

# MANIFESTAÇÕES EXTRAINTESTINAIS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

---

ANA BRAUNSTEIN GRINMAN

---

## RESUMO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) podem apresentar, além dos sintomas gastrointestinais típicos (diarréia, hematoquezia, cólicas abdominais entre outros), sintomas referentes a acometimentos de outros órgãos e sistemas conhecidos como Manifestações Extraintestinais (MEI) das doenças inflamatórias intestinais. A maioria dessas manifestações pode afetar tanto pacientes com Doença de Crohn (DC) quanto pacientes com Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI) e pode afetar qualquer órgão ou sistema, apesar de haver diferenças quanto ao tipo de manifestação e sua frequência. Os órgãos mais afetados são a pele, articulações, olhos e o fígado. As MEI nas DII possuem um impacto negativo importante na morbidade e até mesmo na mortalidade de uma percentagem significativa de pacientes acometidos. A prevalência das MEI nas DII pode variar, de acordo com diversos estudos, de 21 a 36% dos pacientes, dependendo da área geográfica estudada, da população acometida, da duração e da extensão da doença. A maioria das MEI das DII apresenta correlação entre episódios de atividade intestinal e exacerbação dos sintomas extraintestinais.

Entretanto, algumas manifestações como, por exemplo, artrite axial, pioderma gangrenoso e colangite esclerosante primária parecem ter um curso independente da atividade intestinal.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Manifestações extraintestinais; Artrite; Pioderma gangrenoso; Colangite esclerosante.*

## INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais podem apresentar, além das apresentações clínicas anteriormente descritas com sintomas gastrointestinais típicos (diarréia, hematoquezia, cólicas abdominais, entre outros), sintomas referentes a acometimentos de outros órgãos e sistemas conhecidos como manifestações extraintestinais (MEI) das doenças inflamatórias intestinais.

A maioria dessas manifestações pode alcançar tanto pacientes com DC quanto pacientes com RCUI e pode afetar qualquer órgão ou sistema, apesar de haver diferenças quanto ao tipo de manifestação e sua frequência.

Os órgãos mais afetados são a pele, as articulações, os olhos e o fígado.<sup>1</sup>

As MEI nas DII possuem um impacto negativo importante na morbidade e até mesmo na

mortalidade de uma percentagem significativa de pacientes acometidos.<sup>2</sup>

A prevalência das MEI nas DII pode variar, de acordo com diversos estudos, de 21 a 36% dos pacientes, dependendo da área geográfica estudada, da população acometida, duração e extensão da doença.<sup>1,3</sup>

Em um estudo de coorte suíço foram acompanhados um total de 950 pacientes sendo 580 com DC (61 %) e 370 com RCU (39%). Foram observadas MEI em 43% dos pacientes com DC e em 31% dos pacientes com RCU. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de MEI foram a presença de doença ativa e história familiar positiva para DII.<sup>2</sup>

As MEI das DII podem ser divididas em três classes distintas. A primeira classe engloba manifestações reativas que geralmente se relacionam com a atividade de doença (como artrite periférica, eritema nodoso e lesões aftosas orais) ou não (pioderma gangrenoso, uveíte, espondiloartropatias, colangite esclerosante primária).

A segunda classe compreende manifestações às quais pacientes com DII estão mais predispostos como uropatia obstrutiva, nefrolitíase e colelitíase.

A terceira classe engloba manifestações não relacionadas nessas duas primeiras categorias como amiloidose, eventos tromboembólicos, osteopatia.

A influência dos fatores genéticos é importante na patogenia das MEI das DII. A concordância de MEI em pacientes da mesma família com DII é alta e varia entre 70 a 84%. A presença de alguns alelos HLA tem sido relacionada à maior probabilidade de desenvolver MEI como por exemplo: HLA-DRB1\*0103 em pacientes com RCU, se relaciona com o desenvolvimento de manifestações oculares e articulares, e HLA-B8/DR3 com o desenvolvimento de colangite esclerosante primária.<sup>3</sup>

A maioria das MEI das DII apresenta correlação entre episódios de atividade intestinal e exacerbação dos sintomas extraintestinais. Entretanto, algumas manifestações como, por exemplo, artrite axial, pioderma gangrenoso

e colangite esclerosante primária parecem ter um curso independente da atividade intestinal.

