup>

Após o diagnóstico, os doentes foram incluídos em 2 grupos: ambulatório e internamento. O regime proposto por defeito era o ambulatório, exceto se estivesse presente algum dos seguintes critérios de internamento:

### Clínicos:

- Intolerância oral
- Febre > 39 °C
- Dor refratária à analgesia
- Imunossupressão
- Comorbilidades significativas<sup>1</sup>

### Analíticos / Imagiológicos:

- PCR > 15 g/dL
- Leucocitose > 20 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>
- Bolhas de ar extraluminal na TC

### Sociais:

- Défice de apoio social
- Dependência nas atividades diárias

<sup>1</sup>Mais que 2 entre: Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial, Insuficiência Cardíaca, Doença Renal Crónica, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.

### Conduta em doentes tratados em ambulatório:

1. Administração de uma dose endovenosa de antibiótico no serviço de urgência (Cefuroxima 750 mg e Metronidazol 1 g; Ciprofloxacina 400 mg para os alérgicos à penicilina);
2. Restante terapêutica realizada por via oral no domicílio (Cefuroxima 500 mg bid e Metronidazol 500 mg bid; Ciprofloxacina 500 mg bid para os alérgicos à penicilina);
3. Analgesia (Paracetamol 1 g 8/8 horas e Metamizol Magnésico 575 mg até 3 vezes/dia caso mantivesse dor entre as tomas de paracetamol);
4. Recomendações dietéticas escritas (previamente delineadas pela nutricionista) e entrega de um folheto explicativo sobre a doença e respetivos sinais de alarme;
5. Marcação da consulta de reavaliação clínica, que foi efetuada 3 a 7 dias após o episódio agudo, em consulta externa.

Na consulta de reavaliação clínica, definiu-se como evolução favorável a remissão de sintomas e evolução desfavorável a manutenção ou agravamento de sintomas.

Os doentes com evolução favorável foram novamente avaliados em consulta 1 mês após a primeira.

Os doentes com evolução desfavorável foram referenciados ao serviço de urgência para repetição de avaliação analítica e TC, caso houvesse agravamento analítico. Nos casos em que estes exames revelaram agravamento, os doentes foram internados e tratados de acordo com a gravidade da patologia. Os doentes que não necessitaram de internamento, foram novamente reavaliados em consulta após 2 a 3 semanas.

### Conduta em doentes internados:

1. A mesma terapêutica antibiótica e analgésica foi efetuada (dose equivalente) por via endovenosa;
2. Reavaliação clínica pela equipa cirúrgica durante o internamento.

A todos os doentes foi requisitada colonoscopia após 6 semanas, exceto aos que tinham realizado colonoscopia recentemente (no último ano).

Foi realizada uma análise estatística descritiva retrospectiva dos dados colhidos prospetivamente. O teste de qui-quadrado foi utilizado para determinar a distribuição dos parâmetros avaliados pelos dois grupos de estudo.  $P < 0,05$  foi considerado para diferença estatisticamente significativa.

## RESULTADOS

Cumpriram os critérios de inclusão no estudo 72 doentes, 33 foram tratados em ambulatório (52%) e 30 em internamento (48%). Foram excluídos 9 dos 39 doentes internados, por não se ter objetivado nenhum dos referidos critérios de internamento.

A maioria dos doentes (>70%) apresentou dor com 1 a 3 dias de evolução em ambos os grupos. Os doentes internados apresentavam mais frequentemente contração à palpação (30 vs 11) e febre (30 vs 6). Para 67% dos doentes ambulatórios e 86% dos internados o presente episódio de DANC foi o primeiro.

A distribuição da duração da dor e número de episódios prévios não foi significativamente diferente ( $p > 0.05$ ).

**TABELA 1** Demografia e apresentação clínica e analítica dos doentes com o diagnóstico de DANC no SU

|   | Ambulatório (n=33) | Internamento (n=30) |
|---|--------------------|---------------------|
| Idade (anos, mediana)                           | 61                 | 62                  |
| Género (%)                                      | Masc               | 43%                 |
|   | Fem                | 57%                 |
| Episódio  | 1º                 | 26 (87%)            |
|   | 2º                 | 3 (10%)             |
|   | > 2                | 1 (3%)              |
| Duração da dor                                  | 1 dia              | 9 (30%)             |
|   | 2 dias             | 4 (13%)             |
|   | 3 dias             | 8 (27%)             |
|   | >3 dias            | 9 (30%)             |
| Febre > 38 °C (%)                               | 6 (18%)            | 10 (30%)            |
| Leucócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ , média) | 12,2               | 13,0                |
| PCR (g/dL, média)                               | 6                  | 11                  |

Dos doentes tratados em regime ambulatório: 90% apresentou melhoria das queixas à data da primeira consulta de seguimento, 4 mantiveram queixas sendo referenciados ao SU e apenas 1 necessitou de internamento (0,03%). Este internamento foi ditado por agravamento analítico, mas sem complicação clínica.

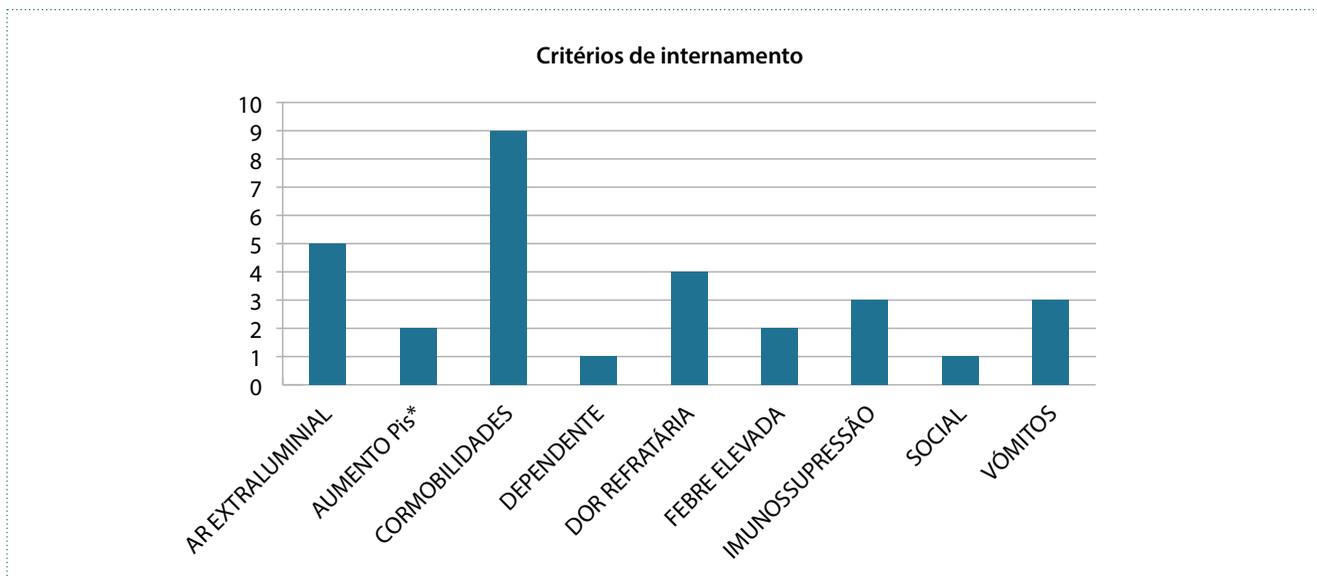
Os critérios mais frequentemente utilizados para internamento foram a existência de comorbidades significativas (23%) e a presença de ar extra-luminal (16%), seguidos pela dor refratária à analgesia (13%).

A duração mediana do internamento foi de 2,5 dias.<sup>1-17</sup>

Em nenhum dos grupos ocorreu falência terapêutica, ou seja, não houve necessidade de drenagem ou de cirurgia em nenhum caso.

## DISCUSSÃO

A evolução favorável da maioria dos casos de DANC tratada em regime de ambulatório já foi descrita em revisões anteriores.<sup>8,11</sup> A benignidade da evolução da DNAC na nossa amostra, com uma taxa de complicações nula,



**FIGURA 1** Distribuição dos critérios de internamento.  
\*PIs: parâmetros inflamatórios

poderá contribuir para validar esta estratégia na nossa população, apesar do número reduzido de doentes. A necessidade de drenagem ou cirurgia descrita noutras séries varia entre 0 e 0.8%.<sup>7-9</sup>

Nos estudos em que o potencial de complicação e o tempo de recuperação foram comparados, em doentes tratados em ambulatório *versus* internamento, não se encontraram diferenças significativas.<sup>7,12</sup>

A estrutura de seguimento do nosso centro parece ser, assim, adequada para a deteção precoce de manutenção ou agravamento de sintomas, com as respetivas atitudes terapêuticas. O tempo até à primeira consulta de seguimento não é referido em todos os trabalhos mas varia entre 4 dias<sup>9</sup> e 1 semana.<sup>7</sup>

A estadia curta e sem complicações dos nossos doentes aponta no sentido de que seja seguro restringir os critérios de internamento, permitindo a um número cada vez maior de doentes completarem o tratamento no domicílio. O internamento cada vez mais seletivo já foi sugerido por *Sanchez-Velasquez* na sua revisão.<sup>6</sup> Nesse trabalho é proposto que os doentes que apresentem comorbilidades significativas, mas que não apresentem descompensação das mesmas, poderão não necessitar de internamento, o que aumentará bastante a elegibilidade de doentes para terapêutica em ambulatório.

Dado que na nossa amostra, a existência de comorbi-

dades significativas foi um dos critérios mais frequentes de internamento, esta sugestão poderia ser aplicável à nossa realidade.

A presença de bolhas de ar extra-luminal não é um critério de internamento consensual. *Joliat*, no seu estudo prospetivo,<sup>13</sup> encontrou uma associação entre a presença de ar extraluminal e a falência da terapêutica em doentes internados com DANC. No entanto, este achado não é concordante com outros trabalhos, dado que em alguns não foram excluídos doentes com esse achado imagiológico como candidatos a tratamento ambulatório. Em 2013 foi realizada uma revisão de casos no nosso serviço que mostrou que a presença isolada de bolhas de ar na diverticulite aguda não acarreta pior prognóstico da doença.<sup>14</sup>

De facto, entre os estudos publicados, apenas a intolerância oral e a falta de apoio social/familiar são critérios de internamento consensuais.<sup>6</sup>

Por não se ter objetivado nenhum dos critérios de internamento previstos no protocolo, foram excluídos 9 doentes, 23% do total de doentes internados. Este achado pode apontar para uma dificuldade na mudança de hábitos clínicos ou para a falta de confiança dos profissionais no tratamento domiciliário.

A duração do internamento não é um tópico frequentemente referido nos estudos que comparam as duas

modalidades terapêuticas. Considerámos relevante incluí-la para objetivar a sobrecarga hospitalar com a estadia. A sua curta duração e o facto de estes internamentos não refletirem diferentes atitudes clínicas para além do antibiótico endovenoso, pode fazer-nos ponderar novos desafios. As modalidades de hospitalização domiciliária já foram abordadas como possível alternativa ao internamento tradicional no tratamento da DANC.<sup>7</sup> *Cerrillo* propôs que esse regime pudesse ser uma boa opção para os doentes idosos com comorbilidades.<sup>15</sup>

A par da diminuição dos encargos económicos, o risco de infeções nosocomiais representa uma preocupação atual e pode ser minimizado com o tratamento ambulatorio.

As limitações deste estudo prendem-se com o número reduzido de doentes incluídos.

É de referir que não foi avaliado no nosso trabalho a catamnese a longo prazo. Dentro das condições logísticas do nosso centro, nem sempre este seguimento é feito pelo cirurgião. Em alternativa, é realizado pelo médico de Medicina Geral e Familiar que assiste o doente. Como tal, podem estar comprometidos eventuais resultados sobre a recorrência da doença.

Como desafio futuro, fica ainda em aberto a possibilidade de quantificação da poupança económica que o regime de tratamento ambulatorio pode trazer ao hospital.

O tratamento sintomático em substituição da antibio-terapia está a ganhar cada vez mais aceitação e poderá vir a integrar o tratamento padrão da DANC. Existe evidência (A1)<sup>16</sup> de que a antibioterapia não reduz o tempo de recuperação nem previne as complicações ou a recorrência da DANC.<sup>17,18</sup> Como tal, foi sugerido que a antibioterapia poderá ser reservada para a diverticulite complicada. Nesse sentido, atualmente a Associação Americana de Gastroenterologia já recomenda o uso seletivo (ao invés de por rotina) da antibioterapia na DANC.<sup>19</sup>

### Correspondência

**Nome:** Joana Simões

**Morada:** Rua Conde de Tomar nº 26, Algarvias

2300-302 Tomar

**e-mail:** simoes.jff@gmail.com

**Telefone:** 00351 919 783 478

### REFERÊNCIAS

1. A. V. Weizman and G. C. Nguyen, "Diverticular disease: epidemiology and management," *Can. J. Gastroenterol.*, vol. 25, no. 7, pp. 385–9, 2011.
2. D. A. Etzioni, T. M. Mack, R. W. Beart, and A. M. Kaiser, "Diverticulitis in the United States: 1998–2005: changing patterns of disease and treatment," *Ann. Surg.*, vol. 249, no. 2, pp. 210–217, 2009.
3. B. R. Klarenbeek, N. De Korte, D. L. Van Der Peet, and M. A. Cuesta, "Review of current classifications for diverticular disease and a translation into clinical practice," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 27, no. 2, pp. 207–214, 2012.
4. A. M. Kaiser et al., "The Management of Complicated Diverticulitis and the Role of Computed Tomography," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 100, no. 4, pp. 910–917, 2005.
5. M. A. Boermeester, D. J. Humes, G. C. Velmahos, and K. S. Åreide, "Contemporary Review of Risk-Stratified Management in Acute Uncomplicated and Complicated Diverticulitis," *World J. Surg.*, vol. 40, no. 10, pp. 2537–2545, 2016.
6. P. Sánchez-Velázquez, L. Grande, and M. Pera, "Outpatient treatment of uncomplicated diverticulitis," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 28, no. 6, pp. 622–627, 2016.
7. Ç. Ünlü, P. M. Gunadi, M. F. Gerhards, M. A. Boermeester, and B. C. Vrouenraets, "Outpatient treatment for acute uncomplicated diverticulitis," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 25, pp. 1038–43, 2013.
8. I. Balasubramanian, C. Fleming, H. M. Mohan, K. Schmidt, E. Haglind, and D. C. Winter, "Out-Patient Management of Mild or Uncomplicated Diverticulitis: A Systematic Review," *Dig. Surg.*, vol. 34, no. 2, pp. 151–160, 2017.
9. P. Moya et al., "Outpatient treatment in uncomplicated acute diverticulitis: 5-year experience," *Turkish J. Gastroenterol.*, vol. 27, no. 4, pp. 330–335, 2016.
10. L. Lorente et al., "Tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda no complicada: Impacto sobre los costes sanitarios," *Cir. Esp.*, vol. 91, no. 8, pp. 504–509, 2013.
11. S. E. Deery and R. A. Hodin, "Management of Diverticulitis in 2017," *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 21, no. 10, pp. 1732–1741, 2017.
12. P. F. Ridgway et al., "Randomized controlled trial of oral vs intravenous therapy for the clinically diagnosed acute uncomplicated diverticulitis," *Color. Dis.*, vol. 11, no. 9, pp. 941–946, 2009.
13. G. R. Joliat, J. Emery, N. Demartines, M. Hübner, B. Yersin, and D. Hahnloser, "Antibiotic treatment for uncomplicated and mild complicated diverticulitis: outpatient treatment for everyone," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 32, no. 9, pp. 1313–1319, 2017.
14. M. Oliveira and N. Carvalho, "Diverticulite Aguda Cólica com Ar Extraluminal: sinónimo de cirurgia?," *Fac. Med. Lisboa, Arq.*, 2013.
15. M. Rodríguez-Cerrillo, A. Poza-Montoro, E. Fernandez-Diaz, M. Matesanz-David, and A. Iñurieta Romero, "Treatment of elderly patients with uncomplicated diverticulitis, even with comorbidity, at home," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 24, no. 5, pp. 430–432, 2013.
16. A. Tandon, V. Fretwel, Q. Nunes, and P. Rooney, "Antibiotics versus no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated diverticulitis – a systematic review and meta-analysis," *Color. Dis.*, 2018.
17. A. Chabok, L. Pählman, F. Hjern, S. Haapaniemi, and K. Smedh, "Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis," *Br. J. Surg.*, vol. 99, no. 4, pp. 532–539, 2012.
18. L. Daniels et al., "Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis," *Br. J. Surg.*, vol. 104, no. 1, pp. 52–61, 2017.
19. N. Stollman, W. Smalley, and I. Hirano, "American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Acute Diverticulitis," *Gastroenterology*, vol. 149, no. 7, pp. 1944–1949, 2015.

## Expressão da proteína P16 na neoplasia intraepitelial anal grau 2 (nia2) em mulheres imunocompetentes – Estudo de série de casos

### *Expression of P16 protein in anal intraepithelial neoplasia grade 2 (nia2) in immunocompetent woman – Case series study*

Letícia Coelho Ferreira<sup>1</sup>; Beatriz Henriques dos Santos Feitosa<sup>1</sup>; Daniela Mayumi Takano<sup>2</sup>; Letícia Klabinske Marques Monteiro<sup>1</sup>; Sandra de Andrade Heráclio<sup>2</sup>

#### RESUMO

À semelhança do que ocorre no colo do útero, o câncer anal possui estreita relação com a infecção por HPV alto risco e, nos últimos trinta anos, vem apresentando um aumento na incidência. Embora existam similaridades entre as lesões induzidas por HPV no colo uterino e no canal anal, a história natural das lesões precursoras de câncer anal ainda apresenta lacunas importantes quanto à precisão diagnóstica de comportamento biológico. A proteína inibidora de quinase p16INK4a tem sido alvo de vários estudos em lesões cervicais, os quais sugerem que sua sobre-expressão pode ser utilizado como indicador de comportamento biológico de progressão nas lesões induzidas por HPV. O presente estudo teve por objetivo determinar a expressão da proteína p16 nas neoplasias intraepiteliais anais de grau 2 (NIA2). Realizou-se estudo observacional do tipo série de casos durante o período de junho de 2017 a julho de 2018, no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Foram incluídas mulheres com diagnóstico de NIA2 e imunocompetente. A pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP sob número 80169417.3.0000.5201. Na análise imuno-histoquímica, sete amostras (54%) foram negativas. Destas, seis estavam associadas com HPV do tipo alto risco oncogênico, e das seis (46%) amostras positivas, três foram associadas ao HPV6 de baixo risco oncogênico. No presente estudo, verificou-se que a reação imuno-histoquímica para p16 nas neoplasias intraepiteliais anais grau 2 foi controverso, apresentando uma frequência elevada de casos discordantes.

**Palavras-chave:** Neoplasias do ânus; genes P16; HPV; Carcinoma *in situ*; Imunohistoquímica.

#### ABSTRACT

*Similar to what happens in the cervix, anal cancer is closely related to high-risk HPV infection and, in the last 30 years, it has been increasing in incidence. Although there are similarities between HPV-induced lesions in the uterine cervix and anal canal, the natural history of anal cancer precursor lesions still presents gaps related to diagnostic accuracy and biological behavior. The p16INK4a kinase inhibitor protein has been the target of several studies in cervical lesions, which suggest that its overexpression can be used as an indicator of biological behavior of progression in HPV-induced lesions. The present study aimed to determine the expression of p16 protein in grade 2 intraepithelial neoplasia (NIA2). During June 2017 to July 2018, this case series was conducted at the Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE, Brazil. The present study included women diagnosed with NIA2 that were immunocompetent and it was approved by the Research Ethics Committee of IMIP under the number of 80169417.3.0000.5201. In the immunohistochemical analysis, seven samples (54%) were negative and six of them were associated with high-risk oncogenic HPV. Considering the positive samples (46%), three were associated with low-risk oncogenic HPV6. In the present study, it was verified that the immunohistochemical reaction for p16 in grade 2 intraepithelial neoplasias was controversial, presenting a high frequency of discordant cases.*

**Key-words:** Anus neoplasms; Genes, p16; Papillomaviridae; Carcinoma *in situ*; immunohistochemical

#### INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o câncer anal vem apresentando um aumento da incidência absoluto e relativo<sup>1</sup>. Embora considerado pouco frequente na população geral, nos chamados grupos de risco, dentre eles: mulheres com histórico de neoplasia genital, a incidência é comparável à do colo do útero antes da implantação dos programas

<sup>1</sup>Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS

<sup>2</sup>Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP



de rastreio para o câncer cervical.<sup>2,3</sup>

O papiloma vírus humano (HPV) é o agente responsável por mais de 90% dos cânceres anais e cervicais. Existem mais de 40 subtipos de HPV com tropismo pelo trato anogenital. Os mesmos subtipos do HPV oncogênicos que promovem as lesões intraepiteliais do colo do útero estão relacionadas com as lesões intraepiteliais anais. Os tipos mais prevalentes de alto risco (AR-HPV) são HPV 16, 18, 33 e 31 e os de baixo risco (BR-HPV), 6 e 11.<sup>3</sup> É importante ressaltar que os tipos 6 e 11, embora sejam considerados de baixo risco, foram identificados no câncer de canal anal em uma frequência de 1,8 e 1,1 respectivamente.<sup>4</sup>

O padrão ouro para diagnóstico das lesões precursoras anais é o estudo histopatológico e as lesões identificadas são classificadas em neoplasia intraepitelial anal grau 1 (NIA1), quando até  $\frac{1}{3}$  do epitélio escamoso apresenta células imaturas atípicas, neoplasia intraepitelial anal grau 2 (NIA2) quando  $\frac{2}{3}$  do epitélio escamoso apresentam células imaturas atípicas e neoplasia intraepitelial anal grau 3 (NIA3) quando mais de  $\frac{2}{3}$  do epitélio escamoso está comprometido.<sup>5</sup> As NIA 2/3 são consideradas lesões de caráter progressivo e, por isso, o tratamento é recomendado. Contudo, existem limitações nos protocolos para classificação das NIA2/3 anais, sobretudo aquelas em que as alterações ficam limitadas aos  $\frac{2}{3}$  do epitélio.<sup>6</sup> Ainda, alguns estudos demonstram que a biópsia está sujeita a erros de amostragem e medições, sugerindo a necessidade de novas ferramentas para melhorar o diagnóstico da NIA2/3.<sup>7</sup>

A proteína supressora tumoral celular p16<sup>INK4a</sup> tem sido identificada como um marcador da infecção por AR-HPV.<sup>8</sup> Uma vez que as células transformadas pelos oncogenes virais E6 e E7 apresentam alteração na apoptose e na regulação do ciclo celular, expressando fortemente a p16 para controlar a ativação do ciclo celular irregular, esta proteína pode ser detectada por teste imunohistoquímico.<sup>9</sup> Este biomarcador tem sido utilizado com frequência em lesões cervicais para predizer o risco de progressão,<sup>10,11</sup> e poderia ser utilizado, da mesma forma, nas lesões anais, aprimorando, assim, a classificação histológica principalmente nas NIA2.<sup>12,13</sup> O presente estudo teve como objetivo determinar a expressão da proteína p16 nas NIA2 em mulheres imunocompetentes.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, do tipo série de casos no Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e laboratório de Anatomia Patológica, localizados no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), situado em Pernambuco – Brasil, durante o período de junho de 2017 a julho de 2018. Foi obtida uma amostra não probabilística de conveniência. Foram incluídas exclusivamente mulheres portadoras de diagnóstico de neoplasia intraepitelial ou câncer cervical que apresentavam NIA2 confirmados por diagnóstico histopatológicos e que tivessem genotipagem para o DNA de HPV. Foram excluídas mulheres que fizeram radioterapia, quimioterapia, uso de imunossupressores, HIV positivas, bem como, as que o histopatológico não estivesse arquivado no serviço ou amostras insuficientes para realização da imuno-histoquímica.

