Desafios terapêuticos das “bolsites”

Bolsites - Tratamento clínico

Claudio Coy

Introdução

O advento da proposta cirúrgica de confecção de reservatório ileal (RI) por Parks & Nicholls¹ em 1978, proporcionou uma nova opção terapêutica aos portadores de Retocolite Ulcerativa (RCUI) em época onde as opções de tratamento eram escassas e com resultados limitados. Esta técnica apresentava como diferencial a ressecção de toda mucosa colorretal e o reestabelecimento do trânsito intestinal evitando-se assim a ileostomia definitiva.

Assim, a perspectiva de controle clínico fez com que um grande número de pacientes fosse submetido a tratamento cirúrgico com a confecção de RI nos anos subsequentes. Essa visão simplista, de que doença inflamatória oriunda de um distúrbio imunológico poderia ser tratada e curada por cirurgia, começou a mudar a partir da constatação da ocorrência de um evento inesperado, a inflamação do reservatório ileal ou bolsite. Além disso, a cirurgia de confecção do reservatório ileal é acompanhada por alta morbidade e por distúrbios evacuatórios, que também diminuíram o entusiasmo inicial por este procedimento. Atualmente, a disponibilidade de terapia biológica e a experiência adquirida com a evolução pós-operatória dos RI, aparentemente diminuiu a indicação cirúrgica eletiva na RCUI².

Porém, estima-se que, a despeito de condições terapêuticas mais favoráveis, até 30% dos casos evoluirão com a necessidade de retocoliectomia e a cirurgia de reservatório ileal continua sendo o proce-

dimento mais realizado.

Bolsite é a complicação mais frequente em portadores de reservatório ileal por RCU e sua ocorrência aumenta ao longo dos anos, podendo chegar a 46%^{3,4}. Dentre os fatores de risco implicados na bolsite que podemos facilmente identificar na prática clínica são a ileíte no pré-operatório^{5,6}, pancolite de longa evolução⁷, colangite⁸, e trombocitose⁹. Dentre os marcadores moleculares, mutação dos genes NOD2/CARD15 e TNFSF15 correlacionam-se positivamente com a bolsite¹⁰.

Etiopatogenia

A confecção de RI é acompanhada por alterações funcionais que causam estase fecal. Também ocorre metaplasia do epitélio ileal, que passa a apresentar características do cólon. Pode-se supor então, que alterações morfológicas e funcionais são condições que predispoem à ocorrência de disbiose fecal. Assim, evidências sugerem que estímulos antigênicos oriundos da flora intestinal alterada e a presença de um estado latente de inflamação são condições para o desencadeamento da bolsite¹¹.

- *Bolsite ocorre após reestabelecimento do trânsito intestinal*
- *Melhora com antibioticoterapia*
- *Probióticos reduzem o risco de bolsite*
- *Aumento dos níveis de CD4+CD5*
- *Menor expressão de IL-1 β , IL-8 e monócitos na lâmina própria*
- *Maior ocorrência na RCU vs PAF*

Scarpa *et al*¹², correlacionaram o predomínio de Bacteroidaceae sp. e Clostridiaceae sp nas fezes com a maior ocorrência de inflamação da bolsa ileal, enquanto que Enterobacteriaceae sp e Streptococcaceae sp. estariam associados com a manutenção da homeostase do RI. Além da disbiose, a infecção por alguns agentes patogênicos foi implicada na patogênese da bolsite. *Clostridium difficile*, *Campylobacter* sp e Cytomegalovirus foram isolados em portadores de bolsite e associados à manifestações sistêmicas e cronicidade^{13, 14,15}.

Distúrbios relacionados à imunidade inata em reservatórios ileais tem sido implicados na gênese da bolsite, como alterações da barreira mucosa com aumento da permeabilidade intestinal¹⁶, em

receptores de membrana para a identificação de agentes patógenos^{17,18,19} e na produção de peptídeos antibacterianos²⁰.

Também foram identificadas alterações no sistema imunológico adquirido, atribuídas ao aumento da população bacteriana secundária à estase fecal e às mudanças estruturais e morfológicas nos reservatórios como a maior produção de citocinas inflamatórias^{21,22} Leal et al²³, constataram por meio de biópsias que bolsas ileais por RCUI de aspecto endoscópico normal apresentam maior concentração de citocinas inflamatórias em relação aos portadores de Polipose adenomatosa familiar .