## MANIFESTAÇÕES ARTICULARES.

Complicações musculoesqueléticas em pacientes portadores de DII são frequentes e acometem cerca de 33% dos pacientes.<sup>4</sup>

Alguns mecanismos auto-ímmunes patogênicos semelhantes são propostos para as DII e para as espondiloartropatias, como por exemplo: susceptibilidade genética à apresentação anormal a antígenos, reconhecimento aberrante do “self”, presença de autoanticorpos contra antígenos específicos compartilhados pelo cólon e outros tecidos extracolônicos e aumento da permeabilidade intestinal.<sup>4</sup>

As manifestações reumáticas nas DII são divididas em artrite periférica e em acometimento axial, incluindo sacroileíte com ou sem espondilite. Outros acometimentos periarticulares podem ocorrer como entesopatias (envolvimento da inserção dos tendões), tendinites, periostites e lesões granulomatosas de ossos e articulações.<sup>4</sup>

As manifestações articulares são significativamente mais comuns em pacientes com doença colônica.<sup>4</sup>

Artropatia periférica ocorre em 10 a 20% dos pacientes com DII e é mais comum nos pacientes com DC. Também chamada de artropatia periférica enteropática. Pode ser dividida em pauciarticular e poliarticular.

Na forma pauciarticular (também chamada tipo I) há o acometimento de menos de 5 articulações. Os sintomas articulares são geralmente agudos e autolimitados (duração menor que 10 semanas), o envolvimento é assimétrico e migratório, com participação de grandes e pequenas articulações. Os membros inferiores são geralmente afetados. Tem natureza recorrente e os sintomas acompanham os surtos de atividade de doença intestinal. Assim, geralmente o tratamento da doença intestinal melhora o acometimento articular. Esses pacientes têm maior frequência de outras MEI como eritema nodoso e uveíte. É interessante que em 31% desses pacientes a artropatia pode aparecer até

3 anos antes do diagnóstico de DII.<sup>4</sup>

Já a forma poliarticular (tipo II) tende a ter um curso crônico e pode ser destrutiva. Seu curso é independente das exacerbações da DII e a coexistência com outras MEI é rara, exceto uveíte.

O envolvimento axial relacionado às DII são mais comuns na DC (5-22%) que na RCUI (2-6%). Os principais sintomas incluem dor lombar e rigidez matinal. A artropatia axial relacionada às DII inclui a sacroileíte, observada radiograficamente em 20 a 25% dos pacientes e a espondilite anquilosante HLA B27 positiva ou negativa, observada em 3 a 10% dos pacientes. Os sintomas axiais frequentemente precedem os sintomas intestinais. Geralmente esse tipo de manifestação não se relaciona com a atividade de doença intestinal.

O tratamento das manifestações reumáticas das DII incluem sulfassalazina e mesalazina, imunomoduladores e medicações anti-TNF $\alpha$ .

## MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

As manifestações cutâneas das DII possuem grande importância devido a sua alta prevalência. Estima-se que um terço dos pacientes com DII desenvolverá lesões cutâneas.<sup>5</sup> Algumas vezes podem preceder a abertura do quadro intestinal, servindo de suspeita para pesquisa dessas patologias.

O eritema nodoso e o pioderma gangrenoso são as manifestações cutâneas clássicas relacionadas às DII com uma prevalência reportada de 3 a 20% e 0,5 a 20%, respectivamente.<sup>5</sup>

Eritema nodoso é caracterizado por nódulos inflamatórios subcutâneos dolorosos que acometem, geralmente, as superfícies extensoras de membros inferiores, mas também pode aparecer em tronco e face. Seu aparecimento geralmente acompanha os surtos de doença intestinal, é autolimitado e melhora com o tratamento da doença intestinal.

O pioderma gangrenoso, por sua vez, é uma condição mais grave e, muitas vezes, debilitante. Parece ser mais comum na RCUI do que na DC. Caracteriza-se por lesão inicialmente

pustular que rapidamente evolui para úlcera crônica irregular dolorosa, de bordas violáceas e fundo granuloso, geralmente em membros inferiores, mas pode acometer também face ou tronco. Frequentemente os pacientes relacionam o aparecimento da lesão cutânea após algum trauma local. A correlação com atividade de doença é variável.<sup>5</sup>

A chamada DC metastática ocorre com a presença de lesões granulomatosas em locais diferentes do trato intestinal. Aparecem como nódulos ou placas eritematosas no abdome, nos membros inferiores e nas áreas de dobras. Geralmente não está relacionada à atividade de doença.

## MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

As manifestações oculares ocorrem em 2 a 6% dos pacientes com DII, sendo mais comum em pacientes com DC. Podem surgir antes ou depois do surgimento dos sintomas intestinais, mas parece ter relação com a atividade de doença intestinal.<sup>6</sup>

As manifestações mais comuns são a episclerite, a esclerite, a uveíte e a ceratopatia.