As mulheres que concordaram voluntariamente em participar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram incluídas no estudo. A pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa sob número 80169417.3.0000.5201. Foram selecionadas 34 mulheres, por amostragem consecutiva, e destas, restaram 13 para integrar a pesquisa. Após a inclusão no estudo a mulher respondeu ao questionário epidemiológico. Os blocos de parafina dos exames histopatológicos foram separados e encaminhados para realização da imuno-histoquímica.

Os blocos foram seccionados na espessura de 3  $\mu$ m, desparafinados e reidratados para a realização da técnica. Foi utilizado o método estreptoavidina-biotinaperoxidase para detecção das proteínas p16. A recuperação antigênica foi realizada em PT Link com temperatura de pré-aquecimento de 65 °C e temperatura de recuperação de 97 °C por um tempo de 20 minutos, utilizando-se também de recuperação antigênica EnVision™ FLEX Target Retrieval Solution High pH. A ligação antígeno-anticorpo foi visualizada com o cromógeno diaminobenzidina (DAB). A contra-coloração foi feita com hematoxilina de Harris; as lâminas foram desidratadas e montadas com resina sintética. Foram contados dez campos microscópicos de grande aumento (400X) e avaliado o percentual de núcleos e citoplasmas positivos para o p16. As secções interpretadas como p16 positivas demonstraram coloração nuclear e citoplasmática maior ou igual a 50%

**TABELA 1** Distribuição de frequência das características biológicas, socioeconômicas, sexuais, reprodutivas, comportamentais, clínicas e os achados citológicos e histopatológicos das mulheres com neoplasia cervical e anal

| Características                              | n    | %       |
|--|------|---------|
| <b>Biológicas</b>                            |      |         |
| <b>Idade</b>                                 |      |         |
| Mediana (Min-Máx) anos                       | 36   | 23 - 59 |
| < 35 anos                                    | 5    | 38,5    |
| > 35 anos                                    | 8    | 61,5    |
| <b>Cor</b>                                   |      |         |
| Branca                                       | 6    | 46,0    |
| Não branca                                   | 7    | 54,0    |
| <b>Socioeconômicas</b>                       |      |         |
| <b>Renda familiar</b>                        |      |         |
| < R\$ 954,00                                 | 7    | 54,0    |
| > R\$ 954,00                                 | 6    | 46,0    |
| <b>Escolaridade</b>                          |      |         |
| Mediana (Min-Máx) anos                       | 5    | 2 - 12  |
| 0 - 4 anos                                   | 5    | 38,5    |
| 5 - 12 anos                                  | 8    | 61,5    |
| <b>Procedência</b>                           |      |         |
| Rural  | 1    | 8,0     |
| Urbana                                       | 12   | 92,0    |
| <b>Sexuais</b>                               |      |         |
| <b>Idade da primeira relação sexual</b>      |      |         |
| Mediana (Min-Máx) anos                       | 16   | 12 - 24 |
| < 16   | 8    | 61,5    |
| > 16   | 5    | 38,5    |
| <b>Número de Parceiros</b>                   |      |         |
| Mediana (Min-Máx) parceiros                  | 6    | 1 - 20  |
| < 4  | 6    | 46,0    |
| > 4  | 7    | 54,0    |
| <b>Relação sexual anal</b>                   |      |         |
| Sim  | 12   | 92,0    |
| Não  | 1    | 8,0     |
| <b>Uso de preservativo</b>                   |      |         |
| Sim  | 4    | 31,0    |
| Não  | 9    | 69,0    |
| <b>Idade da primeira relação sexual anal</b> |      |         |
| Mediana (Min-Máx) anos                       | 23,5 | 16 - 30 |
| < 30 anos                                    | 12   | 92,0    |
| > 30 anos                                    | 1    | 8,0     |
| <b>Número de partos</b>                      |      |         |
| < 2  | 7    | 54,0    |
| > 2  | 6    | 46,0    |
| <b>Comportamentais</b>                       |      |         |
| <b>Uso de álcool</b>                         |      |         |
| Sim  | 7    | 54,0    |
| Não  | 6    | 46,0    |
| <b>Uso de tabaco</b>                         |      |         |
| Sim  | 2    | 15,0    |
| Não  | 11   | 85,0    |

**TABELA 2** Distribuição de frequência das características clínicas e os achados citológicos e histopatológicos das mulheres com neoplasia cervical e anal

| Características                 | n  | %     |
|---------------------------------|----|-------|
| <b>Prurido</b>                  |    |       |
| Sim                             | 1  | 8,0   |
| Não                             | 12 | 92,0  |
| <b>Sangramento</b>              |    |       |
| Sim                             | 0  |       |
| Não                             | 13 | 100,0 |
| <b>Doenças orificiais</b>       |    |       |
| <b>Hemorroida</b>               |    |       |
| Sim                             | 4  | 31,0  |
| Não                             | 9  | 69,0  |
| <b>Fissura</b>                  |    |       |
| Sim                             | 0  |       |
| Não                             | 13 | 100,0 |
| <b>Fístula</b>                  |    |       |
| Sim                             | 0  |       |
| Não                             | 13 | 100,0 |
| <b>Plicoma</b>                  |    |       |
| Sim                             | 10 | 77,0  |
| Não                             | 3  | 23,0  |
| <b>Citologia cervical</b>       |    |       |
| Inflamatório                    | 2  | 15,0  |
| LIEBG                           | 7  | 54,0  |
| LIEAG                           | 4  | 31,0  |
| <b>Histopatológico cervical</b> |    |       |
| NIC 1                           | 5  | 39,0  |
| NIC 2                           | 3  | 23,0  |
| NIC 3                           | 3  | 23,0  |
| Carcinoma                       | 2  | 15,0  |
| <b>Citologia anal</b>           |    |       |
| DLN                             | 2  | 15,0  |
| ASC-US                          | 2  | 15,0  |
| LIEABG                          | 5  | 39,0  |
| LIEAAG                          | 4  | 31,0  |

Abreviação: LIEBG: Lesão intraepitelial de baixo grau; LIEAG: Lesão intraepitelial de alto grau; NIC: Neoplasia intraepitelial cervical; DLN: Dentro dos padrões de normalidade; ASC-US: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*; LIEABG: Lesão intraepitelial anal de baixo grau; LIEAAG: Lesão intraepitelial anal de alto grau

da espessura do epitélio avaliado e as p16 negativas, menor que 50%.

A análise dos dados foi realizada utilizando o software estatístico Epi-Info versão 7 (*Centers for Disease Control and Prevention* [CDC], Atlanta, GA, USA). Foram obtidas tabelas de distribuição de frequência para as variáveis categóricas e mediana das variáveis quantitativas.

**TABELA 3** Descrição do tipo de HPV encontrados nas mulheres com LIEAG/NIA2 de acordo com a coloração para p16

| HPV   | Coloração P16 |          | Total |
|-------|---------------|----------|-------|
|       | Negativo      | Positivo |       |
| 6     | 0             | 3        | 3     |
| 16;33 | 1             | 0        | 1     |
| 16;6  | 2             | 0        | 2     |
| 31    | 1             | 1        | 2     |
| 31;6  | 1             | 1        | 2     |
| 33    | 1             | 0        | 1     |
| 81    | 1             | 0        | 1     |
| 85    | 0             | 1        | 1     |
| TOTAL | 7             | 6        | 13    |

Abreviação: HPV: *Human papiloma virus*

## RESULTADOS

Foram identificadas 34 mulheres com diagnóstico de NIA2, dessas 13 foram incluídas no estudo (três foram inegáveis e 18 não foi possível contato telefônico e não responderam aos telegramas). Em relação às características biológicas e socioeconômicas, oito (61,5%) das mulheres tinham idade maior ou igual a 35 mediana de 36 anos (mínima de 23 e máxima de 59 anos); sete (54%) eram não brancas e informaram renda familiar menor ou igual a R\$ 954,00; oito (61,5%) possuíam escolaridade superior a cinco anos; e 12 (92%) eram proveniente da zona urbana.

No que se refere às características sexuais, reprodutivas e comportamentais, oito (61,5%) mulheres iniciaram suas relações sexuais até os 16 anos; sete (54%) referiram mais de quatro parceiros durante a vida; nove (69%) negaram uso do preservativo masculino e 12 (92%) afirmaram ter tido relação sexual anal antes dos 30 anos.

Em relação ao comportamento, a maioria sete (54%) referiram uso regular de bebida alcoólica e 11 (85%) negaram uso de tabaco. Quanto às doenças orificiais, observou-se em dez (77%) casos, plicomas. Foram observadas, sete (54%) com citologia cervical de lesão intraepitelial de

baixo grau (LIEBG); seis (46%) o resultado histopatológico de neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou 3 e dois (15%) carcinoma cervical; e cinco (39%) com LIEBG na citologia anal.

Na avaliação imuno-histoquímica, tivemos sete (54%) amostras negativas, seis (46%) estavam associadas com AR-HPV. Seis (46%) amostras foram positivas, três foram associadas ao HPV6 de baixo risco.

## DISCUSSÃO

Considerando os resultados encontrados, observamos que o perfil das pacientes diagnosticadas com neoplasia intraepitelial anal grau 2 (NIA 2) são mulheres com idade maior que 35 anos, de baixa classe econômica e que residem em área urbana (tabela 1). Em relação à sexualidade, destacou-se o perfil de uma mulher com histórico de coitarca precoce, prática de sexo vaginal desprotegido e realização do coito anal receptivo (tabela 1).

O início da vida sexual precoce e sexo desprotegido expõe a mulher às infecções por HPV genital, a presença do HPV na cérvix uterina aumenta em até 20 vezes a chance de identificação de DNA de HPV no canal anal.<sup>15</sup> Embora a referência à prática do coito anal tenha sido elevada em nossa amostra, não existe consenso com relação à associação entre tal comportamento sexual e o aumento do risco para o desenvolvimento de lesões pré-malignas anais em mulheres.<sup>15,16</sup> Quanto às características clínicas, o plicoma foi a doença orificial mais frequentemente observada, tal achado está de acordo com estudos anteriores.<sup>17</sup>

No presente estudo, foram evidenciadas três amostras positivas para AR-HPV com expressão da p16 positiva. Esse achado concordante nos faz inferir que essa NIA2 está apresentando elevada produção da oncoproteína E7 que bloqueia a proteína pRB, desregulando o ciclo celular. A produção exacerbada de p16 ocorre como uma tentativa de impedir a proliferação celular.<sup>18</sup> Nesses casos, a expressão da p16 é preditora de progressão da doença. Outro achado esperado foram quatro amostras negativas para AR-HPV com reação imuno-histoquímica para p16 negativa. Considerando que os BR-HPV frequentemente não se integram ao genoma do hospedeiro, não interferindo com a pRB, essas lesões não devem sobre expressar p16 (tabela 3).<sup>12</sup>

Entretanto, foram encontradas amostras com resultados discordantes. Seis lesões foram positivas para DNA de AR-HPV de forma isolada ou combinada, e foram negativas para p16 (tabela 3). Tal achado poderia ser explicado pela inadequada qualidade do material para realização da imuno-histoquímica. Esta condição foi analisada por um estudo,<sup>19</sup> em que foram criados protocolos concebidos para provocar a perda de antigenicidade da amostra por meio de oxidação química, foto-oxidação e secagem artificial. Estas alterações programadas foram aplicadas em tecidos contendo antígenos específicos para investigar sua sensibilidade à imuno-histoquímica.

Os resultados da análise, após irradiação das amostras com UVA durante 7 dias e tratamento com calor seco durante 4 semanas, mostram uma diminuição das intensidades de coloração para vários antígenos, dentre eles o p16. Portanto, o tempo e as condições de armazenamento das amostras podem expor o material a fatores adversos com redução da qualidade para a reação imuno-histoquímica contribuindo para resultados falso-negativos.<sup>19</sup> Não podemos excluir essa possibilidade de nosso estudo, considerando que as biópsias analisadas foram coletadas entre os anos de 2011 a 2014, e a reação para p16 foi realizada em 2018 e o envelhecimento do material pode ter influenciado negativamente na intensidade da coloração imuno-histoquímica.<sup>20</sup>

Uma outra explicação, seria que essas NIA2, embora apresentassem AR-HPV, a resposta adequada do sistema imune do hospedeiro manteria níveis baixos de expressão dos oncogenes E7 e a lesão não apresentaria comportamento progressivo, a exemplo do que ocorre com as lesões do colo uterino. Ou ainda, limitações na amostragem e dificuldades de medições levou a um sobrediagnóstico na histologia.

Nesta série de casos, também existiram casos de NIA2 induzidas por BR-HPV positivas para p16. Os genótipos de baixo risco raramente causam câncer por serem menos propensos a se integrarem ao genoma do hospedeiro. A estrutura e a função das proteínas E7, também diferem daquelas dos genótipos de alto risco e, em alguns casos, impedem a interação com o pRb.<sup>21</sup> Porém, apesar de incomum, a integração do HPV de baixo risco no DNA celular pode ocorrer e ativar os oncogenes celulares ou

suprimir os genes supressores de tumor, impulsionando a progressão do câncer.<sup>22</sup>

O achado do vigente estudo corrobora com os dados colhidos de um trabalho realizado com 41 homens que fazem sexo com homens (HSH), HIV positivos em que analisadas 42 verrugas anais e descrito que quatro (9,52%) verrugas continham regiões de NIA 2, e foram identificados apenas os genótipos de HPV 6 ou 11.<sup>26</sup> O comportamento inusitado pode ser explicado pela possibilidade de mutagênese sítio-dirigida na oncoproteína E7 do HPV 6, aumentando a afinidade e capacidade de transformação de pRB.<sup>27</sup> Este mecanismo explicaria a capacidade de expressão da p16 neste tipo de genótipo mutado.<sup>23</sup>

Outro aspecto importante a ser considerado é não ser possível excluir a possibilidade das lesões associadas ao HPV6 terem sido induzidas por um genótipo de alto risco que estava presente simultaneamente, porém durante o processo de extração houve perda do DNA, restando apenas o DNA do HPV de baixo risco.<sup>24</sup>

O estudo realizado apresentou limitações importantes em razão do tipo de desenho e pequeno número de sujeitos. Um outro fator limitante foi não ter sido realizada a técnica de microdissecção por captura a laser nas amostras. Essa técnica permite selecionar a melhor área histológica para extração e a confirmação do tipo específico de HPV que a causou, por meio da análise do DNA do HPV. Esse artifício é útil pois impede que haja falsas interpretações das lesões nos casos em que mais de um tipo de HPV está presente no tecido.<sup>25</sup>

No presente estudo, verificou-se que a reação imuno-histoquímica para p16 nas neoplasias intraepiteliais anais grau 2 foi controversa, apresentando uma frequência elevada de casos discordantes. Esses casos discordantes podem ser atribuídos ao número pequeno da amostra e as condições de realização da p16 não terem sido suficientemente adequadas. Portanto, estudos prospectivos com adequadas condições para realização da reação imuno-histoquímica para p16 e seguimento das mulheres são necessários. ●●●

#### **Correspondência**

**Nome:** Letícia Coelho Ferreira

**Morada:** Av. Beira Rio, 330, ap. 102 – Recife - PE

**e-mail:** leticia1905@gmail.com

**Conflito de interesse:** Os autores desse estudo declaram não haver conflitos de interesse.

**Agradecimentos:** Os autores deste estudo agradecem ao Programa de Iniciação Científica (PIC-FPS), à Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), ao Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), ao Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do IMIP e ao Serviço de Anatomia Patológica do IMIP.

**Contribuições:** Beatriz Henriques dos Santos Feitosa contribuiu com a concepção e o delineamento do projeto, com a coleta, análise e interpretação dos dados, bem como com redação do artigo final da versão a ser publicada. Daniela Mayumi Takano colaborou na coleta e análise de dados. Letícia Ferreira Coelho contribuiu com a concepção e o delineamento do projeto, com a coleta, análise e interpretação dos dados, bem como com a redação do artigo final. Letícia Klabin Marques Monteiro com a concepção e o delineamento do projeto, com a coleta, análise e interpretação dos dados, bem como com a redação do artigo final da versão a ser publicada. Sandra de Andrade Gouveia Heráclio contribuiu com a concepção e o delineamento do projeto, com a análise e interpretação dos dados e foi imprescindível na redação do artigo final.

## REFERÊNCIAS

1. Wilkinson JR, Morris EJA, Downing A, et al. The rising incidence of anal cancer in England 1990-2010: A population-based study. *Color Dis.* 2014;16(7):234-239. doi:10.1111/codi.12553
2. Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP, Baxter NN, Roberts PL, Ricciardi R. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasms. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):643-649. doi:10.1097/AOG.0b013e31820bfb16
3. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(7):1626-1636. doi:10.1002/ijc.24116
4. Roberts MJD. This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please c. doi:10.1111/joms.
5. Mathews WC, Sitapati A, Caperna JC, Barber RE, Tugend A, Go U. Measurement characteristics of anal cytology, histopathology, and high-resolution anoscopy visual impression in an anal dysplasia screening program. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37(5):1610-1615. doi:10.1097/00126334-200412150-00014
6. Alam NN, White DA, Narang SK, Daniels IR, Smart NJ. Systematic review of guidelines for the assessment and management of high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN II/III). *Color Dis.* 2016;18(2):135-146. doi:10.1111/codi.13215
7. Mathews WC, Cachay ER, Caperna J, Sitapati A, Cosman B, Abramson I. Estimating the accuracy of anal cytology in the presence of an imperfect reference standard. *PLoS One.* 2010;5(8):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0012284
8. Benevolo M, Terrenato I, Mottolese M, et al. Comparative evaluation of nm23 and p16 expression as biomarkers of high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia 2+ lesions of the uterine cervix. *Histopathology.* 2010;57(4):580-586. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03674.x
9. Manuscript A. The Regulatory Mechanisms of Tumor Suppressor p16INK4 and Relevance to cancer. 2012;50(25):5566-5582. doi:10.1021/bi200642e.The
10. Nishio S, Fujii T, Nishio H, et al. P16INK4a immunohistochemistry is a promising biomarker to predict the outcome of low grade cervical intraepithelial neoplasia: Comparison study with HPV genotyping. *J Gynecol Oncol.* 2013;24(3):215-221. doi:10.3802/jgo.2013.24.3.215
11. Krishnappa P, Mohamad IB, Lin YJ, Barua A. Expression of P16 in high-risk human papillomavirus related lesions of the uterine cervix in a government hospital, Malaysia. *Diagn Pathol.* 2014;9:1-6. doi:10.1186/s13000-014-0202-z
12. Bean SM, Eltoun I, Horton DK, Whitlow L, Chheng DC. Immunohistochemical expression of p16 and Ki-67 correlates with degree of anal intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(4):555-561. doi:10.1097/PAS.0b013e31802ca3f4
13. Leeman A, Pirog EC, Doorbar J, et al. Presence or Absence of Significant HPV E4 Expression in High-grade Anal Intraepithelial Neoplasia with p16/Ki-67 Positivity Indicates Distinct Patterns of Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(4):463-471. doi:10.1097/PAS.0000000000000984
14. Ortiz AP, Romaguera J, Pérez CM, et al. Prevalence, genotyping, and correlates of anogenital HPV infection in a population-based sample of women in Puerto Rico. *Papillomavirus Res.* 2016;2:89-96. doi:10.1016/j.pvr.2016.04.002
15. van der Zee R, Richel O, de Vries H, Prins J. The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups? *Neth J Med.* 2013;71(7):401411.
16. Koppe DC, Bandeira CB, Rosa MRD, Cambuzzi E, Meurer L, Fagundes RB. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia in women with genital neoplasia. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(4):442-445. doi:10.1007/DCR.0b013e3182061b34
17. Retamozo-Palacios M, De Sousa JB, Santos JB. Lesões anorretais em pacientes HIV positivos usuários de terapia anti-retroviral de alta efetividade. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(3):286-289. doi:10.1590/S0037-86822007000300007
18. Reuschenbach M, Waterboer T, Wallin KL, et al. Characterization of humoral immune responses against p16, p53, HPV16 E6 and HPV16 E7 in patients with HPV-associated cancers. *Int J Cancer.* 2008;123(11):2626-2631. doi:10.1002/ijc.23837
19. Blind C, Koepfenik A, Pacyna-Gengelbach M, et al. Antigenicity testing by immunohistochemistry after tissue oxidation. *J Clin Pathol.* 2008;61(1):79-83. doi:10.1136/jcp.2007.047340
20. Mirlacher M, Kasper M, Storz M, et al. Influence of slide aging on results of translational research studies using immunohistochemistry. *Mod Pathol.* 2004;17(11):1414-1420. doi:10.1038/modpathol.3800208
21. Raybould R, Fiander A, Hibbitts S. Human Papillomavirus Integration and its Role in Cervical Malignant Progression. *Open Clin Cancer J.* 2011;5:1-7. doi:10.2174/1874189401105010001
22. Turazza E, Ojeda R, Bercovich A, Grinstein S. Integration of Human Papillomavirus Type 6a DNA in a Tonsillar Carcinoma: Chromosomal Localization and Nucleotide Sequence of the Genomic Target Region. *Cancer Res.* 1994;54(5):1305-1312.
23. Siegenbeek van Heukelom ML, Richel O, de Vries HJC, et al. Low- and high-risk human papillomavirus genotype infections in intra-anal warts in HIV-positive men who have sex with men. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):735-743. doi:10.1111/bjd.14567
24. Sang BC, Barbosa MS. Single amino acid substitutions in "low-risk" human papillomavirus (HPV) type 6 E7 protein enhance features characteristic of the "high-risk" HPV E7 oncoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(17):8063-8067. doi:10.1073/pnas.89.17.8063
25. Cornall AM, Roberts JM, Garland SM, Hillman RJ, Grulich AE, Tabrizi SN. Anal and perianal squamous carcinomas and high-grade intraepithelial lesions exclusively associated with "low-risk" HPV genotypes 6 and 11. *Int J Cancer.* 2013;133(9):2253-2258. doi:10.1002/ijc.28228

## Excisão total do mesorecto via transanal

### – A introdução de uma nova técnica

### *Transanal total mesorectal excision – Introduction of a new technique*

S Ourô<sup>1</sup>; M Peralta Ferreira<sup>1</sup>; D Albergaria<sup>1</sup>; Ramos J.<sup>1</sup>; C Resende<sup>2</sup>; P Roquete<sup>2</sup>; J Damião Ferreira<sup>2</sup>; R Maio<sup>1</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** O desafio do tratamento da neoplasia do recto tem motivado grande evolução com implementação de novas técnicas cirúrgicas. A Excisão Total do Mesorecto via transanal (TaTME) é a mais recente abordagem desenvolvida para facilitar a dissecação pélvica dos tumores do recto médio e baixo.