Os achados evidenciam que bases etiopatogênicas das doenças inflamatórias intestinais estão presentes na gênese da bolsite, como disbiose, alterações epiteliais estruturais e em mecanismos de imunidade inata e adquirida.

As manifestações clínicas apresentam-se com aumento da frequência de evacuações com ou sem sangue, urgência, cólica abdominal, febre e eventualmente dor articular. Porém esses sinais e sintomas são inespecíficos e o diagnóstico deve ser confirmado por reservorioscopia, onde sinais de inflamação endoscópica são evidenciados e confirmados por exame histológico²⁴.

A ocorrência de bolsite pode manifestar-se como episódio único em 40% dos casos²⁵, entretanto os demais apresentarão recidivas e apresentações crônicas e resistentes à antibioticoterapia podem ocorrer em 5% a 19%^{26, 27}.

Tratamento

O tratamento de primeira linha para episódios agudos é antibioterapia. Os medicamentos mais empregados são ciprofloxacino e metronidazol por 14 dias^{28,29}. Apresentações moderadas podem ser tratadas com probióticos³⁰, entretanto a única apresentação com resultados comprovadamente eficazes,

VSL#3, combinação de *Lactobacillus* sp, *Bifidobacterium* sp, *Streptococcus salivarius* sp e *Thermophilus* sp, não está disponível no Brasil.

As formas recidivantes ou crônicas, resistentes à antibioticoterapia também podem ser tratadas com VSL#3³¹. Entretanto, devem ser pesquisadas complicações pós-operatórias como isquemia, doença de Crohn, infecção por *Clostridium difficile* ou *Cytomegalovirus*.

Como em nosso meio, VSL#3 não está disponível, são relatados esquemas eficazes com antibioticoterapia por quatro semanas³², corticoterapia³³ e uso de terapia biológica^{34,35}.

A ocorrência de bolsite traduz-se em perda da função e o tratamento pode ser desafiador. Deve-se fazer uma investigação completa com uso de endoscopia e biópsias e em casos crônicos, deve-se considerar doença de Crohn como diagnóstico possível, assim como a pesquisa de agentes patogênicos como *Clostridium difficile* ou *Cytomegalovirus*

Referências bibliográficas

1. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *BMJ* 2:(1978) pp 85–8
2. L.E. Targownik, H. Singh, Z. Nugent, et al. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*, 107 (2012), pp. 1228–1235
3. V.W. Fazio, Y. Ziv, J.M. Church, et al. Ileal pouch–anal anastomosis complications and function in 1005 patients *Ann Surg*, 222 (1995), pp. 120–127
4. M. Ferrante, S. Declercq, G. De Hertogh, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch–anal anastomosis for ulcerative colitis *Inflamm Bowel Dis*, 14 (2008), pp. 20–28
5. C.M. Schmidt, A.J. Lazenby, R.J. Hendrickson, et al. Preoperative terminal ileal and colonic resection histopathology predicts risk of pouchitis in patients after ileoanal pull-through procedure *Ann Surg*, 227 (1998), pp. 654–662
6. J.P. Achkar, M. Al-Haddad, B. Lashner, et al. Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3 (2005), pp. 60–66
7. C.M. Schmidt, A.J. Lazenby, R.J. Hendrickson, et al.
8. Preoperative terminal ileal and colonic resection histopathology predicts risk of pouchitis in patients after ileoanal pull-through procedure. *Ann Surg*, 227 (1998), pp. 654–662
9. A. Lepistö, P. Kärkkäinen, H.J. Järvinen. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis patients undergoing proctocolectomy and ileal pouch–anal anastomosis *Inflamm Bowel Dis*, 14 (2008), pp. 775–779
10. A. Okon, M. Dubinsky, E.A. Vasiliauskas, et al. Elevated platelet count before ileal pouch–anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with the development of chronic pouchitis *Am Surg*, 71 (2005), pp. 821–826.
11. R. Sehgal, A. Berg, J.I. Polinski, et al. Genetic risk profiling and gene signature modeling to predict risk of complications after IPAA
12. *Dis Colon Rectum*, 55 (2012), pp. 239–248
13. M. Lim, P. Sagar, P. Finan, et al. Dysbiosis and pouchitis *Br J Surg*, 93 (2006), pp. 1325–1334
14. M. Scarpa, A. Grillo, D. Faggian, et al. Relationship between mucosa-associated microbiota and inflammatory parameters in the ileal pouch after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis *Surgery*, 150 (2011), pp. 56–67
15. B.O. Shen, Z.D. Jiang, V.W. Fazio, et al. *Clostridium difficile* infection in patients with ileal pouch–anal anastomosis *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6 (2008), pp. 782–788
17. B. Shen *Campylobacter* infection in patients with ileal pouches *Am J Gastroenterol*, 105 (2010), pp. 472–47
18. D. Moonka, E.E. Furth, R.P. MacDermott, et al. Pouchitis associated with primary cytomegalovirus infection *Am J Gastroenterol*, 93 (1998), pp. 264–266
19. M.N. Merrett, N. Soper, N. Mortensen, et al. Intestinal permeability in the ileal pouch *Gut*, 39 (1996), pp. 226–230
20. Y. Toiyama, T. Araki, S. Yoshiyama, et al. The expression patterns of Toll-like receptors in the ileal pouch mucosa of postoperative ulcerative colitis patients *Surg Today*, 36 (2006), pp. 287–290