Episclerite é definida clinicamente como uma hiperemia indolor da esclera e da conjuntiva sem déficit visual. Surtos de DII geralmente predispõem o paciente a episclerite, com melhora com agentes anti-inflamatórios tópicos.

Já a uveíte é uma condição aguda dolorosa associada à turvação visual e à fotofobia. O tratamento imediato com corticóide é essencial, pois pode levar à cegueira se não tratado. Sua apresentação não está associada com atividade de doença. O tratamento geralmente é realizado com a administração de corticóide tópico.<sup>6</sup>

A ceratopatia é caracterizada pela presença de infiltrados epiteliais ou subepiteliais na córnea. Não afeta a visão, pois poupa a área central da córnea.

É importante lembrar também de manifestações oftalmológicas que podem estar presentes em pacientes com DII relacionado à síndrome de má absorção ou desnutrição (hipovitami-

nose A) e às cataratas decorrentes do uso de corticosteróides.

## MANIFESTAÇÕES HEPATOBILIARES

Constituem uma das mais comuns MEI nas DII. Parecem ocorrer com igual frequência em pacientes com DC e com RCUI.

Podem ocorrer as seguintes manifestações:

a. Doenças possivelmente com fisiopatologia semelhante às DII - colangite esclerosante primária (CEP), pericolangite (CEP de pequenos ductos), síndromes de overlap (CEP e hepatite autoimune), pancreatites agudas e crônicas relacionadas às DII.

b. Doenças relacionadas às DII como colelitíase, trombose de veia porta e abscessos hepáticos.

c. Doenças relacionadas aos efeitos adversos das drogas utilizadas no tratamento das DII - tiopurinas, metotrexate, sulfasalazina e mesalazina, agentes biológicos (hepatites, pancreatites, cirrose hepática, reativação de hepatite B, linfoma hepatoesplênico relacionado a biológicos).

Colangite esclerosante primária (CEP) é a manifestação hepatobiliar mais comum, ocorrendo em cerca de 2,4 a 7,5% dos pacientes com DII. É uma doença hepática colestática crônica, caracterizada por inflamação, fibrose, e destruição progressiva dos ductos biliares intra e extra-hepáticos resultando no desenvolvimento de fibrose, cirrose e falência hepática.<sup>7</sup>

CEP geralmente é diagnosticada em pacientes entre a terceira e a quinta década de vida, com uma predominância masculina de 2:1.<sup>7</sup>

A maioria dos pacientes é assintomática no momento do diagnóstico. Sintomas como fadiga, prurido, icterícia, dor abdominal e perda de peso podem se desenvolver em 60% dos pacientes durante o curso da doença. O padrão laboratorial característico é colestático, com elevação da fosfatase alcalina.

Aproximadamente 70-80% dos pacientes que têm CEP têm DII, geralmente RCUI e 1,4%-7,5% dos pacientes com DII irão desenvolver

CEP durante o curso de sua doença.<sup>8</sup>

Pacientes com CEP e RCUI podem ter uma apresentação clínica distinta dos pacientes com RCUI sem CEP, com menor inflamação do reto (rectal sparing), ileíte de refluxo, pancolite, neoplasia coloretal e pior sobrevida.<sup>9</sup> Entretanto, outros estudos demonstraram não haver essa diferença.<sup>10</sup>

O exame padrão ouro para o diagnóstico é a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) com a demonstração de estenoses multifocais, difusas, envolvendo ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos.<sup>7</sup> A colangiressonância é uma alternativa não invasiva para o diagnóstico de CEP, com uma sensibilidade e especificidade um pouco menor do que a CPRE.<sup>11</sup>

A presença de CEP em pacientes com RCUI parece ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de displasia e câncer coloretal com um OR de 4,79.<sup>12</sup> Assim, pacientes com CEP e RCUI possuem maior risco de neoplasia coloretal devendo então ser submetidos à vigilância com colonoscopias anuais para pesquisa de displasia.<sup>7</sup>

Pacientes com CEP possuem maior risco de desenvolvimento de colangiocarcinoma. Com os métodos diagnósticos atuais geralmente o diagnóstico é feito em estágios avançados de doença, quando a maioria dos tumores já é inoperável.<sup>7</sup>