**Objetivos:** Análise dos resultados clínicos e oncológicos a curto prazo da introdução da nova técnica TaTME.

**Material e Métodos:** Estudo descritivo retrospectivo com base de dados prospectiva de duas Unidades de Cirurgia Colorectal no período decorrido entre Março de 2016 e Dezembro de 2018.

**Resultados:** Esta amostra incluiu 50 doentes submetidos a TaTME, 49(98%) por patologia maligna, 31(62%) do sexo masculino. Não foram registados casos de conversão transanal. Obtiveram-se 49 (98%) mesorectos completos/quase completos e todas as ressecções foram R0. Verificaram-se 11 (22%) casos de morbilidade Clavien-Dindo IIIB. Aos 3 anos 1 (2%) doente evidenciou recidiva síncrona local e à distância, 8 (16%) recidiva à distância, tendo a sobrevivência global e livre de doença sido 92% e 82%, respectivamente.

**Conclusões:** A técnica TaTME parece atingir resultados clínicos e oncológicos não inferiores à técnica padrão. Os resultados da curva de aprendizagem evidenciam a grande exigência associada à introdução de uma nova abordagem, tecnicamente complexa, e a necessidade da implementação standardizada.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The challenge of rectal cancer treatment has greatly evolved with implementation of new surgical techniques. Transanal Total Mesorectal Excision (TaTME) is the most recent approach developed to facilitate pelvic dissection of mid and distal rectal tumours.

**Objectives:** To analyse the short-term clinical and oncological outcomes of the introduction of TaTME.

**Methods:** Retrospective descriptive study with data from two colorectal units between March 2016 and December 2018.

**Results:** There were 50 patients that underwent TaTME, 49(98%) for cancer and 31(62%) of male gender. There were no cases of transanal conversion. There was 49 (98%) of complete or near complete specimens and all the resections were R0.

There were 11 (22%) cases of Clavien-Dindo IIIB morbidity. At 3 years 1 (2%) patient has synchronous local and distant recurrence, 8 (16%) had distant recurrence and overall survival and disease free survival were 92% and 82%, respectively.

**Conclusions:** TaTME appears to have clinical and oncological results not inferior to the gold standard technique. The learning curve results show how demanding this new approach can be and, because of that, the need for a standardized implementation.

#### INTRODUÇÃO

O cancro do recto é uma das neoplasias mais prevalentes a nível mundial e o seu tratamento cirúrgico *gold standard* consiste na excisão total do mesorecto (ETM) cuja evolução passa atualmente pela abordagem laparoscópica.<sup>1-4</sup>

Sendo as margens circunferencial/ distal e a integridade do mesorecto os principais factores de prognóstico de recidiva local, a importância da qualidade da peça cirúrgica torna-se evidente.<sup>5</sup> De igual modo, os factores de risco para margem circunferencial positiva e para dificuldade técnica intraoperatória são o sexo masculino, índice de massa corporal (IMC) elevado, pélvis estreita, lesões distais e o estadio-T avançado.

Assim, se por um lado é necessário garantir resultados oncológicos óptimos, por outro, no subgrupo de doentes

<sup>1</sup>Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Beatriz Ângelo

<sup>2</sup>Serviço de Cirurgia Geral do Hospital da Luz Lisboa



com factores de risco, a ETM é tecnicamente difícil pelo desafio da dissecação num espaço restrito, de visão limitada, que dificulta também a aferição de uma margem segura deagrafagem.

A excisão total do mesorecto por via transanal (TaTME), desenvolvida em 2010 por Antonio Lacy e Patricia Sylla surgiu para tentar ultrapassar as dificuldades da dissecação do compartimento pélvico, possibilitando uma melhor visualização dos feixes vasculo-nervosos e do septo recto-prostático/recto-vaginal, melhor definição da margem cirúrgica distal evitando aagrafagem e permitindo a realização de *washout* apropriado.<sup>6-11</sup> Utilizando duas equipas cirúrgicas em abordagem síncrona transabdominal e transanal permite diminuir o tempo operatório e a fadiga do cirurgião na fase crítica da cirurgia.<sup>12</sup>

A técnica TaTME é particularmente vantajosa para os doentes de sexo masculino, com elevado IMC e obesidade visceral, pélvis estreita, próstata aumentada e lesões volumosas localizados na face anterior do recto.<sup>13-15</sup>

Este estudo apresenta os resultados clínicos e oncológicos a curto prazo da introdução do TaTME num grupo de Cirurgia Colorectal.

## MÉTODOS

Este é um estudo descritivo retrospectivo dos primeiros 50 doentes consecutivos submetidos a TaTME no período entre Março 2016 e Dezembro de 2018 em duas instituições Centros de Referência de Oncologia de Adultos - Cancro do Recto (Hospital Beatriz Ângelo e Hospital da Luz Lisboa).

O tratamento estatístico dos resultados foi feito com recurso ao programa SPSS *Statistics Standard* 20 com curvas de Kaplan-Meier para a análise de sobrevivência.

## RESULTADOS

Durante o período elegido foram submetidos a TaTME um total de 50 doentes, 49 (98%) por neoplasia maligna e 1(2%) por doença benigna (adenoma tubuloviloso com displasia de alto grau não ressecável endoscopicamente).

A amostra caracterizou-se por 31 (62%) doentes do sexo masculino, com uma mediana de idades de 66 (40-85) e um IMC de 26 (19-39). A maioria dos pacientes (96%) apresentou um *performance status* (ECOG

**TABELA 1** População

|   | Total 50 casos |
|---|----------------|
| <b>Sexo n (%)</b>                       |                |
| Masculino                               | 31 (62)        |
| Feminino                                | 19 (38)        |
| <b>Idade, mediana</b>                   | 66 (40 - 85)   |
| <b>IMC, mediana</b>                     | 26 (19 - 39)   |
| <b>ASA, n (%)</b>                       |                |
| I                                       | 2 (4)          |
| II                                      | 35 (70)        |
| III                                     | 13 (26)        |
| <b>Cirurgia abdominal prévia, n (%)</b> | 7 (14)         |
| Histerectomia                           | 2              |
| Colectomia                              | 2              |
| Apendicectomia                          | 2              |
| Ressecção anterior do recto alta        | 1              |

- *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0. Trinta e cinco (70%) doentes foram classificados como ASA (*American Society of Anaesthesiologists*) II e 7 (14%) tinham antecedentes de laparotomia (Tabela 1).

## Estadiamento pré-operatório e terapêutica neoadjuvante

Foram registados 18 (37%) casos de neoplasia do recto inferior, 28 (57%) do recto médio e 3 (6%) do recto superior.

Todos os doentes realizaram estadiamento com ressonância magnética (RM) pélvica e tomografia computadorizada (TC) toraco-abdominal com excepção de 2, que efectuaram ecoendoscopia (por presença de prótese metálica). Em RM foi detectada invasão da fascia mesorectal (FMR) em 10 (21%) doentes e invasão vascular extra-mural (EMVI) em 5 (10%) pacientes. Verificou-se um predomínio de doentes em estadio III e a mediana do valor de antigénio carcinoembrionário (CEA) foi de 1,35 (1,3-1,4) ng/mL.

Vinte e quatro (49%) doentes foram submetidos a terapêutica neoadjuvante, tendo 23 (96%) realizado quimiorradioterapia (QRT) esquema longo e 1(4%) quimiorradioterapia esquema curto. A RM pélvica de re-estadiamento foi realizada às 6 semanas pós término da neoadjuvância e mostrou bons respondedores (*Tumour Regression Grade* - TRG 1 e 2) em 48%<sup>16,17</sup> (Tabela 2).

**TABELA 2** Estadiamento e terapêutica neoadjuvante

|   | Total 49 casos |
|---|----------------|
| <b>Localização, n (%)</b>                             |                |
| 1/3 superior  | 3 (6)          |
| 1/3 médio   | 28 (57)        |
| 1/3 inferior  | 18 (37)        |
| <b>Distância tumor à margem anal, mm, mediana</b>     | 44 (15 - 80)   |
| <b>Estadiamento RM, n (%)</b>                         |                |
| ≥ cT3   | 25 (51)        |
| N+  | 25 (51)        |
| <b>FMR, n (%)</b>                                     |                |
| Livre   | 39 (79)        |
| Ameaçada ou invadida                                  | 10 (21)        |
| <b>EMVI, n (%)</b>                                    |                |
| Ausente   | 44 (90)        |
| Presente  | 5 (10)         |
| <b>Estadio, n (%)</b>                                 |                |
| Estadio I   | 17 (35)        |
| Estadio II  | 5 (10)         |
| Estadio III   | 26 (53)        |
| Estadio IV  | 1 (2)          |
| <b>Quimiorradioterapia, n (%)</b>                     | 24 (49)        |
| QRT esquema longo                                     | 23             |
| QRT esquema curto                                     | 1              |
| <b>Resposta ao tratamento neoadjuvante TRG, n (%)</b> |                |
| mTRG 1 e 2 (tumor ausente ou residual)                | 11 (48)        |
| mTRG 3 (fibrose e tumor)                              | 2 (9)          |
| não discriminado                                      | 10 (43)        |

RM: ressonância magnética; FMR: fásia mesorectal;  
EMVI: invasão venosa extramural; QRT: quimiorradioterapia;  
mTRG: taxa de regressão tumoral por ressonância magnética

### Técnica cirúrgica

Todas as cirurgias foram realizadas com duas equipas, abdominal e transanal, a trabalhar de forma síncrona. Não houve mortalidade intra-operatória.

### Fase abdominal

Todos os doentes realizaram preparação intestinal mecânica oral e o tempo entre o término da QRT e a cirurgia teve uma mediana de 12 (7-12) semanas.

A fase abdominal foi realizada por laparoscopia clássica em 42 (84%) doentes e por cirurgia roboticamente assistida 4 (8%) casos, perfazendo um total de 46 (92%) operados

**TABELA 3** Técnica cirúrgica

|  | Total 50 casos  |
|--|-----------------|
| <b>Intervalo QRT – cirurgia, semanas, mediana</b>  | 12 (7 - 12)     |
| <b>Indicação cirúrgica, n (%)</b>                  |                 |
| Maligna  | 49 (98)         |
| Benigna  | 1 (2)           |
| <b>Fase abdominal, n (%)</b>                       |                 |
| Laparoscópica clássica                             | 42 (84)         |
| Laparoscopia robótica                              | 4 (8)           |
| Laparotomia  | 4 (8)           |
| <b>Conversão, n (%)</b>                            |                 |
| Abdominal  | 4 (8)           |
| Transanal  | 0 (0)           |
| <b>Anastomose, n (%)</b>                           |                 |
| Mecânica   | 40 (85)         |
| Manual   | 7 (15)          |
| <b>Anastomose, n (%)</b>                           |                 |
| T-T  | 11 (23)         |
| L-T  | 34 (73)         |
| Bolsa ileal  | 2 (4)           |
| <b>Anastomose - linha dentada, mm, mediana</b>     | 20 (0-70)       |
| <b>Local de extracção da peça cirúrgica, n (%)</b> |                 |
| Suprapúbica (Pfannenstiel)                         | 39 (85)         |
| Fossa ilíaca esquerda                              | 5 (11)          |
| Transanal  | 2 (4)           |
| Não aplicável                                      | 4               |
| <b>Complicações operatórias, n (%)</b>             | 3 (6)           |
| Fase abdominal                                     |                 |
| Hemorragia pré-sagrada                             | 1 (2)           |
| Fase transanal                                     |                 |
| Lesão uretral                                      | 1 (2)           |
| Lesão vaginal                                      | 1 (2)           |
| <b>Estoma, n (%)</b>                               |                 |
| Ileostomia derivativa                              | 47 (94)         |
| Colostomia terminal                                | 2 (4)           |
| Ileostomia terminal                                | 1 (2)           |
| <b>Tempo operatório, min, mediana</b>              | 285 (201 - 445) |
| <b>Perda hemática, mL, mediana</b>                 | 200 (50 - 2000) |

por via minimamente invasiva. Verificaram-se 4 (8%) casos de conversão abdominal, 1 por intolerância ao pneumoperitoneu, 1 por hemorragia pré-sagrada e 2 por dificuldade técnica associada a obesidade. Procedeu-se à mobilização sistemática do ângulo esplénico do cólon tendo a laqueação vascular mesentérica inferior sido proximal em 40 (80%)

**TABELA 4** Internamento e complicações pós-operatórias

|  | Total 50 casos                                       |
|--|--|
| Duração do internamento, dias, mediana   | 8 (3-29)   |
| Mortalidade aos 30 dias, n (%)   | 0 (0)  |
| Complicações pós-operatória (tratamento), n (%)  | 22 (44)  |
| Clavien-Dindo I<br>• Íleos   | 1 (2)  |
| Clavien-Dindo II<br>• Infecção respiratória (AB)<br>• Bacteriémia (AB)<br>• Infecção tracto urinário (AB)<br>• Ileostomia de alto débito (lentificadores transitos)<br>• Fístula anastomótica, fistula recto-vaginal (AB)<br>• Fístula anastomótica, abscesso pélvico (AB)   | 9 (18)<br>2<br>1<br>3<br>1<br>1<br>1                 |
| Clavien-Dindo IIIA<br>• Fístula anastomótica, cavidade pré-sagrada (AB, endosponge)  | 1 (2)  |
| Clavien-Dindo IIIB<br>• Evisceração (ressutura parede abdominal)<br>• Fístula pancreática (drenagem)<br>• Hematoma intrabdominal (evacuação)<br>• Hérnia paraileosómica (herniorrafia)<br>• Lesão iatrogénica delgado (resseccção segmentar)<br>• Fístula anastomótica<br>Drenagem transanal<br>Drenagem transabdominal<br>Desmontagem da anastomose + colostomia terminal | 11 (22)<br>1<br>1<br>2<br>1<br>1<br>1<br>3<br>1<br>1 |

AB: antibioticoterapia

doentes. Concomitantemente à ressecção do recto foram realizadas 1 linfadenectomia ilíaca, 2 metastasectomias hepáticas, 1 hemicolecotomia esquerda e 2 protocolectomias totais com bolsa ileoanal. Todos os doentes com anastomose primária fizeram ileostomia de protecção. A extracção da peça cirúrgica foi realizada através de incisão de Pfannenstiel em 39 (85%) dos casos e foi deixado dreno aspirativo pélvico em 24 (48%) (Tabela 3).

### Fase transanal

Recorreu-se à utilização do *Lone Star® Retractor* (Cooper Surgical, USA) e do *GelPOINT® Path Transanal Access Platform* (Applied Medical, USA) em todos os doentes. Não houve nenhum caso de conversão transanal.

Fizeram-se 47 anastomoses das quais 40 (85%) mecâ-

nicas e 7 (15%) manuais sendo privilegiada a montagem latero-terminal (76%). A mediana da distância da anastomose à linha dentada foi de 20 (0-70) mm. Três doentes permaneceram com estomas terminais definitivos por opção clínica, 1 por incontinência fecal e 2 por elevado risco de deiscência. Verificaram-se 2 (4%) complicações intra-operatórias, 1 lesão uretral e 1 lesão da vagina, ambas reparadas no mesmo tempo operatório (Tabela 3).

### Internamento e complicações pós-operatórias

A duração do internamento registou uma mediana de 8 dias com uma taxa de reinternamento de 12%. Vinte e dois (44%) doentes apresentaram complicações pós-operatórias, sendo 1 (2%), 9 (18%), 1 (2%) e 11 (22%) Clavien-Dindo I, II, IIIA e IIIB, respectivamente. Os valores

**TABELA 5** Resultados anatomo-patológicos

|  | Total 50 casos |
|--|----------------|
| <b>Estadio, n (n%)</b>                       |                |
| Benigno                                      | 1 (2)          |
| TONOMO                                       | 4 (8)          |
| I  | 23 (46)        |
| II   | 5 (10)         |
| III  | 16 (32)        |
| IV   | 1 (2)          |
| <b>Radicalidade, n (n%)</b>                  |                |
| R0   | 50 (100)       |
| <b>Qualidade do mesorecto, n (n%)</b>        |                |
| Completo                                     | 40 (80)        |
| Quase completo                               | 9 (18)         |
| Incompleto                                   | 1 (2)          |
| <b>Nº de gânglios ressecados, n, mediana</b> | 19 (4 - 52)    |
| <b>Margem livre, n (n%)</b>                  |                |
| Distal                                       | 50 (100)       |
| Circunferencial                              | 49 (98)        |
| <b>Maior eixo tumoral, mm, mediana</b>       | 28 (15-45)     |

referidos dizem respeito não apenas à morbidade hospitalar ou a 30 dias mas sim à morbidade global. Não foi registado nenhum caso de mortalidade.

Neste estudo, a definição de deiscência anastomótica englobou *leak* radiológico, clínico, abscesso pélvico e perianastomótico de acordo com o *International Study Group of Rectal Cancer*. Assim, verificaram-se 8 (17%) deiscências anastomóticas, 5 reoperadas sob anestesia geral: 3 submetidas a drenagem transanal, 1 a drenagem transabdominal e, em apenas 1, a desmontagem de anastomose. Metade ocorreram pós quimiorradioterapia (Tabela 4).

### Resultados Anatomopatológicos

Nesta amostra verificou-se 100% de ressecção R0, 98% de margem circunferencial negativa e uma mediana de 19 (4-52) gânglios ressecados. Nos doentes não submetidos a tratamento neoadjuvante, obteve-se amostragem ganglionar superior a 12 gânglios em 24 (92%) dos casos. No que concerne a qualidade do mesorecto, obtiveram-se 49 (98%) de mesorectos completo ou quase completo (Tabela 5).

**TABELA 6** Seguimento pós-operatório

|  | Total 50 casos |
|--|----------------|
| Encerramento de ileostomia,              | 39 (83)        |
| Tempo até encerramento, semanas, mediana | 29 (2 - 56)    |
| QT adjuvante                             | 23 (46)        |
| Mortalidade aos 30 dias                  | 0              |
| Mortalidade global                       | 4 (8)          |
| Recidiva síncrona local + à distância    | 1 (2)          |
| Recidiva à distância                     | 8 (16)         |

### Seguimento pós-operatório

Dos 27 doentes com indicação para adjuvância, 23 (85%) foram submetidos a quimioterapia e 4 não a realizaram, 3 por complicações e 1 por recusa.

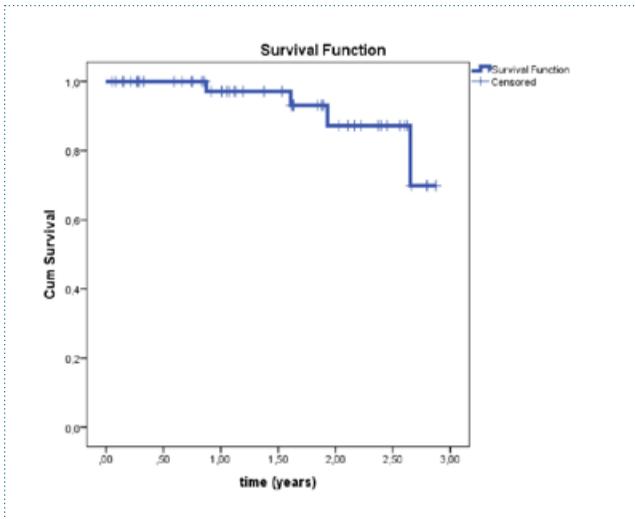
Até à data da realização deste estudo, 39 (83%) das 47 ileostomias derivativas tinham sido encerradas, sendo a mediana de tempo para o encerramento de 31 (2 - 67) semanas. Dos 8 doentes com *leaks* anastomóticos, 4 vieram já a encerrar as ileostomias derivativas.

No que concerne a resultados oncológicos, verificaram-se 8 (16%) casos de recidiva à distância e 1 (2%) caso de recidiva síncrona local/ à distância (Tabela 6).

A sobrevivência global calculada aos 1 e 3 anos foi de 98 e 92% e a sobrevivência livre de doença foi de 84% e 82%, respectivamente (Figuras 1 e 2). Especificamente, a sobrevivência livre de doença local aos 1 e 3 anos foi em ambos os casos de 98% e a sobrevivência livre de doença à distância aos 1 e 3 anos foi de 84 e 82%, respectivamente (Figuras 3 e 4).

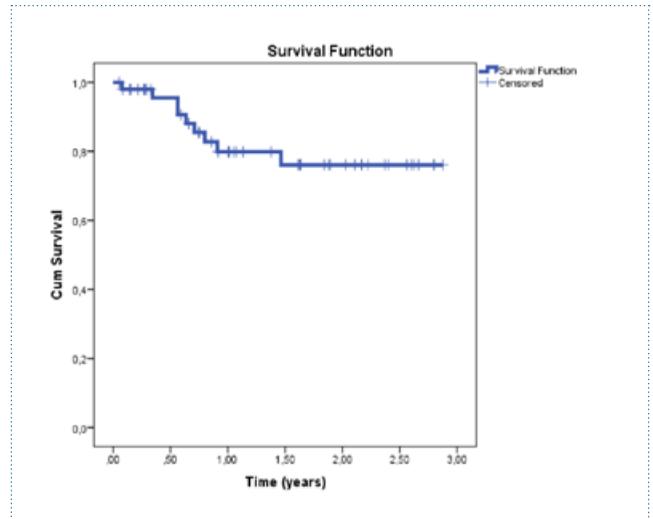
### DISCUSSÃO

A Excisão Total do Mesorecto por via Transanal (TaTME) consiste na mais recente abordagem cirúrgica desenvolvida para ultrapassar a dificuldade da dissecação pélvica dos tumores do recto. De acordo com a literatura publicada a técnica parece reproduzir, se não superar, os resultados da laparoscopia clássica, sobretudo no subgrupo mais



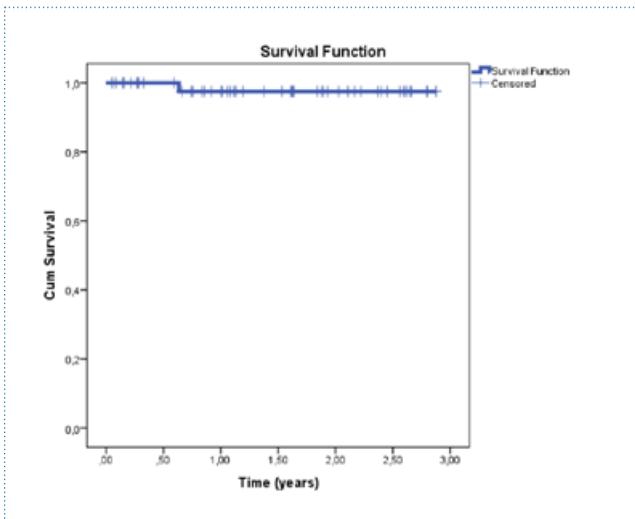
**FIGURA 1** Sobrevivência global.

Sobrevivência Global 1 ano - 98%  
Sobrevivência Global 3 anos-92%



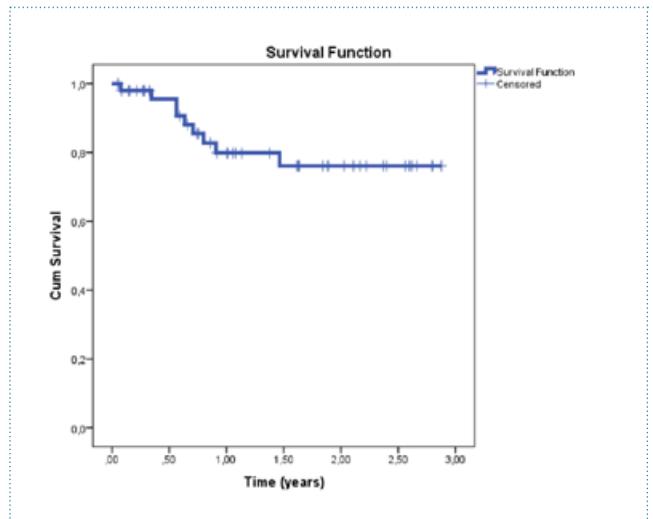
**FIGURA 2** Sobrevivência livre de doença.