21. G. Heuschen, C. Leowardi, U. Hinz, et al. Differential expression of Toll-like receptor 3 and 5 in ileal pouch mucosa of ulcerative colitis patients
22. *Int J Colorectal Dis*, 22 (2007), pp. 293–301
23. de Paiva NM, Ayrizono ML, Milanski M et al. Differential expression of TLR2, TLR4 and JNK in mucosa of ileal pouches for ulcerative colitis. Is there a role for bacterial antigen pathway in asymptomatic patients? *Int J Clin Exp Med*. 2011;4(3):179-86. Epub 2011 Sep 15
24. M. Scarpa, A. Grillo, M. Scarpa, et al. Innate immune environment in ileal pouch mucosa: $\alpha 5$ defensin up-regulation as predictor of chronic/relapsing pouchitis *J Gastrointest Surg*, 16 (2012), pp. 188–201
25. R.T. Patel, I. Bain, D. Youngs, et al. Cytokine production in pouchitis is similar to that in ulcerative colitis *Dis Colon Rectum*, 38 (1995), pp. 831–837
26. P. Gionchetti, M. Campieri, A. Belluzzi, et al. Mucosal concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor- α in pelvic ileal pouches *Dig Dis Sci*, 39 (1994), pp. 1525–1531
27. R.F. Leal, C.S. Coy, M.L. Ayrizono, et al. Differential expression of pro-inflammatory cytokines and a pro-apoptotic protein in pelvic ileal pouches for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis
28. *Tech Coloproctol*, 12 (2008), pp. 33–38
29. W.J. Sandborn, W.J. Tremaine, K.P. Batts, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index *Mayo Clin Proc*, 69 (1994), pp. 409–415
30. J.L. Lohmuller, J.H. Pemberton, R.R. Dozois, et al. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch–anal anastomosis *Ann Surg*, 211 (1990), pp. 622–629
31. 26- P.M. Mowschenson, J.F. Critchlow, M.A. Peppercorn Ileoanal pouch operation: long-term outcome with or without diverting ileostomy
32. *Arch Surg*, 135 (2000), pp. 463–465
33. R.D. Hurst, T.P. Chung, M. Rubin, et al. The implications of acute pouchitis on the long-term functional results after restorative proctocolectomy
34. *Inflamm Bowel Dis*, 4 (1998), pp. 280–284
35. B. Shen, J.P. Achkar, B.A. Lashner, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis
36. *Inflamm Bowel Dis*, 7 (2001), pp. 301–30529-
37. S.D. Holubar, R.R. Cima, W.J. 29- Sandborn, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis *Cochrane Database Syst Rev*, 6 (2010) CD001176
38. P. Gionchetti, F. Rizzello, C. Morselli, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis *Dis Colon Rectum*, 50 (2007), pp. 2075–2084
39. P. Gionchetti, F. Rizzello, A. Venturi, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial *Gastroenterology*, 119 (2000), pp. 305–309
40. P. Gionchetti, F. Rizzello, A. Venturi, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis *Aliment Pharmacol Ther*, 13 (1999), pp. 713–718
41. P. Gionchetti, F. Rizzello, G. Poggioli, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis *Aliment Pharmacol Ther*, 25 (2007), pp. 1231–1236
42. M. Barreiro-de Acosta, O. García-Bosch, R. Souto, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study *Inflamm Bowel Dis*, 18 (2012), pp. 812–817
43. M. Barreiro-de Acosta, O. García-Bosch, J. Gordillo, et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series
44. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24 (2012), pp. 756–758