Nenhum dos tratamentos medicamentosos conhecidos mostrou eficácia ou benefício em evitar a progressão da doença na CEP. O uso do ácido ursodesoxicólico, apesar de usado e mostrar melhora bioquímica, não mostrou efeito na histologia hepática ou na sobrevida pré-transplante.<sup>7</sup>

O tratamento de escolha para pacientes com CEP em fase avançada ou CEP com colangiocarcinoma é o transplante hepático, que geralmente apresenta nesses casos uma evolução favorável, com uma sobrevida aos 5 e 10 anos de 85% e 70%, respectivamente.<sup>7</sup> Entretanto a frequência de recorrência da CEP no fígado transplantado é de aproximadamente 20-25%.<sup>7</sup>

A sobrevida média dos pacientes com CEP

desde o diagnóstico até a realização do transplante hepático ou a morte é de 10 anos.<sup>13</sup>

## OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Outras manifestações mais raras incluem bronquiectasia, bronquite, osteomalacia, nefrolitíase e tromboembolismo.

## REFERÊNCIAS

1. Larsen S. Extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, diagnosis and management. *Annals of Medicine*. 2010;42:97-114.
2. Vavricka SR. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:110-9.
3. Barrie A. Treatment of Immune-mediated extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel disease with Infliximab. *Gastroenterol Clin N Am*. 2006;35:883-93.
4. Rodriguez-Reyna TS. Rheumatic Manifestations of Inflammatory Bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(44):5517-24.
5. Yuksel I. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(4):546-50.
6. Mendoza JL. Manifestaciones Extraintestinales em la enfermedad inflamatoria intestinal: diferencias entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(8):297-300.
7. Navaneethan U. Hepatopancreatobiliary manifestations and Complications associated with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1598-1619.
8. Broomé U. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease and colon cancer. *Semin Liver Dis*. 2006;26:31-40.
9. Loftus EV. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2005;54:91-6.
10. Joo M. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:854-62.
11. Fulcher AS. Primary sclerosing cholangitis: evaluation with MR cholangiography - a case-control study. *Radiology*. 2000;215:71-80.

12. Soetikno R. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:48-54.
13. Farrant JM. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1991;100:1710-7.
14. Barrie A. Biologic Therapy in the Management of Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(2):1424-9.
15. Bourikas LA. Musculoskeletal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1915-24.

## ABSTRACT

IBD may present beyond the typical gastrointestinal symptoms (diarrhea, hematochezia, abdominal cramps, among others), symptoms related to involvement of other organs and systems known as extraintestinal manifestations (EIM) of inflammatory bowel disease. Most of these events can affect both patients with CD and UC patients and can affect any organ or system, although there are differences in type and frequency of manifestation. The most affected organs are the skin, joints, eyes and liver. EIM in IBD have a significant negative impact on morbidity and even mortality in a significant proportion of affected patients. The prevalence of IBD in the IEM may vary, according to various studies, 21-36% of patients studied depending on the geographical area of the affected population, duration and extent of disease. Most of the IEM IBD presents correlation between episodes of intestinal activity and exacerbation of extraintestinal symptoms. However, certain events such as, for example, axial arthritis, pyoderma gangrenosum and primary sclerosing cholangitis appear to have an independent course of the intestinal activity.

**KEY WORDS:** *Extraintestinal manifestations; Arthritis; Gangrenous pyoderma; Sclerosing cholangitis.*

# TITULAÇÃO DOS AUTORES

## EDITORIAL

### **ANA TERESA PUGAS CARVALHO**

Professora Associada da Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva - HUPE-UERJ;

Chefe do ambulatório de DII - HUPE-UERJ;

Doutora em Clínica Médica - PGCM-FCM-UERJ.

Endereço para correspondência:

Av. Nossa Senhora de Copacabana 540-sala 808

Rio de Janeiro - RJ. CEP 22020-001

Telefone: 21 2255-1968; 21 2257-9208.

Email: atpugas@yahoo.com.br

## ARTIGO 1: ETIOPATOGENIA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

### **BARBARA C. ESBERARD**

Médica da Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva - HUPE-UERJ;

Mestranda - PGCM-FCM-UERJ.

Endereço para correspondência:

R. Mariz e Barros, 288 - Niterói - RJ

Telefone: 55 21 2711-1061

E-mail: besberard@hotmail.com

## ARTIGO 2: DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

### **MARIANA G. CABRAL**

Médica Residente em Gastroenterologia - HUPE-UERJ.

### **FLÁVIO ABBY**

Médico do Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal - HUPE-UERJ;

Titular em Endoscopia Digestiva pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED).