Sobrevivência livre de doença 1 ano - 84%  
Sobrevivência livre de doença 3 anos - 82%



**FIGURA 3** Recidiva local.

Sobrevivência livre de doença local 1 ano - 98%  
Sobrevivência livre de doença local 3 anos - 98%



**FIGURA 4** Recidiva à distância.

Sobrevivência livre de doença à distância 1 ano - 84%  
Sobrevivência livre de doença à distância 3 anos - 82%

desafiante de doentes, homens obesos com pélvis estreitas e tumores distais.<sup>18-22</sup> Se inicialmente a técnica seria aplicável independentemente da localização do tumor no recto, a evolução da sua implementação permitiu entender o maior benefício para os tumores distais, evitando anastomoses mais baixas do que o necessário nos tumores proximais. Nesta série, numa fase inicial, foram realizadas 3 TaTME em tumores do recto alto tendo a técnica sido subsequentemente aplicada apenas a tumores do recto medio e inferior.

Esta proctomia reversa revela, no entanto, algumas dificuldades específicas e novas complicações, provavelmente associadas à mudança da perspectiva anatómica (*bottom-up*) e à exigência da técnica vídeo-assistida em porta única.<sup>12,23-25</sup> Igualmente, implica o esforço de duplicação de recursos humanos (2 equipas cirúrgicas e de enfermagem) e meios técnicos (2 torres de laparoscopia).

Desconhece-se ainda qual a curva de aprendizagem da TaTME que parece centrar-se em 50-70 casos/ cirurgião, com pelo menos 5 casos iniciais de supervisão.<sup>13,26-31</sup> Este

foi precisamente o percurso efectuado pelos cirurgiões envolvidos nesta série, supervisionados nos primeiros casos realizados.

Este estudo demonstra que a técnica é reprodutível já que não houve conversão da fase transanal mas revela igualmente duas complicações intraoperatórias, incomuns nas ressecções laparotómica ou laparoscópica clássica.<sup>32,33</sup>

A evidência científica para a TaTME tem sido cada vez mais robusta e os resultados deste estudo estão de acordo com a literatura publicada.<sup>21,34-41</sup> As mais recentes revisões sistemáticas/metanálises, que incluem amostragem de maior relevância, descrevem taxas de deiscência anastomótica de 10-16% e taxas de complicações de 35-41%.<sup>18-20,42,43</sup> Nesta série, apesar da morbilidade global ser de 44%, metade dos casos correspondeu a complicações Clavien-Dindo I e II, sem repercussão significativa no percurso clínico do doente. A taxa de deiscência anastomótica de 17% deve também ser enquadrada na definição usada, que incluiu *leak* radiológico, *leak* clínico, abscesso pélvico e perianastomótico, nem sempre tão abrangente nas séries publicadas.

Neste estudo, quer as complicações intra-operatórias quer a maioria das complicações associadas à anastomose (75%) ocorreram na primeira fase da curva de aprendizagem (25 primeiros doentes).<sup>44</sup> Concomitantemente verificou-se uma diminuição progressiva do tempo operatório, também a partir desta fase.

Finalmente, o estudo mostra resultados oncológicos seguros no que concerne a qualidade do peça cirúrgica (integridade do mesorrecto, margem distal e circunferencial), recidiva e sobrevivência global e livre de doença, em concordância com a literatura.<sup>18-20,42,43 45</sup> Há, no entanto, a referir que apresenta as limitações de não ser comparativo, de reflectir a curva de aprendizagem e do tempo de seguimento não ser semelhante em toda a amostra, podendo subestimar a recidiva local e à distância.

## CONCLUSÕES

O TaTME é hoje uma nova arma terapêutica para casos seleccionados de tumores do recto distal em doentes obesos com pélvis estreita. A técnica tem-se revelado segura, atingindo resultados oncológicos não inferiores à técnica padrão, no entanto, a maioria das séries publicadas ainda não ultrapassou a curva de aprendizagem,

impossibilitando conclusões definitivas. Decorrem actualmente estudos comparativos com a técnica laparoscópica padrão que deverão trazer luz a esta questão.

Igualmente, as novas exigências da técnica obrigam a uma aprendizagem standardizada e supervisionada, por forma a obter-se uma implementação segura e a minorar os riscos associados à necessária curva de aprendizagem. ●●●

## Correspondência

**Nome:** Susana Ourô

**Morada:** Hospital Beatriz Ângelo, Loures

**e-mail:** smrouro@gmail.com

Este trabalho não foi patrocinado por nenhuma entidade.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cuesta MA, Bonjer HJ, Hop WC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):210-218. doi:10.1016/s1470-2045(13)70016-0.
2. Park JW, Kim T-Y, Kim SY, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):767-774. doi:10.1016/s1470-2045(14)70205-0.
3. Herline A, Monson J, Fichera A, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes. *Jama.* 2015;314(13):1346. doi:10.1001/jama.2015.10529.
4. Stevenson ARL, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: The ALaCaRT randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;314(13):1356-1363. doi:10.1001/jama.2015.12009.
5. Parmar M, Grieve R, Bessell E, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet.* 2009;373(9666):821-828. doi:10.1016/s0140-6736(09)60485-2.
6. Sylla P, Rattner DW, Delgado S, Lacy AM. NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance. *Surg Endosc.* 2010;24(5):1205-1210. doi:10.1007/s00464-010-0965-6.
7. Keller DS, Lacy FB de, Emile SH, et al. Evolution of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: From top to bottom. *World J Gastrointest Surg.* 2018;10(3):28-39. doi:10.4240/wjgs.v10.i3.28.
8. Arroyave MC, DeLacy FB, Lacy AM. Transanal total mesorectal excision (TaTME) for rectal cancer: Step by step description of the surgical technique for a two-teams approach. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(2):502-505. doi:10.1016/j.ejso.2016.10.024.
9. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S, et al. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *J Am Coll Surg.* 2015;221(2):415-423. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.046.
10. Lee GC, Sylla P. Shifting Paradigms in Minimally Invasive Surgery: Applications of Transanal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery in Colorectal Surgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015;28(3):181-193. doi:10.1055/s-0035-1555009.
11. Emhoff IA, Lee GC, Sylla P. Transanal colorectal resection using natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Dig Endosc.* 2013;26:29-42. doi:10.1111/den.12157.
12. Aigner F, Hörmann R, Fritsch H, et al. Anatomical considerations for transanal minimal-invasive surgery: The caudal to cephalic approach. *Color Dis.* 2015;17(2):047-053. doi:10.1111/codi.12846.
13. Adamina M, Buchs NC, Penna M, Hompes R, Gallen S. St. Gallen consensus on safe implementation of transanal total mesorectal excision. 2018:1091-1103.

14. Penna M, Cunningham C, Hompes R. Transanal Total Mesorectal Excision: Why, When, and How. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30(05):339-345. doi:10.1055/s-0037-1606111.
15. Buchs NC, Penna M, Bloemendaal AL, Hompes R. Transanal total mesorectal excision: Myths and reality. *World J Clin Oncol.* 2016;7(5):337. doi:10.5306/wjco.v7.i5.337.
16. Balyasnikova S, Brown G. Imaging Advances in Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2016;12(3):162-169. doi:10.1007/s11888-016-0321-x.
17. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic Resonance Imaging-Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3753-3760. doi:10.1200/JCO.2011.34.9068.
18. Meiners S, Wu L, Taube A, Niendorf T. Accepted Manuscript. 2017. doi:10.1016/j.jmatprotec.2017.04.026.
19. Zhang W, Hu L, Yang X, et al. The application of transanal total mesorectal excision for patients with middle and low rectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(28):e11410. doi:10.1097/md.00000000000011410.
20. Wang B, Shen Z-L, Li Y-S, et al. Pathological outcomes of transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc.* 2018;32(6):2632-2642. doi:10.1007/s00464-018-6103-6.
21. Denost Q, Loughlin P, Chevalier R, Celerier B, Didailler R, Rullier E. Transanal versus abdominal low rectal dissection for rectal cancer: long-term results of the Bordeaux randomized trial. *Surg Endosc.* 2018;32(3):1486-1494. doi:10.1007/s00464-017-5836-y.
22. Fernández-Hevia M, Delgado S, Castells A, et al. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Ann Surg.* 2015;261(2):221-227. doi:10.1097/SLA.0000000000000865.
23. Kneist W, Hanke L, Kauff DW, Lang H. Surgeons' assessment of internal anal sphincter nerve supply during TaTME - inbetween expectations and reality. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2016;25(5):241-246. doi:10.1080/13645706.2016.1197269.
24. Kyu N, Wan Y, Soo M. Total mesorectal excision for rectal cancer with emphasis on pelvic autonomic nerve preservation : Expert technical tips for roboticsurgery. *Surg Oncol.* 2015;24(3):172-180. doi:10.1016/j.suronc.2015.06.012.
25. Franchini Melani AG, Diana M, Marescaux J. The quest for precision in transanal total mesorectal excision. *Tech Coloproctol.* 2016;20(1):11-18. doi:10.1007/s10151-015-1405-3.
26. Francis N, Penna M, Mackenzie H, et al. Consensus on structured training curriculum for transanal total mesorectal excision (TaTME). *Surg Endosc.* 2017;31(7):2711-2719. doi:10.1007/s00464-017-5562-5.
27. Atallah S, Brady RRW. The iLappSurgery taTME app: a modern adjunct to the teaching of surgical techniques. *Tech Coloproctol.* 2016;20(9):665-666. doi:10.1007/s10151-016-1509-4.
28. Cassinotti E, Della Porta M, Palazzini G, Boni L, Grosso I. Transanal total mesorectal excision (TaTME): tips and tricks of a new surgical technique. *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2017;2:111-111. doi:10.21037/ales.2017.05.07.
29. Miles WFA, Albert M, Hompes R, Motson RW, Whiteford MH. Current status of trans-anal total mesorectal excision (TaTME) following the Second International Consensus Conference. *Color Dis.* 2015;18(1):13-18. doi:10.1111/codi.13131.
30. Wolthuis AM, Bislenghi G, Van Overstraeten ADB, D'Hoore A. Transanal total mesorectal excision: Towards standardization of technique. *World J Gastroenterol.* 2015;21(44):12686-12695. doi:10.3748/wjg.v21.i44.12686.
31. Sandler B, McLemore EC, Tsay AT, et al. Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: a training pathway. *Surg Endosc.* 2015;30(9):4130-4135. doi:10.1007/s00464-015-4680-1.
32. Atallah S, Mabardy A, Volpato AP, Chin T, Sneider J, Monson JRT. Surgery beyond the visible light spectrum: theoretical and applied methods for localization of the male urethra during transanal total mesorectal excision. *Tech Coloproctol.* 2017;21(6):413-424. doi:10.1007/s10151-017-1641-9.
33. Barnes TG, Penna M, Hompes R, Cunningham C. Fluorescence to highlight the urethra: a human cadaveric study. *Tech Coloproctol.* 2017;21(6):439-444. doi:10.1007/s10151-017-1615-y.
34. Chen CC, Lai YL, Jiang JK, et al. Transanal Total Mesorectal Excision Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer Receiving Neoadjuvant Chemoradiation: A Matched Case-Control Study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1169-1176. doi:10.1245/s10434-015-4997-y.
35. Hasegawa S, Takahashi R, Hida K, Kawada K, Sakai Y. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer. *Surg Today.* 2016;46(6):641-653. doi:10.1007/s00595-015-1195-2.
36. Ma B, Gao P, Song Y, et al. Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal excision. *BMC Cancer.* 2016;16(1):1-13. doi:10.1186/s12885-016-2428-5.
37. Arunachalam L, O'Grady H, Hunter IA, Killeen S. A Systematic Review of Outcomes after Transanal Mesorectal Resection for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(4):340-350. doi:10.1097/DCR.0000000000000571.
38. M.X. B, S.K. P. Transanal total mesorectal excision - a systematic review. *Dan Med J.* 2015;62(7):1-11. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605161680%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=22451919&iid=doi:&atitle=Transanal+total+mesorectal+excision+--+a+systematic+review&stitle=Dan.+Med.+J.&title=Danish+Medic>.
39. Araujo SE, Crawshaw B, Mendes CR, Delaney CP. Transanal total mesorectal excision: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *Tech Coloproctol.* 2015;19(2):69-82. doi:10.1007/s10151-014-1233-x.
40. de'Angelis N, Portigliotti L, Azoulay D, Brunetti F. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a single center experience and systematic review of the literature. *Langenbeck's Arch Surg.* 2015;400(8):945-959. doi:10.1007/s00423-015-1350-7.
41. Xu W, Xu Z, Cheng H, et al. SC. 2016. doi:10.1016/j.ejso.2016.09.002.This.
42. Warusavitarne J, Arnold S, Mortensen NJ, et al. Incidence and Risk Factors for Anastomotic Failure in 1594 Patients Treated by Transanal Total Mesorectal Excision. *Ann Surg.* 2018;XX(Xx):1. doi:10.1097/sla.0000000000002653.
43. Deijun CL, Tsai A, Koedam TWA, et al. Clinical outcomes and case volume effect of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2016;20(12):811-824. doi:10.1007/s10151-016-1545-0.
44. Tuynman JB, Mortensen NJ, Hompes R, Tekkis PP, Penna M, Knol JJ. Four anastomotic techniques following transanal total mesorectal excision (TaTME). *Tech Coloproctol.* 2016;20(3):185-191. doi:10.1007/s10151-015-1414-2.
45. Muratore A, Mellano A, Marsanic P, DeSimone M. Transanal total mesorectal excision (taTME) for cancer located in the lower rectum: Short- and mid-term results. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(4):478-483. doi:10.1016/j.ejso.2015.01.009.



# A anoscopia de alta resolução no rastreio das lesões intraepiteliais anais – Uma técnica a associar a citologia anal

## High-resolution anoscopy in the screening of anal intraepithelial lesions – A technique to associate with anal cytology

S. Pires<sup>1</sup>; B. Pereira<sup>1</sup>; T. Meira<sup>1</sup>; S. Morgado<sup>1</sup>; J. Cruz<sup>2</sup>; P. Borralho<sup>2</sup>; R. Gorjão<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O rastreio das lesões intraepiteliais anais associadas ao vírus do papiloma humano (HPV) tem sido sugerido baseado na evidência do aumento do carcinoma anal em certos grupos de risco. A sua implementação e metodologia não são consensuais.

**Objectivo:** Avaliar o papel da anoscopia de alta resolução (AAR) associada a citologia anal no rastreio da displasia anal.

**Métodos:** Análise retrospectiva das anoscopias de alta resolução realizadas entre fevereiro/2016 e setembro/2018 a doentes com patologia associada ao HPV referenciados à Consulta de Proctologia. Os doentes fizeram o exame proctológico completo e colheita para citologia anal e genotipagem do HPV.

**Resultados:** Foram realizadas 77 AAR (57 diagnósticas e 20 terapêuticas) em 45 doentes (21 homens e 24 mulheres, idade média 44 anos). As citologias anais foram negativas em 27 casos e nestes, a AAR revelou lesão intraepiteliais em 15, sendo 7 com displasia de alto grau. Nas restantes citologias verificou-se concordância ou lesão mais grave na respectiva AAR. As lesões intraepiteliais com displasia de alto grau foram submetidas a terapêutica ablativa com argon plasma orientada sob AAR.

**Conclusões:** A AAR permitiu diagnosticar as lesões intraepiteliais mesmo na presença de citologia negativa. A identificação e mapeamento destas lesões sob AAR permite uma terapêutica dirigida e seguimento mais preciso. A metodologia ideal para o rastreio das lesões intraepiteliais anais deve incluir citologia anal e AAR.

### ABSTRACT

**Introduction:** The screening for Human Papillomavirus (HPV)-associated intraepithelial anal lesions has been proposed based on the evidence of an increased incidence of anal carcinoma in certain risk groups. Its implementation and methodology are not consensual.

**Objective:** To evaluate the role of high-resolution anoscopy (HRA) associated with anal cytology in the screening for anal dysplasia.

**Methods:** Retrospective analysis of all HRA performed between February 2016 and September 2018 in patients with HPV-related disease referred to the Proctology clinic. All patients had a complete proctological examination and anal swab for cytology and HPV genotyping.

**Results:** A total of 77 HRA (57 diagnostic and 20 therapeutical procedures) were performed in 45 patients (21 men and 24 women, median age 44 years). Twenty seven patients had a negative cytology, and among these HRA revealed intraepithelial lesions in 15, 7 of which with high-grade dysplasia. In the remaining cytology there was concordance or higher degree lesion in the respective HRA. All high-grade intraepithelial lesions were treated with argon plasma coagulation, under HRA guidance.

**Conclusions:** HRA managed to diagnose intraepithelial lesions even in the presence of a negative cytology. The identification and mapping of such lesions with HRA allows for a directed therapeutical approach and more precise follow-up. The ideal methodology for the screening of intraepithelial anal lesions should include anal cytology and HRA.

### INTRODUÇÃO

As lesões intraepiteliais anais correspondem à manifestação subclínica da infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Atualmente são classificadas em lesões intraepiteliais de baixo e de alto grau, sendo estas últimas consideradas as lesões precursoras do carcinoma do canal anal.<sup>1-3</sup> Esta patologia tem sido subvalorizada

<sup>1</sup>Serviço de Gastrenterologia  
Hospital CUF Descobertas

<sup>2</sup>Serviço de Anatomia Patológica  
Hospital CUF Descobertas

**TABELA 1** Grupos de risco para infecção pelo HPV e carcinoma canal anal

- Homens e mulheres com infecção pelo HIV
- Homens que têm sexo com homens
- Mulheres com antecedentes de neoplasia ou lesões intraepiteliais com displasia de alto grau do colo do útero, vagina e vulva
- Doentes com antecedentes de condilomas anais ou genitais
- Doentes sob tratamento imunossupressor prolongado (Ex: doentes transplantados)

na área da gastroenterologia e cirurgia. No entanto, à luz dos conhecimentos da história natural do cancro anal e do aumento da sua incidência em determinados grupos da população, impera aprofundarmos os conhecimentos sobre estas lesões no que se refere ao seu rastreio, diagnóstico e tratamento.

O carcinoma do canal anal é uma neoplasia rara com uma incidência anual na população geral muito reduzida (cerca de 1,8 casos/100.000 habitantes), mas, nos últimos 15 anos temos vindo a assistir a um aumento da sua incidência de cerca de 2,2% ao ano, particularmente se analisarmos determinados grupos populacionais considerados de risco para a infecção pelo HPV. No caso do grupo dos homens que têm sexo com outros homens, a incidência anual de carcinoma do canal anal é de 35 casos/100.000 habitantes. Se restringirmos este grupo dos homens que têm sexo com outros homens aos que são seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), a incidência anual duplica, sendo detetados cerca de 70 a 128 casos /100.000 habitantes.<sup>4</sup> Existem estudos que demonstram uma prevalência de 12,5% das lesões intraepiteliais anais em mulheres com displasia de alto grau ou neoplasia da vulva, vagina e colo do útero.<sup>5</sup>

Com base nestas evidências e tendo como modelo o êxito conseguido com o rastreio cervical na prevenção do cancro do colo do útero, certas sociedades e grupos dedicados ao estudo do HPV e à prevenção do cancro anal têm sugerido que o rastreio das lesões intraepiteliais anais é a melhor estratégia para prevenir e reduzir o carcinoma do canal anal na população considerada de risco.<sup>6,7</sup> Estes grupos de risco encontram-se listados na Tabela 1.

A metodologia utilizada no rastreio destas lesões intraepiteliais anais não é consensual e inclui o toque

**TABELA 2** Classificação de Bethesda**Citologia anal**

- Negativa para lesão intraepitelial ou malignidade
- Células epiteliais anómalas
  - Células epiteliais de significado incerto (ASCUS)
  - Lesão intraepitelial com displasia de baixo grau (LSIL)
  - Lesão intraepitelial com displasia de alto grau (HSIL)

rectal, a citologia anal, a determinação da genotipagem do HPV e a anuscopia de alta resolução.

O toque rectal, que faz parte da observação proctológica obrigatória, deve ser minucioso de forma a avaliar corretamente toda a parede do canal anal a procura de nódulos ou soluções de continuidade.

A citologia anal consiste na recolha de células do canal anal e da zona de transição anorectal através da introdução no ânus de uma zaragatoa humedecida em água. O material recolhido deve ser conservado em meio adequado até o patologista avaliar a amostra. Deve ser realizada antes de efetuar o toque rectal e sem colocar qualquer líquido ou gel lubrificante ou anestésico local. É recomendado que doente não tenha relações anais ou faça enemas de limpeza nas 24 horas antes do exame.

Na genotipagem do HPV são identificados os serotipos do vírus por métodos de biologia molecular e classificados em alto e baixo risco consoante o seu potencial oncogénico. É realizado a partir do material colhido na citologia anal.

A anuscopia de alta resolução é uma técnica que permite a visualização direta da região perianal, do canal anal e da zona de transição ano-rectal através do anuscópio, utilizando um colposcópio que permite a magnificação da imagem. São utilizados corantes orgânicos como o ácido acético a 5 % e o lugol que induzem padrões de captação característicos na presença de uma lesão intraepitelial. As zonas suspeitas são mapeadas e biopsadas para caracterização histológica. É uma técnica morosa que implica treino no manuseamento do colposcópio e tem uma curva de aprendizagem longa.

Os autores apresentam a sua experiência em anuscopia de alta resolução chamando a atenção para a sua importância no rastreio e diagnóstico das lesões intraepiteliais anais, facilitando posteriormente a orientação terapêutica.

**TABELA 3** Referenciador à consulta de proctologia

| Referenciador      | Nº doentes |
|--------------------|------------|
| Próprio doente     | 16         |
| Ginecologia        | 14         |
| Gastrenterologista | 11         |
| Cirurgia           | 3          |
| Oncologia          | 1          |

**TABELA 4** Grupos de risco associados ao carcinoma anal

| Factores de risco  | Nº doentes |
|--|------------|
| Antecedentes de condilomas anais   | 33         |
| Homens que têm sexo com Homens   | 15         |
| Neoplasia ou displasia de alto grau associada ao HPV do colo útero, vagina e vulva | 8          |
| HIV +  | 5          |
| Terapêutica imunossupressora prolongada  | 2          |

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuada uma análise retrospectiva e descritiva das anuscopias de alta resolução realizadas no serviço entre fevereiro de 2016 e setembro de 2018.

O exame foi realizado a doentes que recorreram à consulta de proctologia apresentando patologia relacionada com o HPV e com pelo menos um dos fatores de risco associado ao aumento de incidência do carcinoma anal. Realizaram previamente citologia anal e determinação da genotipagem do HPV. Todos foram submetidos a exame proctológico convencional que incluiu inspeção anal, toque rectal e anuscopia convencional. Os doentes que apresentavam condilomas foram tratados primeiro e posteriormente fizeram a colheita de material para citologia anal e genotipagem do HPV.

A colheita da citologia anal foi realizada com zaragatoa de algodão humedecida em água e conservada em meio

**TABELA 5** Citologia anal – Resultados

| Citologia anal | Nº doentes |
|----------------|------------|
| Negativa       | 27         |
| ASCUS          | 18         |
| LSIL           | 9          |
| HSIL           | 3          |

ASCUS – Alterações epiteliais de significado incerto;  
LSIL – Lesão intraepitelial de baixo grau;  
HSIL – Lesão intraepitelial de alto grau

**TABELA 6** Anuscopia de alta resolução diagnóstica – Resultados

| Anuscopia de alta resolução diagnóstica | Nº doentes |
|---|------------|
| Normal                                  | 20         |
| LSIL                                    | 19         |
| HSIL                                    | 18         |

LSIL – Lesão intraepitelial de baixo grau;  
HSIL – Lesão intraepitelial de alto grau

líquido Thin prep® As amostras foram enviadas primeiro para o laboratório de anatomia patológica para avaliação citológica e posteriormente para o laboratório de patologia clínica para análise do genótipo do HPV. Os resultados citológicos foram fornecidos seguindo a classificação de Bethesda revista em 2001. (Tabela 2)

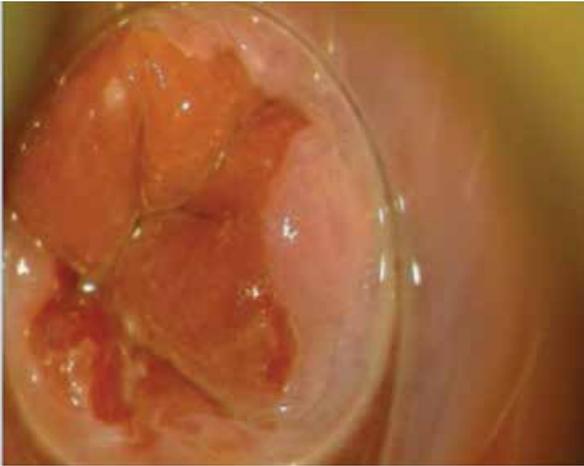
A genotipagem do HPV foi feita pelo método de *PCR em Tempo Real* e os resultados classificavam o HPV em alto e baixo risco.

Os doentes com citologia alterada independentemente da genotipagem do HPV e os doentes com citologia anal normal mas com o serotipo do HPV de alto risco foram submetidos a anuscopia de alta resolução.

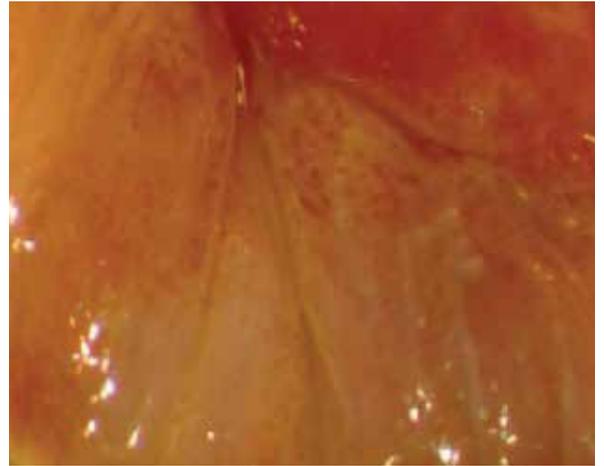
## RESULTADOS

A população estudada incluiu 45 doentes, sendo 24 do sexo feminino e 21 do sexo masculino com idade média de 44 anos (24-76 anos).

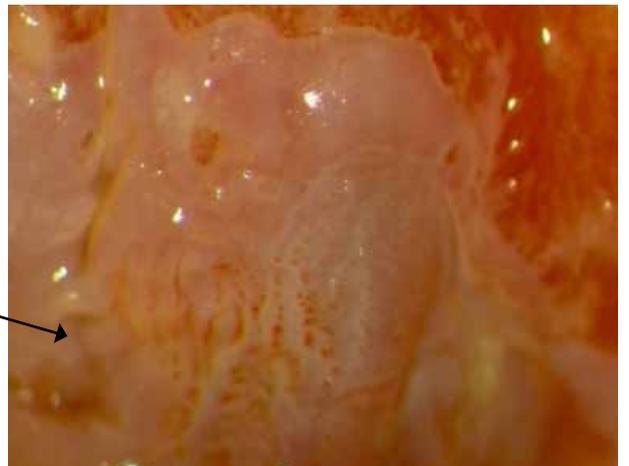
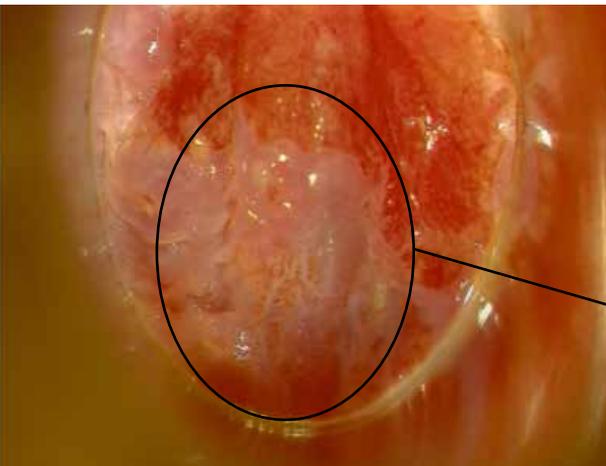
Os doentes foram referenciados à consulta de procto-



**FIGURA 1** Anuscopia de alta resolução - canal anal normal.



**FIGURA 2** Lesão intraepitelial com displasia de baixo grau (LSIL) - área acetobranca, superfície lisa, com ponteados finos.



**FIGURA 3** Lesão intraepitelial com displasia de alto grau (HSIL) - área acetobranca, ligeiramente elevada, com ponteados grosseiros.

logia por várias especialidades mas a procura da consulta foi maioritariamente devida a iniciativa do próprio doente.

A Tabela 3 ilustra os referenciadores destes doentes à consulta de proctologia.

Os grupos de risco associados ao aumento da incidência de carcinoma anal identificados nos nossos doentes encontram-se listados na Tabela 4.

Dos dois doentes sob terapêutica imunossupressora prolongada, um tinha o diagnóstico de doença de Crohn e o outro lúpus eritematoso disseminado e faziam respetivamente azatioprina e terapêutica biológica.

Um total de 28 doentes pertencia a mais do que um grupo de risco.

No exame proctológico não foram identificados nódulos, úlceras ou lesões macroscópicas sugestivas ou suspeitas de carcinoma anal.

Os resultados das citologias anais encontram-se listados na Tabela 5.

Em 34 doentes foi identificada infeção por HPV de alto risco, sendo 21 co-infectados por vários serotipos de HPV de alto risco.

Foram realizadas 77 anuscopias de alta resolução, das

**TABELA 7** Correlação de resultados: Citologia anal com anuscopia de alta resolução

| Citologia anal | Anuscopia de alta resolução |              |                  |
|----------------|-----------------------------|--------------|------------------|
|                | Nº doentes (%)              |              | Nº doentes (%)   |
| Negativa       | 27 (47,4%)                  | Normal       | 12 (21,1%)       |
|                |                             | LSIL         | 8 (14,0%)        |
|                |                             | HSIL         | 7 (12,3%)        |
| ASCUS          | 18 (31,6%)                  | Normal       | 6 (10,5%)        |
|                |                             | LSIL         | 8 (14,0%)        |
|                |                             | HSIL         | 4 (7,0%)         |
| LSIL           | 9 (15,8%)                   | Normal       | 2 (3,5%)         |
|                |                             | LSIL         | 3 (5,3%)         |
|                |                             | HSIL         | 4 (7,0%)         |
| HSIL           | 3 (5,2%)                    | Normal       | 0                |
|                |                             | LSIL         | 0                |
|                |                             | HSIL         | 3 (5,3%)         |
| <b>Total</b>   | <b>57 (100%)</b>            | <b>Total</b> | <b>57 (100%)</b> |

ASCUS – Alterações epiteliais de significado incerto;  
LSIL – Lesão intraepitelial de baixo grau;  
HSIL – Lesão intraepitelial de alto grau

quais 57 diagnósticas e 20 terapêuticas.

Os resultados das 57 anuscopias de alta resolução diagnósticas encontram-se listados na Tabela 6. Nas Figuras 1, 2 e 3 podemos observar o aspecto normal e as lesões intraepiteliais do canal anal na anuscopia de alta resolução.

Na Tabela 7 representamos a correlação entre o resultado de cada citologia anal e o respetivo resultado da anuscopia de alta resolução. Verificamos que das 27 citologias negativas apenas 12 correspondiam a uma anuscopia de alta resolução normal, e das 15 citologias restantes, em 8 foram identificadas lesões intraepiteliais com displasia de baixo grau e em 7 verificamos lesões intraepiteliais com displasia de alto grau. Nas citologias anais com alterações epiteliais de significado indeterminado, dois terços apresentavam lesão com displasia na anuscopia de alta resolução. Em todas as citologias com displasia intraepitelial foi identificada lesão na anuscopia de alta resolução à exceção de dois casos que mantêm seguimento na consulta.

**TABELA 8** Grau de concordância da citologia anal com anuscopia de alta resolução (exame normal VS exame patológico)

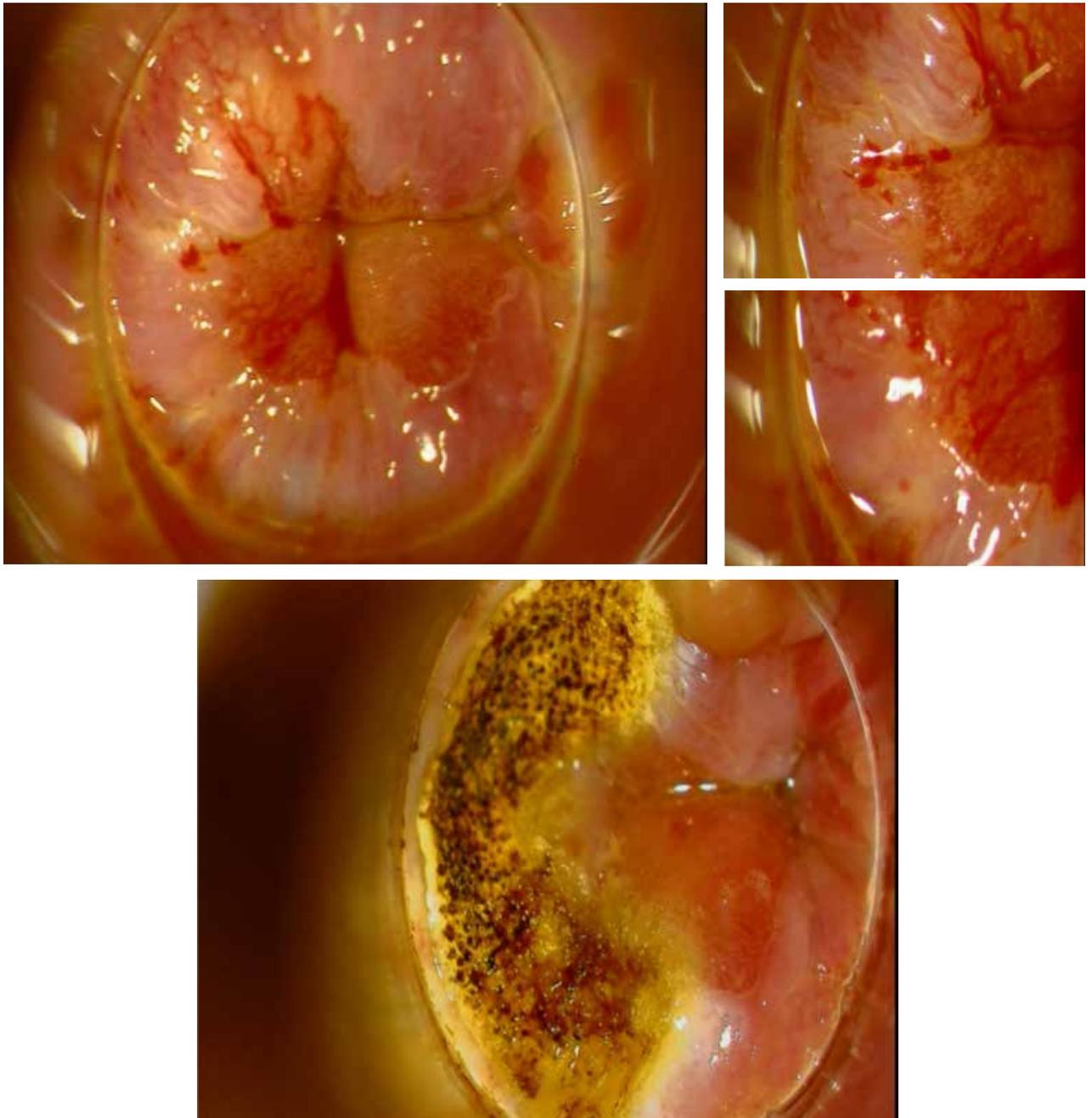
| Citologia anal |                              | Anuscopia de alta resolução |                         | Total      |
|----------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------|
|                |                              | Normal                      | Patológica (LSIL /HSIL) |            |
| Normal         | Normal                       | 12 (21,1%)                  | 15 (26,3%)              | 27 (47,4%) |
|                | Patológica (ASCUS/LSIL/HSIL) | 8 (14%)                     | 22 (38,6%)              | 30 (52,6%) |
| Total          |                              | 20 (35,1%)                  | 37 (64,9%)              | 57 (100%)  |

ASCUS – Alterações epiteliais de significado incerto; LSIL – Lesão intraepitelial de baixo grau; HSIL – Lesão intraepitelial de alto grau

**TABELA 9** Lesão intraepitelial com displasia de alto grau na anuscopia de alta resolução – Epidemiologia

| Epidemiologia          | HIV negativo | HIV positivo | Total HSIL anal |
|------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| HSH                    | 7            | 4            | 11              |
| HSIL ginecológico      | 3            | 0            | 3               |
| Condilomas             | 4            | 0            | 4               |
| <b>Total HSIL anal</b> | <b>14</b>    | <b>4</b>     | <b>18</b>       |

HSH – Homens que tem sexo com homens; HSIL – Lesão intraepitelial de alto grau; HIV – Vírus da imunodeficiência humana



**FIGURA 4** Duas áreas com lesão intraepitelial com displasia de alto grau (HSIL) – tratamento com árgon plasma.

A Tabela 8 ilustra o grau de concordância/discordância entre a citologia anal e anuscopia de alta resolução quanto ao resultado obtido (normal VS patológico). No nosso grupo, a anuscopia de alta resolução revelou lesões em 64,9% dos exames. Verificamos uma concordância de resultados entre as duas técnicas em 59,7 % dos casos.

Os resultados foram discordantes em 40,3 % dos casos.

As lesões intraepiteliais anais com displasia de alto grau foram observadas em 18 doentes. Estas lesões foram encontradas em 11 doentes que pertenciam ao grupo dos homens que têm sexo com homens, sendo 4 deste HIV +; em 3 doentes com patologia ginecológica

avanzada associada ao HPV; em 3 mulheres e 1 homem com antecedentes de condilomas anais, sendo que este homem não pertence ao grupo dos homens que têm sexo com homens.

As anuscopias de alta resolução terapêuticas foram realizadas para tratamento ablativo das lesões intraepiteliais com displasia de alto grau identificadas nos 18 doentes referidos e para tratamento de microcondilomas do canal anal apenas observados durante a anuscopia de alta resolução diagnóstica em 2 doentes e que não apresentavam lesões intraepiteliais simultaneamente. Na Figura 4 é apresentada uma lesão intraepitelial anal de alto grau antes e após tratamento com Árgon plasma.

## DISCUSSÃO

O rastreio das lesões intraepiteliais anais nos doentes com risco elevado para carcinoma do canal anal tem sido motivo de debate e controvérsia nos últimos 15 anos. Não existem ainda estudos randomizados completos que documentem o significado do rastreio das lesões intraepiteliais anais. Existem apenas evidências indiretas que favorecem e suportam que o rastreio destas lesões pode ser benéfico em determinadas populações de risco: a alta incidência de carcinoma anal na população onde o rastreio é proposto, a significativa morbidade e mortalidade associada a carcinoma anal se este não for devidamente prevenido por um rastreio e tratamento eficaz, a disponibilidade dos métodos de rastreio que podem fazer o diagnóstico das lesões intraepiteliais anais com displasia de alto grau e a possibilidade de as tratar.

Não existem recomendações nacionais ou europeias definidas sobre o rastreio das lesões intraepiteliais anais nem sobre a sua abordagem terapêutica. Nos Estados Unidos, o rastreio destas lesões está bem estabelecido pelo *New York State Department of Health AIDS Institute* pela *HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America* que recomendam a sua realização, respetivamente, em todos os adultos infetados pelo HIV e nos homens que têm sexo com homens, nas mulheres com antecedentes de citologia cervical alterada e em todos os doentes seropositivos para HIV.<sup>6</sup> A Sociedade Portuguesa de Ginecologia, no seu livro de consenso sobre a infeção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo,

vulva e vagina,<sup>8</sup> recomenda como exame complementar a realização de citologia anal neste grupo de mulheres e de anuscopia de alta resolução nas mulheres que apresentem citologia anal alterada, dado o carácter multifocal das lesões associadas ao HPV.

No nosso estudo verificamos que as lesões intraepiteliais com displasia de alto grau foram encontradas maioritariamente nos grupos onde o rastreio é proposto nestas sociedades: em 11 dos 15 homens que têm sexo com homens, sendo 4 destes HIV+ (de um total de 5 HIV+) e em 3 das 8 mulheres com patologia ginecológica avançada associada ao HPV.

Os exames utilizados no rastreio bem como a sua metodologia também não são consensuais. Temos à disposição o exame proctológico completo que inclui o toque rectal e a realização de anuscopia convencional, a citologia anal, a genotipagem do HPV e a anuscopia de alta resolução. Encontra-se a decorrer na Austrália um estudo prospectivo (SPANC)<sup>9</sup> que pretende avaliar precisamente o papel destes métodos no rastreio das lesões intraepiteliais anais. Os resultados deste estudo poderão contribuir para um melhor conhecimento da historia natural da infeção anal pelo HPV e para desenvolver recomendações e programas de rastreio.

Em relação à citologia anal, apesar do paralelismo que existe entre a avaliação cervical e anal, a citologia anal tem uma sensibilidade e especificidade inferior à da citologia cervical.<sup>10</sup> Isto é explicado pelos condicionalismos de colheita da amostra, sendo a citologia anal realizada “às cegas” num canal anal que morfológicamente apresenta múltiplas pregas, ao contrário da citologia cervical.

A citologia anal pode ajudar a identificar os doentes com lesões intraepiteliais anais dada a sua razoável sensibilidade mas não permite distinguir qual o tipo de lesão envolvida devido a sua baixa especificidade. Vários estudos em populações de risco para carcinoma anal têm verificado que não existe correlação entre a citologia anal e a histologia.<sup>11,12,13</sup> Assim a citologia anal pode infradiagnosticar casos de lesão intraepitelial anal com displasia.

A identificação correta do tipo de lesão intraepitelial anal é feita pela biopsia, que é considerada o “gold standard” para o diagnóstico. É neste ponto que a anuscopia



de alta resolução é importante uma vez que permite identificar zonas acetobranças com padrões vasculares suspeitos de lesão intraepitelial com displasia, onde são feitas as biopsias para confirmação histológica.

Na nossa pequena amostra de doentes de risco para o carcinoma anal, a realização de anoscopia de alta resolução permitiu diagnosticar e localizar lesões intraepiteliais com displasia de baixo e alto grau, mesmo nos casos em que apresentavam citologia anal negativa (15/27 doentes com citologia normal apresentavam lesão intraepitelial com displasia). Estes resultados são semelhantes em outros trabalhos.<sup>14,15</sup>

No nosso grupo, a anoscopia de alta resolução foi normal em dois doentes que tinham citologia com lesões intraepiteliais com displasia de baixo grau. Este facto pode ser explicado devido a possibilidade de existirem células displásicas no interior das criptas, não detetáveis pela anoscopia de alta resolução mas que são "arrastadas" e consequentemente identificadas quando fazemos a citologia anal. Por outro lado a existência de patologia proctológica benigna nomeadamente doença hemorroidária prolapsante e friável e/ou fissura anal podem prejudicar a visualização entre as pregas da mucosa do canal anal ou contribuir para intolerância ao exame, reduzindo a possibilidade de detetar as lesões intraepiteliais. Estes doentes mantem o seguimento em consulta e devem repetir citologia anal e anoscopia de alta resolução num intervalo de 6 a 12 meses. Para reduzir a possibilidade de um falso negativo num doente com marcada intolerância a anoscopia de alta resolução, pode ser equacionada a possibilidade de realizar o exame com apoio anestésico.

A determinação da genotipagem do HPV associada a citologia anal poderia ajudar a identificar um subgrupo de doentes com risco acrescido devido a presença de genótipos de alto risco, e que no caso de apresentar um citologia anal normal, justifique a realização de anoscopia de alta resolução.<sup>14,16</sup> No entanto, existem estudos que não valorizam a determinação da genotipagem do HPV sobretudo em determinados grupos de risco, como os homens que têm sexo com homens, uma vez que nestes a presença de genótipos de alto risco é muito elevada, o que levaria a que todos estes doentes realizas-

sem a anoscopia de alta resolução.<sup>17</sup> No nosso grupo de doentes mais de metade apresentavam estirpes de HPV alto risco (34/45) sendo que 27 tinham citologia negativa.

Após o diagnóstico e correta identificação da lesão intraepitelial anal, as questões que surgem a seguir são: O que fazer com estas lesões? Quais devem ser tratadas? E Como? Sabe-se que a maioria das lesões intraepiteliais com displasia de baixo grau podem regredir espontaneamente e raramente progridem para displasia de alto grau, pelo que a estratégia de seguimento incide apenas na vigilância, sendo esta vigilância feita com recurso a anoscopia de alta resolução. As lesões intraepiteliais anais com displasia de alto grau são consideradas o verdadeiro precursor do carcinoma anal. Teoricamente o seu tratamento pode prevenir o carcinoma anal no entanto ainda não existem dados concretos que o demostrem. O tratamento pode incluir terapêutica tópica ou ablativa. Nos nossos doentes optamos por realizar terapêutica ablativa com árgon plasma. Atualmente está a decorrer um estudo prospetivo randomizado nos Estados Unidos (ANCHOR)<sup>18</sup> que pretende avaliar se o rastreio e tratamento (tópico ou ablativo) das lesões intraepiteliais anais de alto grau são eficazes na prevenção do carcinoma anal. Estudos como este poderão responder e esclarecer as dúvidas acerca destas questões.

## CONCLUSÃO

No âmbito do rastreio das lesões intraepiteliais anais são necessários mais estudos de sensibilidade e especificidade dos métodos utilizados bem como trabalhos de custo-benefício para decidir qual a estratégia mais apropriada e quais os procedimentos diagnósticos a utilizar, nomeadamente se realizar a citologia anal associada ou não à genotipagem do HPV, em simultâneo ou sequencialmente com a anoscopia de alta resolução.