Endereço para correspondência:

Hospital Universitário Pedro Ernesto - Disciplina de Gastroenterologia /DII.

Boulevard 28 de setembro, 77, Vila Isabel

Rio de Janeiro - RJ

Telefone: 55 21 2868-8258

E-mail: marianagcabral@yahoo.com.br

### ARTIGO 3: MANIFESTAÇÕES EXTRAIESTIAIS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

#### **ANA BRAUNSTEIN GRINMAN**

Médica do Serviço de Gastroenterologia  
HFSE-RJ;

Chefe do Ambulatório de DII - HFSE-RJ;

Mestre em Gastroenterologia  
PGCM-FCM - UERJ.

Endereço para correspondência:  
E-mail: anagrinman@oi.com.br

### ARTIGO 4: TRATAMENTO CONVENCIONAL NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.

#### **RENATA DE SÁ BRITO FRÓES**

Mestranda - PGCM-FCM - UERJ.

Especialista em Gastroenterologia pela Federação  
Brasileira de Gastroenterologia (FBG);

Especialista em Endoscopia Digestiva pela  
Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva  
(SOBED).

Endereço para correspondência:  
R. Jornalista Henrique Cordeiro 120, 1706, bl2  
Barra da Tijuca. Rio de Janeiro - RJ. CEP 22631-450  
Telefone: 55 21 9183-7070  
E-mail: refroes@gmail.com

### ARTIGO 5: TERAPIA BIOLÓGICA.

#### **ANA TERESA PUGAS CARVALHO**

(Vide Editorial).

### ARTIGO 6: TRATAMENTO CIRÚRGICO NA RETOCOLITE ULCERATIVA.

#### **ANDRÉ DA LUZ MOREIRA**

Médico da Disciplina de Coloproctologia - HUPE-  
UERJ;

Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia

Endereço para correspondência:  
Praça Serzedelo Correa, 15/1007 - Copacabana  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 22040-050  
Telefone: 55 21 2547-0801  
E-mail: andre luzmoreira@yahoo.com.br

### ARTIGO 7: TRATAMENTO CIRÚRGICO NA DOENÇA DE CROHN.

#### **ANDRÉ DA LUZ MOREIRA**

(Vide Artigo 6).

### ARTIGO 8: TRATAMENTO NUTRICIONAL NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

#### **CRISTINA F. DIESTEL**

Nutricionista do Ambulatório de Doenças  
Inflamatórias Intestinais da Disciplina de  
Gastroenterologia - HUPE-UERJ;

Doutora em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas -  
UERJ.

#### **MARIANA C. DOS SANTOS**

Residente de Nutrição do Ambulatório de  
Doenças Inflamatórias Intestinais da Disciplina de  
Gastroenterologia - HUPE-UERJ.

#### **MARCELA D. ROMI**

Residentes de Nutrição do Ambulatório de  
Doenças Inflamatórias Intestinais da Disciplina de  
Gastroenterologia - HUPE-UERJ.

Endereço para correspondência:  
Rua General Roca n.º 472/401 - Tijuca - RJ/RJ -  
CEP 20521-070  
Telefone: 55 21 8820-8858  
E-mail: crisdiestel@hotmail.com

## ARTIGO 9: INTER-RELAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.

**JULIANA S. B. MENEGAT**

Professora da Disciplina de Periodontia - FOUERJ;  
Doutoranda em Periodontia - FOUERJ.

**ROBERTA R. PEDREIRA**

Oficial de Carreira Dentista - PMERJ;  
Mestre em Periodontia - FOUERJ.

**RICARDO G. FISCHER**

Professor Titular da Disciplina de Periodontia -  
FOUERJ;  
Vice-Diretor - FOUERJ;  
Doutor em Periodontia - FOUERJ.

**CARLOS MARCELO S. FIGUEREDO**

Procientista - UERJ.  
Pesquisador do Departamento de Periodontia do  
Instituto Karolinska (Estocolmo)  
Doutor em Periodontia - FOUERJ.  
  
Endereço para correspondência:  
Faculdade de Odontologia Universidade do Estado  
do Rio de Janeiro.  
Av. Boulevard 28 de setembro, 157 – Vila Isabel  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-530  
Telefone: 21 2587-6382 / 9996-5530  
E-mail: jmenegat@hotmail.com

## ARTIGO 10: CASO CLÍNICO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.

**ANDRÉ DA LUZ MOREIRA**

(Vide Artigo 6).

## FOTOS DE PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE DII DO HUPE-UERJ.

**ANA TERESA PUGAS CARVALHO**

(Vide Editorial).