A anoscopia de alta resolução é uma técnica imprescindível no rastreio e abordagem da lesões intraepiteliais anais uma vez que permite localizar a lesão, possibilita a recolha de biopsias para confirmação histológica e ainda orientar posteriormente o seu tratamento, caso esteja indicado. Fazer a citologia anal de forma isolada sem possibilidade de recurso a anoscopia de alta resolução, não parece ser a melhor estratégia na abordagem e seguimento destas lesões intraepiteliais, por um lado dada

a possibilidade de falsos negativos ou de infradiagnóstico da displasia e por outro lado quando positiva, não dá informação precisa da localização da lesão.

Na ausência de recurso a uma abordagem diferenciada das lesões intraepiteliais anais em doentes de risco para o carcinoma anal, um exame proctológico completo com um toque rectal pormenorizado e minucioso para avaliar a parede do canal anal permite ainda diagnosticar precocemente o carcinoma anal. ●●●

### Correspondência

**Nome:** Sandra Pires

**Morada:** Hospital CUF Descobertas

– Serviço de Gastrenterologia.

R. Mário Botas, 1998-018 Lisboa

**e-mail:** sandra.pires.p@gmail.com

### BIBLIOGRAFIA

1. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS*. 1994; 8(3):283.
2. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg*. 2005;92(9):1133-6.
3. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Swoboda J, Stücker M et al. German Competence Network HIV/AIDS. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol*. 2010;162(6):1269.
4. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK et al. Cancer burden in HIV-infected population in the United States. *J Nat. Cancer Institute*. 2011; 103: 753-762.
5. Santoso JT, Long M, Crigger M, Wan JY, Haefner HK. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*. 2010; 116(3):578-582.
6. Leeds LL, Fang SH. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A Review. *World Journal of Gastrointestinal Surgery* 2016; 8(1): 41-51
7. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2017; 9(2): 50-61.
8. Consenso sobre infecção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina. <http://www.spginecologia.pt/uploads/Livro-de-Consenso-prova-3-FINAL.pdf>
9. Machalek DA, Grulich AE, Hillman RJ, Jin F, Templeton DJ, Tabrizi SN et al; SPANC Study Team. The Study of the Prevention of Anal Cancer (SPANC): design and methods of a three-year prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2013;13:946.
10. Cachay ER, Agmas W, Mathews W. Relative Accuracy of Cervical and Anal Cytology for Detection of High Grade Lesions by Colposcope Guided Biopsy: A Cut-Point Meta-Analytic Comparison. *PLoS ONE*. 2012; 7 (7) e38956.
11. Panther LA, Wagner K, Proper J, Fugelso DK, Chatis PA, Weeden W et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(10):1490-2.
12. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, Cheng SC, Darragh TM, Chin-Hong PV. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52(2):239-47
13. Betancourt EM, Wahbah MM, Been LC, Chiao EY, Citron DR, Laucirica R. Anal cytology as a predictor of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *Diagn Cytopathol*, 2013; 41: 697-702.
14. Burgos J, Curran A. Diagnóstico precoz de las neoplasias intraepiteliales anales asociadas con el virus del papiloma humano. Cuál es la mejor estrategia?. *Enfermedades Infecciosas y*

*Microbiología Clínica*. 2016; 34(7): 397-399.

15. Dalla Pria A, Alfa-Wali M, Fox P, Holmes P, Weir J, Francis N, Bower M. High-resolution anoscopy screening of HIV-positive MSM: longitudinal results from a pilot study. *AIDS*. 2014;28(6):861-7.
16. Padilla-España L, Repiso-Jiménez B, Fernández-Sánchez F, Frieyro-Elicequi M, Fernández-Morano T, Pereda T et al. Utilidad de la detección del virus del papiloma humano en el cribado de neoplasia intraepitelial anal en pacientes con conductas de riesgo. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014; 32(9) : 560-564
17. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, Chapman W, Mahony JB, Tinmouth J. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS*. 2010 Jun 1;24(9):1307-13
18. Topical or ablative treatment in preventing anal cancer in patients with HIV and anal high-grade squamous intraepithelial lesions. (Anchor) <https://anchorstudy.org/>

## Neuromodulação sagrada no tratamento da incontinência fecal – Experiência inicial de uma unidade dedicada

### *Sacral nerve stimulation for fecal incontinence – Initial experience from a dedicated unit*

S. da Silva; V. Fernandes; C. Martinez Ínsua; I. Romero; A. Gonçalves; S. Costa; M. Oliveira

#### RESUMO

**Introdução:** A incontinência fecal pode atingir até 18% dos adultos, sendo mais frequente nas mulheres. O seu impacto social pode ser devastador. A neuromodulação das raízes sagradas emergiu como uma alternativa terapêutica, oferecendo os melhores resultados a longo prazo.

**Objetivos:** Avaliar a experiência inicial com a utilização da neuromodulação sagrada no tratamento da incontinência fecal, numa unidade dedicada.

**Material e Métodos:** 5 doentes do sexo feminino com incontinência fecal, sem resolução com terapêutica conservadora. Todas apresentavam antecedentes de trauma perineal (2 obstétricos e 3 cirúrgicos anorectais). Em duas acrescia incontinência urinária. Três tinham realizado esfínteroplastia prévia, com recrudescência dos sintomas a curto-médio prazo. A incontinência foi quantificada pela escala de Wexner, antes e após a estimulação nervosa. Considerou-se sucesso terapêutico uma redução >50% do número de episódios de incontinência semanal.

**Resultados:** Durante a fase de teste foi verificada melhoria nas 5 doentes, mas apenas 4 implantaram o neuroestimulador definitivo (InterStim II, Medtronic®). A doente excluída saiu do programa por descompensação psico-emocional. Verificou-se uma redução da média do score de incontinência de Wexner de 18 valores para 0,75, com duas doentes a apresentarem continência total. Concomitantemente verificada melhoria na incontinência urinária. Com um *follow-up* médio de 123,7 dias, não houve morbidade significativa, com sustentação do score de incontinência em todos os casos.

**Conclusão:** Desta experiência inicial, e numa avaliação ainda a curto prazo, os resultados vão ao encontro daqueles obtidos em centros de referência. É fundamental uma seleção criteriosa dos doentes, onde a componente psicológica poderá ser um fator determinante no sucesso terapêutico.

**Palavras-chave:** Incontinência fecal; neuromodulação das raízes sagradas; qualidade de vida.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Fecal incontinence can affect as many as 18% of adults, being more frequent among women, with a devastating impact in social life. Sacral nerve stimulation has emerged as an alternative treatment, having the best long-term results.

**Objectives:** To assess the initial experience with sacral nerve stimulation for fecal incontinence at a colorectal unit.

**Material & Methods:** Selection of 5 female patients with fecal incontinence, with previously failed conservative therapy. They all had a previous history of perineal trauma (2 obstetric, 3 anorectal surgeries). Two patients had concurrent urinary incontinence. Three had previous sphincteroplasty, with mid-term failure. Pre and post nerve stimulation assessment of incontinence was performed with the Wexner incontinence score. Therapeutic success was defined by a reduction greater than 50% in the number of incontinence episodes per week.

**Results:** Improvement was noted during the test stimulation in the 5 patients, but only 4 proceeded to implantation of the permanent stimulation device (InterStim II, Medtronic®). The excluded patient got out of the program due to psychiatric decompensation. The mean Wexner score improved from 18 to 0,75, with two patients having perfect continence. Concurrently there was an improvement in the urinary incontinence. With a mean follow-up of 123,7 days, there was no significant morbidity, upkeeping the favourable incontinence scores in all patients.

**Conclusion:** From this initial experience, in a short-term evaluation, our results equal those reported from reference centres. A thorough patient selection is vital, where psychiatric disturbances might be a determinant predictor for success.

**Key-words:** Fecal incontinence; sacral nerve stimulation; quality of life.

Unidade de Cirurgia Colorrectal  
Serviço de Cirurgia Geral  
Centro Hospitalar Tâmega e Sousa

## INTRODUÇÃO

A incontinência fecal é uma condição clínica com uma prevalência variável, podendo atingir até 18% dos adultos, permanecendo, no entanto, francamente sub-diagnosticada.<sup>1,2</sup> Trata-se de uma situação devastadora e com elevado impacto psico-social na vida dos doentes, que se traduz numa grave perda de qualidade de vida. Por outro lado, resulta em morbilidade secundária, incapacidade e gastos económicos consideráveis.<sup>3,4</sup>

A incontinência fecal define-se como a passagem de conteúdo fecal pelo ânus de forma incontrolada e recorrente, durante pelo menos um mês, num indivíduo com pelo menos quatro anos de idade e com continência prévia.<sup>2,3</sup> Resulta do equilíbrio conjugado entre a consistência das fezes, o tónus esfíncteriano anal, a *compliance rectal*, a inervação neuronal e o grau de consciência mental.<sup>4,5</sup>

Múltiplos fatores concorrem para o desenvolvimento da incontinência fecal, incluindo lesão obstétrica, traumática ou neurológica, lesões medulares, doenças psiquiátricas ou alteração da consistência das fezes.<sup>5,6</sup> As causas mais comuns de defeito estrutural relacionam-se com o trauma obstétrico ou cirurgia anorectal,<sup>2</sup> embora no caso da lesão obstétrica a sua manifestação possa ocorrer apenas vários anos após o parto,<sup>4,6</sup> associando-se também, para além da lesão esfíncteriana direta, a lesão do nervo podendo por estiramento ou compressão/isquemia.<sup>2</sup>

As terapêuticas conservadoras para o tratamento da incontinência fecal com recurso a medidas higieno-dietéticas e farmacológicas, apenas são eficazes em casos de doença ligeira,<sup>5,7</sup> podendo o *biofeedback* melhorar a sintomatologia em doentes com algum grau de contratilidade voluntária preservada, embora os resultados publicados na literatura apresentem grande variabilidade.<sup>3,8</sup>

Para aqueles com incontinência grave, e que não responderam às medidas conservadoras, a alternativa a equacionar passa por terapêuticas cirúrgicas. Em doentes com lesão esfíncteriana, a correção cirúrgica por esfíncteroplastia oferece resultados aceitáveis com redução no *score* de incontinência, no entanto, a sua eficácia reduz-se a longo prazo, com apenas menos de 50% dos doentes a apresentarem resultados funcionais aceitáveis aos 10 anos.<sup>4,6,9</sup> O uso de esfíncter artificial ou a graciloplastia dinâmica são técnicas com necessidade

de curva de aprendizagem prolongada e reservada a grupos selecionados, associando-se a uma morbilidade potencial não desprezível e resultados questionáveis.<sup>10-14</sup>

Nas últimas duas décadas o reconhecimento do papel da neuromodulação sagrada no tratamento da incontinência fecal veio revolucionar o tratamento desta entidade. Inicialmente desenvolvida nos finais dos anos 80 para o tratamento da incontinência urinária,<sup>15</sup> concomitantemente verificou-se que vários doentes também melhoravam dos sintomas de incontinência fecal, e é em 1995 que Matzel e colaboradores demonstram pela primeira vez a eficácia da estimulação nervosa sagrada no tratamento desta patologia.<sup>16</sup>

Desde então, esta modalidade terapêutica tem assumido um lugar privilegiado nos algoritmos de tratamento da incontinência fecal, sendo atualmente recomendada como terapêutica de 1ª linha na incontinência fecal grave refratária ao tratamento conservador por várias sociedades internacionais (NICE 2007,<sup>17</sup> ACG 2014<sup>18</sup> (rec forte, 1B), ASCRS 2015<sup>3</sup> (rec forte, 1B), ICS 2016<sup>19</sup>). Os estudos publicados mostram de facto uma melhoria da função, com resultados estatisticamente significativos,<sup>20-22</sup> aplicável a um amplo espectro de etiologias da incontinência fecal,<sup>23</sup> e com resultados reprodutíveis.<sup>3,24</sup>

Apesar dos inúmeros avanços na técnica, o seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido,<sup>25-27</sup> baseando-se na recuperação da função residual do músculo estriado e do pavimento pélvico por estimulação elétrica dos nervos sagrados, de forma indolor, modulando as vias aferentes ou eferentes centrais.<sup>6,24,27</sup>

O procedimento oferece a oportunidade única de selecionar adequadamente a raiz sagrada ideal e os doentes que beneficiam da terapêutica, através de uma primeira fase de teste (período de duas semanas) com recurso a um gerador percutâneo, seguindo-se a implantação do neuroestimulador permanente sempre que se verifique resposta clínica favorável, definida por uma melhoria superior a 50% dos episódios de incontinência semanal.<sup>28-30</sup>

A neuromodulação sagrada foi introduzida na nossa instituição no ano de 2018, pretendendo-se neste estudo avaliar a experiência inicial da Unidade de Cirurgia Colorrectal com a sua utilização no tratamento da incontinência fecal grave.

**TABELA 1** Escala de Incontinência de Wexner<sup>31</sup>

| Tipo de incontinência       | Frequência |           |                |                |        |
|-----------------------------|------------|-----------|----------------|----------------|--------|
|                             | Nunca      | Raramente | Ocasionalmente | Frequentemente | Sempre |
| Sólidos                     | 0          | 1         | 2              | 3              | 4      |
| Líquidos                    | 0          | 1         | 2              | 3              | 4      |
| Gases                       | 0          | 1         | 2              | 3              | 4      |
| Uso de penso/fralda         | 0          | 1         | 2              | 3              | 4      |
| Alteração do estilo de vida | 0          | 1         | 2              | 3              | 4      |

Legenda: Raramente - <1 episódio/mês; Ocasionalmente - <1 episódio/semana; Frequentemente - >1 episódio/semana; Sempre - >1 episódio/dia; 0 (zero) - continência perfeita; 20 - incontinência total

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo, descritivo, da experiência inicial do Serviço na utilização da neuromodulação das raízes sagradas para o tratamento da incontinência fecal, utilizando o dispositivo InterStim® II, Medtronic.

No universo de doentes com incontinência fecal seguidas na nossa Unidade, 5 doentes foram selecionadas para neuromodulação sagrada.

Os critérios de inclusão utilizados foram: incontinência fecal grave (*score* Wexner  $\geq 15$ ); falha/recidiva com otimização do tratamento conservador (dietética, otimização da consistência das fezes e terapêutica de *biofeedback*); insucesso/não candidatos a outros tratamentos cirúrgicos, tendo sido incluídos casos após adequada esfincteroplastia com recrudescência dos sintomas.

O grau de incontinência foi quantificado através do diário semanal de dejeções e da escala de incontinência fecal de Wexner (Tabela 1).<sup>31</sup> A avaliação da qualidade de vida foi feita através do questionário FIQL.<sup>32</sup>

O critério para a definição de sucesso terapêutico foi uma melhoria superior a 50% dos episódios de incontinência por semana.

O estudo pré-operatório incluiu, para além da avaliação clínica, a caracterização morfofuncional da região anal com realização de ecografia endorectal e manometria anal em todos os doentes, reservando-se a eletromiografia para um caso selecionado. Incluiu ainda radiograma do sacro para exclusão de anomalias anatómicas.

O procedimento foi realizado em regime de cirurgia de

ambulatório sob sedo-analgésia combinada com anestesia local, em ambas as fases, com alta 6 horas após o procedimento. Foi sempre realizada profilaxia antibiótica sistémica com cefazolina 2 g, e os dispositivos implantáveis previamente banhados em solução de gentamicina.

A implantação do neuroestimulador desenvolve-se em duas fases: uma primeira fase de teste de estimulação, e uma segunda de implantação do neuroestimulador permanente.<sup>28, 29, 33</sup>

Na fase de teste, com o doente em decúbito ventral, é efetuada uma demarcação cutânea da projeção das referências ósseas anatómicas (cristas ilíacas posteriores, linha média e a ponta do cóccix) para a localização dos buracos sagrados de S3 e S4, conjugado com as referências radiológicas.

É utilizada uma agulha de estimulação nervosa (*Introducer Kit 3550-18* (agulha 9 cm)), introduzida ao nível dos buracos sagrados, com orientação cefalo-caudal e angulação aproximada de 60 graus em relação à pele, até que o seu extremo distal atinja profundamente a face anterior do sacro, na porção mais supero-medial do buraco selecionado. O posicionamento é confirmado com fluoroscopia e é feita a punção bilateral. De seguida é feito o teste de estimulação com conexão a um neuroestimulador externo (Medtronic 3625, wire 357501) e avaliada a resposta sensitiva – parestesias/dor variável na proximidade do ânus, corpo perineal, vagina/testículos – e motora – contração do esfíncter anal e flexão plantar do hallux homolateral.



**FIGURA 1** Imagem intraoperatória com intensificador de imagem, de projeção lateral, demonstrando a presença do eléctrodo no interior do buraco de S3, com o polo proximal junto à face anterior do sacro.

Confirmando-se existir adequada resposta, selecciona-se o melhor lado – melhor resposta motora e sensitiva e a menor voltagem – efetuando-se a implantação do eléctrodo quadripolar permanente (*Tined lead*, Medtronic 3889-28), com controlo por fluoroscopia, devendo este permanecer no limite inferior da face anterior do sacro (Figura 1). A outra extremidade é depois tunelizada até ao glúteo homolateral, no local para futura implantação do gerador definitivo, e conectado à extensão percutânea do neuroestimulador externo (Medtronic Verify™ and Enhanced system 353101).

Os doentes permanecem em fase de teste 2 a 3 semanas e, confirmando-se a obtenção de uma melhoria superior a 50% da incontinência durante o teste de estimulação, prossegue-se para a segunda fase.

A fase de implantação definitiva consiste na remoção da conexão percutânea previamente alojada na zona glútea e instalação do gerador permanente (InterStim® II, Medtronic 3058), que fica alojado numa pequena bolsa subcutânea (Figura 2).

Antes da alta os doentes são reavaliados e o neuroestimulador programado para a amplitude imediatamente abaixo do limiar de sensação do doente.

O apoio técnico é disponibilizado pela Medtronic



**FIGURA 2** Radiograma de projeção ântero-posterior, evidenciando o neuroestimulador definitivo implantado na região nadegueira direita, com eléctrodo quadripolar introduzido ao nível do buraco S3 direito, apresentando uma orientação infero-lateral, seguindo a trajetória natural do nervo sacrado.

aquando dos procedimentos, e nas consultas de revisão sempre que necessário.

## RESULTADOS

As 5 doentes eram do sexo feminino, com uma média de idade de 50,6 anos (limites 34 a 65 anos), e em todas foi identificado um evento de trauma perineal, com 2 casos de parto distócico e 3 casos de antecedentes de cirurgia proctológica (Tabela 2). Em duas das doentes acrescia incontinência urinária de urgência.

Em 4 dos casos os sintomas tiveram início imediatamente após o trauma, sendo que num dos casos (caso 2) os sintomas só surgiram quase duas décadas após.

O canal anal foi caracterizado morfo-funcionalmente em todas as doentes. Na manometria, 3 doentes apresentavam pressões de repouso diminuídas, e 4 tinham pobre contração voluntária, sendo num destes casos completamente inexistente (caso 4). Numa doente (caso 1) não foi verificada alteração da contractilidade, apresentando apenas diminuição da sensibilidade rectal. À caracterização com ecografia endorectal, em 3 casos foram objetivadas lesões em ambos os esfíncteres, de amplitudes variáveis, com as restantes a não evidenciarem lesões morfológicas. Uma doente foi ainda caracterizada

**TABELA 2** Caracterização das doentes com incontinência fecal e avaliação morfo-funcional

| Caso | Género | Idade | Antecedentes [data (ano)]  | Data (ano) de início sintomas | Tratamentos avançados prévios  | IUE | Avaliação morfo-funcional   |
|------|--------|-------|--|-------------------------------|--|-----|---|
| 1    | F      | 34    | Parto distócico, laceração 3º grau (2016)                              | 2016 (imediato)               | ∅  | Sim | <i>Manometria:</i> P repouso normal, boa contração voluntária, ↓sensibilidade rectal.<br><i>Ecoendo:</i> EAE, EAI s/ lesões.<br><i>Electromiografia:</i> lesão plexo lombo-sagrado L5-S1 esq.   |
| 2    | F      | 65    | 2 partos vaginais, episiotomia (1981 e 1986)                           | 2015                          | ∅  | Não | <i>Manometria:</i> P repouso normal, pobre contração voluntária, reflexos normais, ligeira alt. sensibilidade rectal.<br><i>Ecoendo:</i> EAE e EAI sem lesões.                                  |
| 3    | F      | 56    | Fistulotomia (2002)  | 2002 (imediato)               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 cirurgias perianais de correção não especificadas, noutra instituição, entre 2002 e 2004</li> <li>• Estimulação tibial posterior 2016 (24 meses)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhoria parcial (score 18 -&gt; 15)</li> </ul> </li> </ul>   | Não | <i>Manometria:</i> hipotonia em repouso, pobre contração voluntária, hipersensibilidade rectal.<br><i>Ecoendo:</i> laceração EAE de 44° e EAI 210°.   |
| 4    | F      | 49    | Drenagem de abscesso perianal (2006 e 2008)<br><br>Fistulotomia (2008) | 2008                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esfincteroplastia EAE (sobreposição) 2010                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- recidiva 3 meses</li> </ul> </li> <li>• Esfincteroplastia EAE (topo a topo) e EAI (topo a topo) 2016                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- melhoria discreta imediata, com retorno ao score prévio aos 6 meses</li> </ul> </li> </ul> | Sim | <i>Manometria:</i> hipotonia em repouso, P contração voluntária inexistente, reflexo e distensão rectal normais.<br><i>Ecoendo:</i> laceração EAE >200° e EAI 180°. Esfincteroplastia anterior. |
| 5    | F      | 49    | Sanitização períneo por sépsis perianal (2016)                         | 2016                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esfincteroplastia EAE (sobreposição) e EAI (topo a topo) 2017                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- sem melhoria</li> </ul> </li> </ul>  | Não | <i>Manometria:</i> P repouso ↓, P contração voluntária ↓↓,<br><i>Ecoendo:</i> laceração completa EAI 155° e focalmente e incom. EAE 90°. Esfincteroplastia anterior completa.                   |

Legenda: EAE: esfíncter anal externo; EAI: esfíncter anal interno; F: feminino, IUE: incontinência urinária de esforço; P: pressão.

com electromiografia por apresentar alodinia extensa no território do pudendo esquerdo e impotência funcional do membro inferior homolateral, tendo-se documentado lesão do plexo lombo-sagrado esquerdo na dependência das raízes de L5 e S1 (caso 1).

Nos três casos de trauma por cirurgia anorectal, para além das medidas conservadoras, foram realizados outros tratamentos cirúrgicos previamente à opção pela

terapia com neuromodulação sagrada, nomeadamente esfincteroplastia de sobreposição e/ou topo a topo, tendo-se verificado recrudescência sintomática a curto-médio prazo. Uma doente repetiu o procedimento, igualmente com falência aos 6 meses (doente 4). No caso da doente 3, esta realizou posteriormente estimulação percutânea do tibial posterior (14 sessões + terapia ambulatória diária) durante 24 meses, verificando-se apenas

**TABELA 3** Características e resultados dos casos tratados com neuromodulação sagrada

| Caso | Tipo de incontinência (49) | Buraco sagrado | Score Wexner |     | Follow-up (dias) |
|------|----------------------------|----------------|--------------|-----|------------------|
|      |                            |                | Pré          | Pós |                  |
| 1    | Muscular obstétrica        | S3, esquerdo   | 18           | 0   | 180              |
| 2    | Muscular obstétrica        | S3, esquerdo   | 19           | 2   | 180              |
| 3    | Muscular não obstétrica    | S3, esquerdo   | 15           | 0   | 180              |
| 4    | Muscular não obstétrica    | S3, esquerdo   | 20           | 1   | 60               |
| 5    | Muscular não obstétrica    | S3, direito    | 18           | 0   | Excluída         |

uma melhoria ligeira com um decréscimo do *score* inicial de 18 para 15 pontos.

O *score* médio inicial quantificado pela escala de incontinência de Wexner foi de 18 (limites entre 15 e 20, Tabela 3). O eléctrodo tetrapolar foi colocado no buraco de S3 nos 5 casos, com a lateralidade determinada pela melhor resposta.

Na fase de teste foi verificada melhoria significativa no *score* de incontinência em todas as doentes, com o valor médio a decrescer para os 0,75 (limites entre 0 e 2), com duas doentes a apresentarem continência total. Concomitantemente foi verificada melhoria na incontinência urinária nos dois casos.

Durante o período de teste de estimulação, uma das doentes (caso 5), apesar de ter apresentado uma melhoria clínica objetiva da sua incontinência fecal, com passagem de um *score* inicial de 18 para 0, foi verificada descompensação psiquiátrica, com a doente a apresentar queixas sistémicas de somatização (epigastralgias, tremores, náuseas e prurido generalizado), e não relacionáveis com efeitos secundários ou complicações expectáveis associados à técnica. A pedido da doente, e dado o contexto, a doente não prosseguiu para a terapia definitiva e após 3 semanas foi retirado o eléctrodo. Posteriormente foi diagnosticada com transtorno de ansiedade.

As restantes 4 doentes prosseguiram para a fase definitiva, e foi feita a implantação do neuroestimulador permanente InterStim® II à 4ª semana.

Com um seguimento médio de 123,7 dias (mín 60, máx 180), verifica-se sustentação do *score* de incontinência

e melhoria da qualidade de vida nos quatro casos. Não houve nenhuma complicação infecciosa ou migração dos eléctrodos. Apenas uma doente apresentou dor no local de implantação do gerador, auto-limitada, tratada com analgésicos.

## DISCUSSÃO

Desde a sua introdução, a neuromodulação sagrada ganhou popularidade devido ao seu carácter minimamente invasivo (comparativamente às técnicas cirúrgicas tradicionais), baixa morbilidade associada, e possibilidade de aferir a resposta durante a fase de teste.<sup>34</sup>

A sua superioridade face ao tratamento conservador foi demonstrada em metanálises,<sup>35,36</sup> onde se inclui um ensaio clínico randomizado,<sup>37</sup> no entanto, até à data, não existem estudos randomizados comparativos com a esfínteroplastia, a qual se afigura como a principal técnica concorrente na presença de defeito esfínteriano. As três doentes da série com lesão esfínteriana foram previamente submetidas a esfínteroplastia, tendo os procedimentos decorrido num período prévio à introdução da neuromodulação na nossa instituição. As plastias foram realizadas precocemente após documentação da lesão, no entanto os benefícios obtidos foram escassos, com as doentes a melhorarem apenas 2 a 3 pontos no *score* de incontinência, tendo-se verificado falência a curto-médio prazo. Atualmente tem sido questionado o valor da reparação esfínteriana previamente à estimulação sagrada, estando já disponível uma elevada e crescente evidência indicando que a presença de defeito esfínteriano não tem impacto no sucesso da terapia de

estimulação e suportando a sua superioridade face à reparação clássica.<sup>10,23,26,38,39</sup> No entanto, a esfínteroplastia continua a ser uma opção válida, sobretudo se lesões recentes, de causa obstétrica e em mulheres jovens.<sup>19</sup>

Vários estudos tentaram aferir fatores preditores para o sucesso da neuromodulação,<sup>40-42</sup> no entanto, até à data, o teste de estimulação é a única modalidade fidedigna para selecionar os doentes que beneficiam da terapia definitiva.<sup>22, 34, 43</sup> A taxa de implantação definitiva varia entre séries, com valores reportados entre 55 e 100%, embora estas taxas se reportem a indicações terapêuticas que não exclusivamente a incontinência fecal.<sup>44-46</sup>

Na nossa série, das 5 doentes recrutadas para a fase de teste de estimulação, apenas 4 prosseguiram para a terapia definitiva. Relativamente à doente excluída, importa salvaguardar que, durante a fase de teste, a mesma obteve continência total inferida através do diário de refeições e da escala de incontinência, demonstrando-se objetivamente a eficácia da terapêutica, sendo que os motivos de exclusão decorreram de uma descompensação psiquiátrica que, por si só, inviabilizou o implante definitivo. Não sendo infrequente a associação de patologia psiquiátrica em doentes com incontinência fecal, torna-se assim fundamental uma seleção criteriosa dos doentes, onde a componente psicológica poderá ser um fator determinante no sucesso terapêutico e, consequentemente, na elegibilidade dos doentes para a técnica.

Apesar de reportarmos uma amostra ainda pequena, e com um seguimento ainda a curto prazo, a neuromodulação das raízes sagradas permitiu às doentes uma melhoria objetiva dos episódios de incontinência fecal (e urinária, quando associada), traduzindo-se numa redução do *score* na escala de incontinência de Wexner, bem como melhoria da qualidade de vida. A obtenção destes bons resultados vai ao encontro daqueles obtidos em centros de elevado volume, onde se reportam taxas de sucesso terapêutico variando entre os 63-89%,<sup>3,18,20,30,47,48</sup> com 35-40% dos doentes a obterem 100% de continência.<sup>3,18</sup> Numa das maiores séries mundiais decorrente de um estudo prospetivo multicêntrico (*SNS Study Group*),<sup>48</sup> englobando 14 centros dispersos pelos Estados Unidos, Canadá e Austrália, da análise de resultados a longo prazo e com um recuo de mínimo de pelo menos 5 anos, verificou-

-se sucesso terapêutico sustentado em 89% dos casos com 36% destes a apresentarem continência perfeita mantida, traduzindo-se numa melhoria significativa da qualidade de vida. É, no entanto, de salientar que 35,5% dos doentes necessitaram de cirurgia de revisão ou substituição do dispositivo.

Um dos aspetos mais importantes associado à elevada prevalência da incontinência fecal é que, apesar do profundo impacto negativo que ela tem na qualidade de vida, mais de dois terços dos doentes não procuram assistência médica.<sup>1</sup> A neuromodulação sagrada surgiu como uma técnica de eleição para aqueles que não obtêm sucesso com as medidas conservadoras, oferecendo uma oportunidade de tratamento a uma percentagem elevada de doentes que antes não dispunham de claras alternativas terapêuticas. Trata-se, portanto, de uma técnica simples, minimamente invasiva, com uma incidência de complicações baixa, que alcança resultados clínicos satisfatórios em doentes selecionados, e cujo sucesso é facilmente objetivado com a utilização de ferramentas simples como a escala de incontinência de Wexner. Acredita-se que um melhor conhecimento do mecanismo de ação desta terapêutica possa melhorar significativamente a seleção dos doentes, indicação terapêutica e, consequentemente, os resultados.<sup>34</sup>

### Correspondência

**Nome:** Sílvia Raquel Coelho da Silva

Serviço de Cirurgia Geral - Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, E.P.E.

**Morada:** Avenida do Hospital Padre Américo, Nº 210  
4564-007 Guilhufe, Penafiel

**e-mail:** silviraquelcsilva@gmail.com

**Telefone:** +351 255 714 133

### BIBLIOGRAFIA

1. Wexner SD, Bleier J. Current surgical strategies to treat fecal incontinence. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(12):1577-89.
2. Alavi K, Chan S, Wise P, Kaiser AM, Sudan R, Bordeianou L. Fecal Incontinence: Etiology, Diagnosis, and Management. *J Gastrointest Surg.* 2015.
3. Paquette IM, Varma MG, Kaiser AM, Steele SR, Rafferty JF. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Fecal Incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(7):623-36.
4. Ruiz NS, Kaiser AM. Fecal incontinence - Challenges and solutions. *World J Gastroenterol.* 2017;23(1):11-24.
5. Leite J, Poças F. Tratamento da Incontinência Fecal. *Rev Port Coloproct.* 2010;7(2):68-72.
6. Mellgren A. Fecal Incontinence. *Surg Clin N Am.* 2010;90:185-94.
7. Van Koughnett JAM, Wexner SD. Current management of fecal incontinence: Choosing amongst

- treatment options to optimize outcomes. *World J Gastroenterol.* 2013;19(48):9216–30.
8. Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2012(7):CD002111.
  9. Zutshi M, Tracey TH, Bast J, Halverson A, Na J. Ten-year outcome after anal sphincter repair for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(6):1089-94.
  10. Melenhorst J, Koch SM, van Gemert WG, Baeten CG. The artificial bowel sphincter for faecal incontinence: a single centre study. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(1):107-11.
  11. Darnis B, Faucheron JL, Damon H, Barth X. Technical and functional results of the artificial bowel sphincter for treatment of severe fecal incontinence: is there any benefit for the patient? *Dis Colon Rectum.* 2013;56(4):505-10.
  12. O'Brien PE, Dixon JB, Skinner S, Laurie C, Khera A, Fonda D. A prospective, randomized, controlled clinical trial of placement of the artificial bowel sphincter (Acticon Neosphincter) for the control of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(11):1852-60.
  13. Belyaev O, Muller C, Uhl W. Neosphincter surgery for fecal incontinence: a critical and unbiased review of the relevant literature. *Surg Today.* 2006;36(4):295-303.
  14. Hong KD, Dasilva G, Kalaskar SN, Chong Y, Wexner SD. Long-term outcomes of artificial bowel sphincter for fecal incontinence: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg.* 2013;217(4):718-25.
  15. Tanago EA, Schmidt RA. Electrical stimulation of sacral spinal nerves for treatment of fecal incontinence. *J Urol.* 1988;140:1331-9.
  16. Matzel KE, Stadelmaier U, Hohenfellner M, Gall FP. Electrical stimulation of sacral spinal nerves for treatment of faecal incontinence. *Lancet.* 1995;346:1124-7.
  17. Excellence NIfHaC. Faecal incontinence: the management of faecal incontinence in adults London. NICE. 2007;www.nice.org.uk/49.
  18. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG Clinical Guideline: Management of Benign Anorectal Disorders. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1141–57.
  19. Abrams P, Andersson K, Apostolidis A, Birdler L, Bliss D, Brubaker L, et al. 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: EVALUATION AND TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE, PELVIC ORGAN PROLAPSE AND FAECAL INCONTINENCE. *NeuroUrol Urodyn.* 2018;37(7):2271-2.
  20. Mellgren A, Wexner SD, Collier JA, Devroede G, Lerew DR, Madoff RD, et al. Long-term efficacy and safety of sacral nerve stimulation for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1065–75.
  21. Duelund-Jakobsen J, Lehur PA, Lundby L, Wyart V, Laurberg S, Buntzen S. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence – efficacy confirmed from a two-centre prospectively maintained database. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31:421–8.
  22. Wexner SD, Collier JA, Devroede G, Hull TL, McCallum R, Chan M, et al. Sacral Nerve Stimulation for Fecal Incontinence: Results of a 120-Patient Prospective Multicenter Study. *Ann Surg.* 2010;251(3):441-9.
  23. Brouwer R, Duthie G. Sacral nerve neuromodulation is effective treatment for fecal incontinence in the presence of a sphincter defect, pudendal neuropathy, or previous sphincter repair. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:273–8.
  24. Matzel KE. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence: its role in the treatment algorithm. *Colorectal Dis.* 2011;13(2):10-4.
  25. Gurland B, Aytac E. Anatomy and physiology: Neurologic basis for the function of sacral nerve stimulation. *Seminars in Colon and Rectal Surgery.* 2017;28:156-9.
  26. Rodrigues FG, Chadi SA, Cracco AJ, Sands DR, Zutshi M, Gurland B, et al. Faecal incontinence in patients with a sphincter defect: comparison of sphincteroplasty and sacral nerve stimulation. *Colorectal Dis.* 2017;19(5):456-61.
  27. Carrington EV, Knowles CH. The influence of sacral nerve stimulation on anorectal dysfunction. *Colorectal Disease.* 2010;13(Suppl. 2):5–9.
  28. Rice TC, Paquette IM. Technical considerations for sacral nerve stimulation insertion. *Seminars in Colon and Rectal Surgery.* 2017;28:164-8.
  29. Matzel KE, Emmanuel C-K, MD, Knowles CH, Lehur PA, Muñoz-Duyos A, Ratto C, et al. Sacral Neuromodulation: Standardized Electrode Placement Technique. *Neuromodulation.* 2017;20(8):816-24.
  30. Leite JS, Monteiro A, Martins M, Manso A, Oliveira J, Castro Sousa F. A estimulação nervosa sagrada no tratamento da incontinência fecal e da obstipação severa. *Rev Port Coloproct.* 2008;5(2):24-37.
  31. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(1):77-97.
  32. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG, et al. Fecal Incontinence Quality of Life Scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(1):9-16; discussion -7.
  33. Navarro A, Muñoz-Duyos A, Arroyo A, Castillo J, Ortega M. Guía de estandarización para neuromodulación de las raíces sacras em coloproctología: Medtronic Ibérica; 2016.
  34. Carrington EV, Evers J, Dinning PG, Scott SM, O'Connell PR, Jones JFX, et al. A systematic review of sacral nerve stimulation mechanism in treatment of fecal incontinence and constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1222-37.
  35. Tan E, Ngo NT, Darzi A, Shenouda M, Tekkis PP. Meta-analysis: sacral nerve stimulation versus conservative therapy in the treatment of faecal incontinence. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(3):275-94.
  36. Wong MT, Meurette G, Stangherlin P, Lehur PA. The magnetic anal sphincter versus the artificial bowel sphincter: a comparison of 2 treatments for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(7):773-9.
  37. Tjandra JJ, Chan MK, Yeh CH, Murray-Green C. Sacral nerve stimulation is more effective than optimal medical therapy for severe fecal incontinence: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(5):494-502.
  38. Conaghan P, Farouk R. Sacral nerve stimulation can be successful in patients with ultrasound evidence of external anal sphincter disruption. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(8):1610-4.
  39. Boyle DJ, Knowles CH, Lunniss PJ, Scott SM, Williams NS, Gill KA. Efficacy of sacral nerve stimulation for fecal incontinence in patients with anal sphincter defects. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(7):1234-9.
  40. Gallas S, Michot F, Faucheron JL, Meurette G, Lehur PA, Barth X, et al. Predictive factors for successful sacral nerve stimulation in the treatment of faecal incontinence: results of trial stimulation in 200 patients. *Colorectal Dis.* 2011;13(6):689-96.
  41. Altomare DF, Rinaldi M, Lobascio P, Marino F, Giuliani RT, Cuccia F. Factors affecting the outcome of temporary sacral nerve stimulation for faecal incontinence. The value of the new tined lead electrode. *Colorectal Dis.* 2011;13(2):198-202.
  42. Dudding TC, Pares D, Vaizey CJ, Kamm MA. Predictive factors for successful sacral nerve stimulation in the treatment of faecal incontinence: a 10-year cohort analysis. *Colorectal Dis.* 2008;10(3):249-56.
  43. Lambrescak E, Wyart V, Meurette G, Faucheron JL, Thomas C, Atienza P, et al. Sacral Nerve Stimulation for Fecal Incontinence: How Long Should the Test Phase Be? *Dis Colon Rectum.* 2017;60(12):1314-9.
  44. Jarrett ME, Mowatt G, Glazener CM, Fraser C, Nicholls RJ, Grant AM, et al. Systematic review of sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation. *Br J Surg.* 2004;91(12):1559-69.
  45. Rosen HR, Urbarz C, Holzer B, Novi G, Schiessel R. Sacral nerve stimulation as a treatment for fecal incontinence. *Gastroenterology.* 2001;121(3):536-41.
  46. Leroi AM, Michot F, Grise P, Denis P. Effect of sacral nerve stimulation in patients with fecal and urinary incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(6):779-89.
  47. Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, Ramsanahie A, Knowles CH. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(8):CD004464.
  48. Hull T, Giese C, Wexner SD, Mellgren A, Devroede G, Madoff RD, et al. Long-term durability of sacral nerve stimulation therapy for chronic fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(2):234-45.
  49. Muñoz-Duyos A, Navarro-Luna A, Marco-Molina C. Propuesta de una nueva clasificación de consenso para la incontinencia fecal. *Cir Esp.* 2008 May;83(5):235-41.

## Infliximab na colite a citomegalovírus

### *Infliximab therapy in cytomegalovirus colitis*

Figueiredo L.M.<sup>1</sup>; Martins A.<sup>1</sup>; Branco J.C.<sup>1</sup>; Alexandrino G.<sup>1</sup>; Oliveira A.M.<sup>1</sup>; Alves A.<sup>2</sup>; Reis J.<sup>1</sup>

#### RESUMO

A colite a citomegalovírus confere pior prognóstico na Doença Inflamatória Intestinal. Orientar a terapêutica antiviral e imunossupressora nestes doentes permanece um desafio.

Descreve-se o caso de um homem de 41 anos com Doença de Crohn ileocólica A2L3B1p, medicado com adalimumab. Foi submetido a colostomia de derivação por doença perianal fistulizante complexa. Por agudização da doença luminal cumpriu ciclo de corticoterapia sistémica e por novo agravamento da doença perianal fistulizante realizou amputação abdominoperineal. Por perda ponderal, elevação de parâmetros inflamatórios, IgM anti-citomegalovírus positivo e colonoscopia com úlceras do cólon com histologia positiva para citomegalovírus, cumpriu terapêutica antivirica e infliximab, com resposta favorável.

A colite a citomegalovírus é um marcador de atividade da doença. Os anti-TNF $\alpha$  são uma mais-valia neste contexto.

#### ABSTRACT

*Cytomegalovirus colitis confers a worse prognosis in Inflammatory Bowel Disease. Steering antiviral and immunosuppressive therapy in these patients remains a challenge.*

*We describe the case of a 41-year-old male with ileocolic Crohn's Disease A2L3B1p, medicated with adalimumab. He was submitted to colostomy for complex fistulizing perianal disease. Due to exacerbation of luminal disease, a systemic corticosteroid cycle was performed. There was a new aggravation of the fistulizing perianal disease and an abdominoperineal resection was performed. Due to weight loss, elevation of inflammatory parameters, positive anti-cytomegalovirus IgM and colonoscopy with colon ulcers with positive histology for cytomegalovirus, he underwent antiviral and infliximab therapy, with favorable response.*

*Cytomegalovirus colitis is a marker of disease activity. Anti-TNF $\alpha$  are an asset in this context.*

#### INTRODUÇÃO

A infecção por citomegalovírus (CMV) é comum, com uma prevalência de 40 a 100% em adultos.<sup>1,2</sup> A doença por CMV ocorre frequentemente em imunocomprometidos. Os doentes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) são por vezes tratados com agentes imunossupressores que aumentam o risco de doença por CMV. A prevalência de colite a CMV na DII é de 2 a 29% (na histologia com hematoxilina-eosina e imuno-histoquímica).<sup>3</sup> Nestes, os refractários a corticóides são os mais susceptíveis, sendo que o CMV está presente em cerca de 33 a 36% dos doentes com colite aguda severa.<sup>4</sup> A infecção por CMV

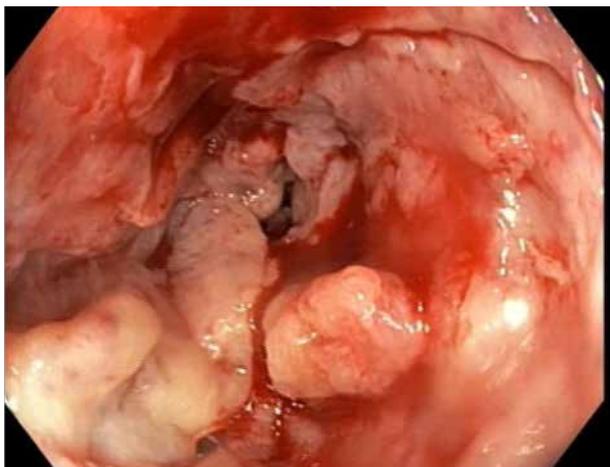
confere pior prognóstico na DII.<sup>5</sup> Orientar a terapêutica antiviral e imunossupressora nestes doentes permanece um desafio.

#### CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de um homem de 41 anos com Doença de Crohn (DC) ileocólica A2L3B1p e artropatia periférica tipo I, diagnosticada aos 30 anos na investigação de diarreia e síndrome febril. Por doença luminal grave, manifestada por quadro de diarreia, emagrecimento e febre, com colonoscopia com úlceras profundas do cólon direito e íleon terminal, iniciou adalimumab (em regime de terapêutica combinada com azatioprina durante 1 ano). Manteve-se em remissão clínica durante 7 anos, altura em que surgiu doença perianal fistulizante (DPF) complexa com abscessos. Iniciou antibioterapia e foi observado sob anestesia com colocação de setons com falência da terapêutica. Assim, foi submetido a colostomia de derivação, com posterior resolução do

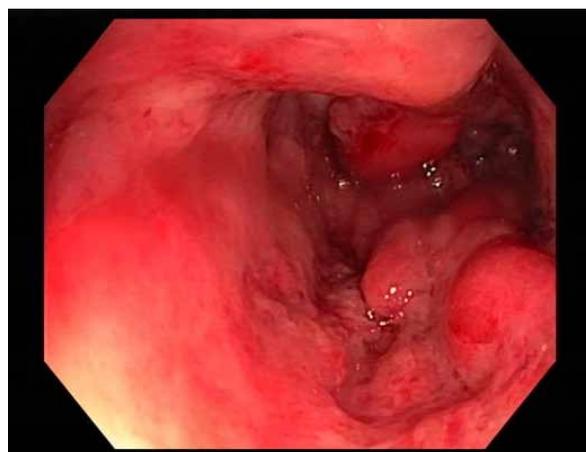
<sup>1</sup>Serviço de Gastrenterologia, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE.

<sup>2</sup>Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE.



**FIGURAS 1 E 2** Colonoscopia com atividade no reto e sigmoideia, com estenoses infranqueáveis no reto a 5 cm da margem anal e a 20 cm da colostomia.

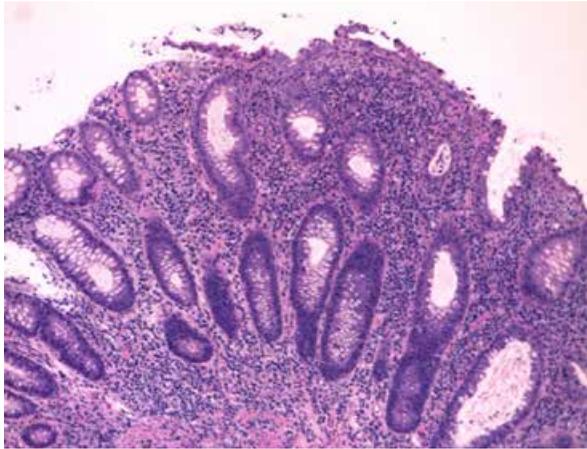
quadro supurativo e reinstituição de adalimumab. Um ano depois, verificou-se agudização da doença luminal com diarreia e artralgias, analiticamente com calprotectina fecal 815 ug/g. Cumpriu ciclo de corticoterapia sistêmica e otimizou-se adalimumab para semanal, com remissão clínica. Manteve-se clinicamente bem, com ac anti-adalimumab negativos e níveis de adalimumab em vale terapêuticos. 18 meses depois realizou colonoscopia para eventual reconstrução intestinal com sinais endoscópicos de atividade severa no reto e sigmoideia (*score* CDEIS >12) com estenoses infranqueáveis no reto a 5 cm da margem anal e a 20 cm da colostomia (Figuras 1 e 2), com histologia compatível com doença ativa, sem displasia. Em reunião multidisciplinar foi proposto para proctocolectomia total com ileostomia terminal. Entretanto 6 meses depois, verificou-se agravamento da DPF com processo supurativo associado. Neste fase aguda, a equipa de cirurgia realizou amputação abdominoperineal apesar do doente estar em lista para proctocolectomia total, tendo sido suspensa terapêutica imunossupressora no peri-operatório, mantendo apenas salazopirina (3 g/dia) e metronidazol (20 mg/kg/dia), ficando programado *switch* para infliximab no *timing* preconizado, contudo a reintrodução de terapêutica imunomoduladora foi adiada por deiscência da ferida perineal, que motivou reinternamento 1 mês após a cirurgia, com subsequente resolução clínica. Cerca de 8 semanas após este reinter-



**FIGURA 3** Colonoscopia com úlceras do cólon.

namento, e estando já programado esquema de indução com infliximab, verificou-se novo agravamento clínico, com perda ponderal de 7% (45 para 42 Kg), anorexia e agravamento da artropatia periférica, sem queixas gastrointestinais.

Laboratorialmente com hemoglobina de 13,2 g/dL, Leucócitos de 13600 uL, Neutrófilos 9500uL PCR 7,73 mg/dL, AST 25 U/L, ALT 39 U/L, calprotectina fecal de 3300 mg/Kg. A colonoscopia total revelou sinais de actividade severa (*score* CDEIS >12): úlceras serpiginosas dispersas no cólon direito (Figura 3) e nos 10 cm proximais ao orifício da colostomia segmento estenosado e ulcerado.

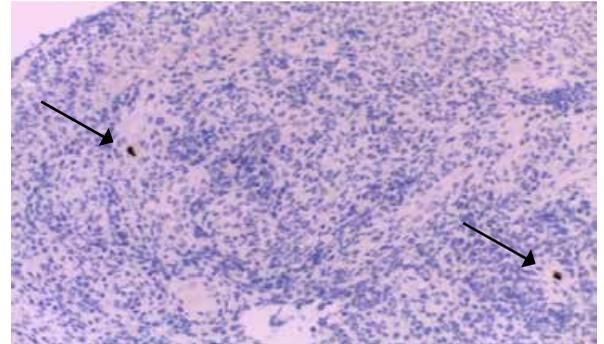


**FIGURA 4** (H&E, x100) Fragmento de intestino distal, com distorção arquitetural, permeação do epitélio por polimorfonucleares. Plasmocitose basal e infiltrado inflamatório de tipo misto, que permeia a submucosa. Aspetos compatíveis com uma colite crónica agudizada.

O resultado anato-patológico com imunohistoquímica (IHQ) foi positivo para CMV (Figuras 4 e 5). Perante evidência de IHQ positiva colheu-se antigenémia para o CMV que foi negativa.

Cumpriu 9 dias de ganciclovir endovenoso e iniciou valganciclovir oral. Por ausência de doença sistémica, associou-se terapêutica imunomoduladora com infliximab 5 mg/kg com resposta clínica favorável (resolução das artralguas e ganho ponderal até 48 kg) nos 6 meses após início de infliximab. Contudo, por persistência de marcadores inflamatórios elevados e endoscopia de reavaliação (9 meses após início infliximab) com agravamento da estenose proximal à ostomia, já inultrapassável mesmo com aparelho pediátrico, foi decidido em Reunião Multidisciplinar totalização de colectomia com ileostomia terminal, realizada em julho de 2018: segmento do íleon terminal 10 cm e colon 72 cm com 2 áreas de estenose - compatíveis com DC com atividade intensa, com granulomas, sem CMV (IHQ) sem neoplasia; intestino proximal com arquitetura globalmente preservada.

Actualmente, 6 meses após a proctocolectomia o doente encontra-se assintomático, peso de 50 kg e com avaliação analítica normal: PCR 0,09 mg/dL, calprotectina fecal, 8,8 mg/Kg. Encontra-se apenas sob messalazina e tem enteroscopia por cápsula sem alterações.



**FIGURA 5** (Imunohistoquímica CMV, x200) Imunorreatividade para CMV em células endoteliais nos fragmentos de tecido de granulação (setas)

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O presente caso ilustra a colite a CMV como marcador da atividade da DII.

A fisiopatologia da infeção do CMV na DII coloca o dilema sobre se este vírus é causa ou consequência de uma doença mais grave.<sup>1,6</sup> Sabe-se que o CMV apresenta efeitos proinflamatórios que levam à expressão de citocinas e moléculas de adesão celular que podem promover o aparecimento de DII.<sup>5</sup> No entanto, ainda não existem estudos que confirmem a hipótese do papel do CMV como fator etiológico desta entidade.<sup>5</sup> Por outro lado sabe-se que a prevalência de colite a CMV nos doentes com DII inativa ou com atividade ligeira a moderada é praticamente negligenciável, o que reforça a ideia de que a inflamação intestinal é o fator mais preponderante no desenvolvimento de colite a CMV.<sup>1,5</sup>

Após a infeção primária, o CMV permanece nas células progenitoras mielóides e células endoteliais, de forma latente.<sup>5</sup> Em certos doentes com DII ativa, o vírus pode reativar, preferencialmente na mucosa cólica inflamada e, portanto, potencialmente contribuir para o agravamento da colite.<sup>5,6</sup>

O factor de necrose tumoral TNF $\alpha$  estimula a replicação viral nas células dendríticas e monócitos, sendo os anti-TNF $\alpha$  uma mais-valia neste contexto, sem evidência de risco acrescido.<sup>2,5,6</sup> Não existe maior risco de reactivação de CMV nos doentes sob terapêutica de manutenção com anti-TNF $\alpha$ , sugerindo-se que sejam os fármacos a considerar na agudização da doença por reactivação de CMV<sup>7</sup>, na ausência de doença sistémica.<sup>4</sup>

Quanto aos corticóides, sabe-se que aumentam a incidência e a severidade da colite a CMV. Ainda não existem conclusões definitivas relativamente às tiopurinas.<sup>5</sup>

Este caso relata a relação complexa entre o CMV e o sistema imune. A presença de colite a CMV tem impacto no prognóstico e decisões terapêuticas nos doentes com DII.

Apesar de complexa é possível tratar estes doentes com uma abordagem sistémica devido aos recentes avanços no conhecimento desta entidade. É assim fundamental instituir protocolos de actuação clínica nestes casos. ● ● ●

### Correspondência

**Nome:** Luísa Martins Figueiredo

**e-mail:** maria.figueiredo@hff.min-saude.pt

**Telefone:** 917 361 372

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weng MT, Tung CC, Lee YS, Leong YL, Shieh MJ, Shung CT et al Cytomegalovirus colitis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in Taiwan: a referral center study *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 28.
2. Campos ST, Portela FA, Tomé L Cytomegalovirus, inflammatory bowel disease, and anti-TNFα *Int J Colorectal Dis* (2017) 32:645–650
3. Romkens T, Bulte G, Nissen LH, Drent JP Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review *World J Gastroenterol* 2016; 22(3): 1321–1330
4. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Horin SB, Chowers Y et al Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; 8 (6): 443–468
5. Beswick L, Ye B, Langenberg DR Toward an Algorithm for the Diagnosis and Management of CMV in Patients with Colitis *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 12
6. Hirayama Y, Ando T, Hirooka Y, Watanabe O, Miyahara R, Nakamura M et al Characteristic endoscopic findings and risk factors for cytomegalovirus-associated colitis in patients with active ulcerative colitis *World J Gastrointest Endosc* 2016 March 25; 8(6): 301–309
7. Pillet S, Jarlot C, Courault M, Del Tedesco E, Chardon R, Saint-Sardos P et al Infliximab Does Not Worsen Outcomes During Flare-ups Associated with Cytomegalovirus Infection in Patients with Ulcerative Colitis *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jul;21(7):1580–6

## Carcinoma anal localmente avançado – Relato de caso

### Locally advanced anal cancer – A case report

T. Santos<sup>1</sup>; I. Nobre-Góis<sup>2</sup>; D. Correia<sup>2</sup>; M. Serra<sup>1</sup>; E. Oliveira<sup>1</sup>; R. Moreira<sup>1</sup>; L. Sardo<sup>1</sup>; P. Serra<sup>3</sup>; A. Vieira<sup>1</sup>

#### RESUMO

O carcinoma anal é uma entidade rara e corresponde a cerca de 2,7% dos tumores malignos do sistema digestivo.<sup>1</sup> É uma doença relativamente indolente e a progressão para cancro invasivo é pouco frequente. A base do tratamento é a quimiorradioterapia e é expectável um bom prognóstico quando o diagnóstico é atempado.<sup>2</sup>

Por ser uma condição estigmatizante, alguns doentes apenas recorrem aos cuidados de saúde numa fase avançada da doença. É descrito o caso clínico de um homem de 60 anos que se apresentou com incontinência do esfíncter por carcinoma localmente avançado do canal anal. Não tinha condições para outros tratamentos que não radioterapia paliativa pelo mau estado geral.

Com a apresentação do caso, além da raridade na forma de apresentação e nos fatores de risco e prognóstico, pretende-se alertar os profissionais de saúde para a deteção destas lesões mesmo em indivíduos de aparente baixo risco.

#### ABSTRACT

*Anal carcinoma is a rare entity that accounts for approximately 2,7% of digestive system cancers.<sup>1</sup> It is a relatively indolent disease and progression to invasive cancer is infrequent. Chemoradiotherapy is the mainstay of treatment and a good prognosis is expected when timely diagnosed.<sup>2</sup>*

*Because it is a stigmatizing condition, some patients seek medical care late in the course of the disease. Reported here is the clinical case of a 60-year-old man who presented with sphincter incontinence due to locally advanced anal canal carcinoma. He was unfit for treatment other than palliative radiotherapy due to poor performance status.*

*The presented case, besides its rarity in terms of presentation, risk factors and prognosis, is intended to alert healthcare professionals for the detection of these lesions even in apparently low risk individuals.*

#### INTRODUCTION

Anal malignant neoplasms are infrequent. There are various histologic types but the most common is Squamous Cell Carcinoma (SCC). If the tumour arises within the mucosa of the anus, it is an anal canal carcinoma but, if the tumour arises from the hair-bearing skin at or distal to the mucocutaneous junction within 5 cm of the anus and is seen in its entirety with gentle traction placed on the buttocks, it is a perianal skin SCC. In clinical practice this distinction is sometimes difficult, particularly in more advanced tumours.

Both are staged in a similar manner, according to the 8th edition of AJCC cancer staging manual, and standard treatment approach is concurrent chemoradiation.<sup>3</sup>

Anal SCC affect more women than men and are related to *Human Papiloma Virus* (HPV) and *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) infection, immunosuppression, cigarette smoking, anal intercourse and multiple sexual partners, with up to 97% of these tumours being associated with HPV.<sup>4</sup>

Tumours of this region are generally symptomatic and manifest as a bleeding or pruritic lesion, a foreign body sensation, a mass or anal pain. They can be mistaken for haemorrhoids or inappropriately treated as inflammatory or infectious lesions. The differentials include conditions such as tuberculosis, actinomycosis, perianal *Paget's disease*, or *lymphogranuloma venereum*.<sup>5</sup>

Although symptomatic and relatively indolent, some patients only seek medical attention late in the course of

<sup>1</sup>Serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Radioterapia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal



**FIGURE 1** A large ulcerated sacrococcygeal mass with anal canal destruction at presentation.

the disease because of the association with HIV infection and men who have sex with men.

Most patients will present localized or locally advanced disease, as distant metastases are a rare and late event. Treatment is effective when timely implemented and durable remission can be achieved in most patients. Chemoradiotherapy is the mainstay of treatment allowing for sphincter preservation.

We report a case of advanced anal SCC.

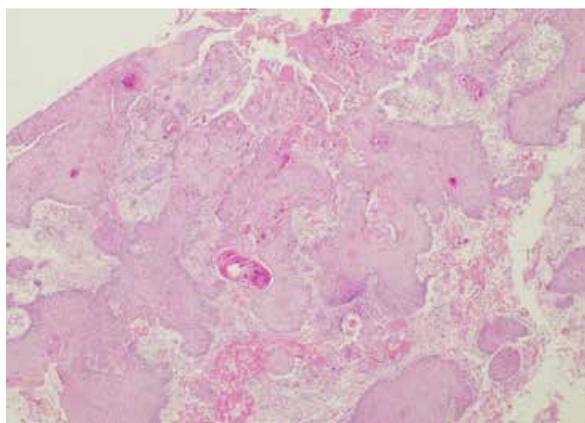
### CASE PRESENTATION

A heterosexual, smoker, 60-year-old man, from a poor rustic area, and who had personal history of pulmonary tuberculosis, presented to the primary care physician a two-month history of asthenia and cough, refusing any other complain. During the assessment a large sacrococcygeal ulcer was found. The patient was incontinent to faeces and dressed the wound with newspapers. A surgery appointment was requested.

The patient reported a ten-year history of excoriation

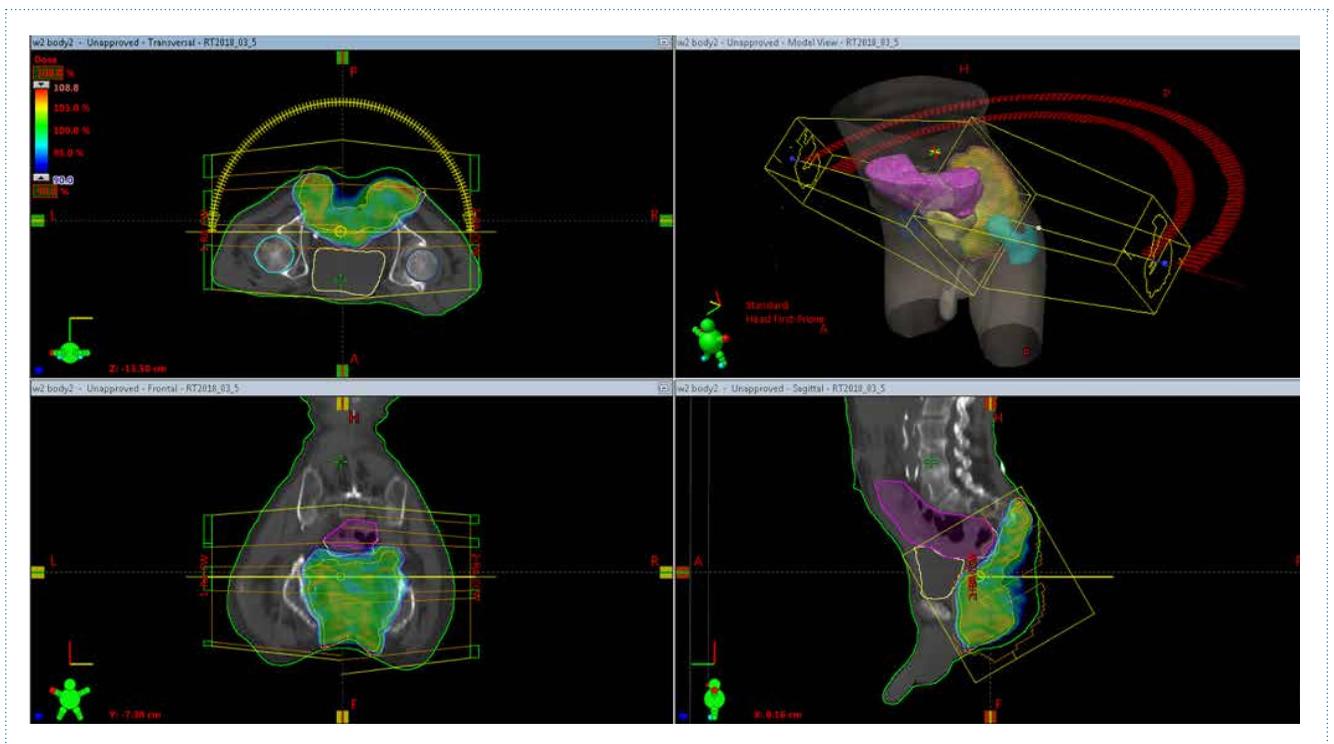


**FIGURE 2** Computer tomography image showing a large tumour of the sacrococcygeal region, excavated, invading the sphincter complex, and osteolysis of the last vertebrae of the sacrum



**FIGURE 3** Histology: Keratinizing Squamous Cell carcinoma – invasion of the lamina propria of the anal mucosa by trabeculae and nests of pavement cells, with central keratinization. Hematoxylin-Eosin.

of the sacrococcygeal region with progressive worsening, particularly in the past three months, with a growth of about two-fold, the beginning of faecal incontinence



**FIGURE 4** Radiation therapy planning.

and a weight loss of ten kilograms. He has hidden these symptoms since the beginning. No pruritus, pain or bleeding were reported.

He had poor performance status (*Zubrod Scale*: 3), was underweight (BMI=18,01), and had an ulcerated sacrococcygeal tumour about 20 cm of greater length which invaded the anal sphincter (Figure 1). An anal SCC was suspected and biopsies were performed.

Digital rectal examination and anoscopy were not performed due to destruction and stenosis of the anal canal. There were no palpable inguinal lymph nodes and neither the liver nor the spleen were enlarged.

Blood tests, thoracic, abdominal and pelvic computed tomography (CT) scan, and pelvic magnetic resonance imaging (MRI) were performed.

The patient was HIV negative and had no relevant changes on blood tests.

On imaging studies there was a large tumour of the sacred space, excavated, involving the sphincter complex but not the rectum, with invasion of the last vertebrae of the sacrum (Figure 2). There were enlarged inguinal lymph nodes. No signs of hepatic or pulmonary metastases

were found. The colon was filled with faeces as there was stenosis at the level of the anal canal.

Biopsies confirmed a squamous cell carcinoma, HPV p16 negative. (Figure 3).

The tumour was staged as cT4 N1 M0 and the case was presented in multidisciplinary team reunion. Due to the patient's poor condition, it was decided to treat by palliative radiotherapy. A derivative sigmoid colostomy was performed because of ulcer contamination and faecal incontinence.

The patient was treated with an hypofractionated radiation schedule to a total dose of 30Gy in 10 sessions (3.0Gy per session, five days per week), prescribed to the planning target volume (PTV), using volumetric arc therapy technique and image guided radiation therapy with daily cone-beam CT (Figure 4). Two weeks after treatment, the patient was re-evaluated, and a second course of irradiation was performed, with similar fractionation and technique, due to favourable clinical, radiological and laboratorial response (SCC tumour marker lowering from 58 ng/mL to 13 ng/mL in 4 weeks interval). Two weeks after finishing the second course of radiotherapy



**FIGURE 5** Ulcerated mass two weeks after finishing the second course of radiotherapy.

the patient presented a reduction in the diameter of the ulcerated mass. (Figure 5)

## DISCUSSION

This case highlights the need for healthcare professionals to be alert to the existence of these tumours, eventually hidden by patients, and which may occur even in low-risk individuals.

In fact, an HPV and HIV negative heterosexual man developed an advanced anal SCC and, due to its indolent course, more than ten years have passed since the beginning of symptoms until seeking of medical care.

The main negative prognostic factors are tumour diameter and nodal status. Other prognostic factors are ulceration and p16 negativity.<sup>5,6</sup> In this case, a large and ulcerated mass was found, invading adjacent structures, with lymph nodes enlargement in inguinal region and negativity for p16, which makes it a tumour with particularly poor prognosis.

Surgery is eventually indicated if there is persistent or recurrent disease after chemoradiotherapy, which is the standard treatment approach to locally advanced anal SCC.<sup>5</sup>

In this combined treatment strategy, radiotherapy is administered in a conventional fractionation schedule of 1.8 Gy daily sessions, over a period of about 6 weeks, with prescribed doses varying according to the size of tumour and risk of microscopic spread in elective nodal areas, but frequently aiming a total dose of 50.4-59.4Gy

to the primary anal lesion. The preferred concomitant chemotherapy regimen consists of 5-FU and Mitomycin (continuous infusion 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/d IV days 1–4 and 29–32, mitomycin 10 mg/m<sup>2</sup> IV bolus days 1 and 29).<sup>7,8,9</sup>

However, in case of patients unfit for definite treatment, namely due to poor performance status or multiple co-morbidity, a strategy of palliative radiation can be offered, to improve control of local symptoms. In this specific scenario, hypofractionated schedules are usually preferred, using daily fractions of 3Gy or more, depending on the lesion volume and dosimetry reports. Although split-course regimens have been progressively abandoned in the curative setting, they still have a place in palliation, providing longer symptom relief and improved quality of life, at the expense of acceptable toxicity. The two-week gap between radiation therapy courses allows assessment of acute toxicity from the initial phase of treatment, in order to decide whether a higher dose of radiotherapy (provided by the second phase) would be tolerated.<sup>10</sup>

Although there are no clearly defined criteria to identify patients to whom a palliative treatment approach is the most appropriate, a discussion within a multidisciplinary team is essential, in order to avoid subjecting patients with a poor condition to the substantial toxicity associated with radical treatment.

The reported five-year survival for this type of tumor (T4N+), based on RTOG 98-11 trial, is 42%,<sup>11</sup> but in this particular case a very poor prognosis is expected as only palliative radiotherapy was possible.

A close *follow-up*, which is mainly based on clinical examination, is recommended although there are no trials to guide it.<sup>12</sup>

Complete remission after radiotherapy is not expected in this case but progressive or persistent disease. A response to radiotherapy may continue several weeks after the end of therapy course and, although very unlikely, an *en-bloc* resection of the tumour along with reconstructive surgery may be attempted. ● ● ●

## Correspondência

**Nome:** Maria Teresa da Costa Santos

**Morada:** EN 109, nº 256, 2º U. 3810-138 Aveiro

**e-mail:** teresacostasantos@hotmail.com

**Telefone:** 914 227 313



## REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7-30.
2. Czito BG, Willet GC. Current management of anal canal cancer. *Curr Oncol Rep*. 2009 11: 186-192.
3. Welton ML, Steele SR, Goodman KA, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed., AJCC, Chicago 2017. p.275.
4. JM., Palefsky. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS*. 1994, 8: 283.
5. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* . 2014;111:330-9.
6. Koerber SA, Schoneweg C, Slynko A, Krug D, Haefner MF, Herfarth K, et al. Influence of human papillomavirus and p16(INK4a) on treatment outcome of patients with anal cancer. *Radiother Oncol* . 2014;113:331-6.
7. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastro. *J Clin Oncol*. 1997, Vols. 15:2040-2049.
8. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010, Vols. 102:1123-1128.
9. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009, Vols. 74:824-830.
10. Konski A, Garcia M, Jr., John M, et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008, Vol. 72.
11. Gunderson LL, Moughan J, Ajani JA, Pedersen JE, Winter KA et al. Anal carcinoma: impact of TN category of disease on survival, disease relapse and colostomy failure. RTOG 98-11 phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Nov 15;87(4):638-45.
12. Eng C, Ahmed S. Optimal management of squamous cell carcinoma of the anal canal: where are we now? . *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14:877-86.

