

MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinaIS EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

EXTRAINTestinal MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Alex Rodrigues Fonseca¹, Adalgisa de Souza Paiva Ferreira², Lícia Maria Fernandes Rodrigues³

Resumo

Introdução: A doença inflamatória intestinal compreende duas formas: a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn. As doenças inflamatórias intestinais possuem manifestações em outros órgãos e sistemas, conhecidas como manifestações extraintestinais. A relação dessas manifestações com a gravidade e estado inflamatório da doença tem grande impacto na morbimortalidade dos pacientes. **Objetivo:** Estimar a prevalência, tipo e fatores associados ao aparecimento das manifestações extraintestinais em pacientes com doença inflamatória intestinal. **Método:** Trata-se de um estudo observacional descritivo transversal. A população do estudo foi composta por todos os pacientes com doença inflamatória intestinal assistidos em um Hospital Universitário. A coleta de dados foi realizada por meio da análise das fichas de atendimento que contêm variáveis epidemiológicas e dados relacionados à doença. Grupos com e sem manifestações foram comparados quanto às variáveis identificadas. **Resultados:** Foram analisados 134 fichas de pacientes com todas as informações preenchidas e diagnóstico confirmado. A média de idade foi de 44,8 anos. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (59%). A retocolite ulcerativa foi o diagnóstico mais frequente (81,3%), seguido da doença de Crohn. Dentre as manifestações extraintestinais, as mais prevalentes foram as articulares, seguidas pelas dermatológicas e hepáticas. Os fatores associados à presença de manifestações extraintestinais foram o sexo feminino e a retocolite ulcerativa. **Conclusão:** Mulheres e portadores de retocolite ulcerativa foram os grupos que apresentaram maior prevalência de manifestações extraintestinais.

Palavras-chave: Prevalência. Artrite. Doença de Crohn. Colite Ulcerativa.

Abstract

Introduction: Inflammatory bowel disease comprises two forms: ulcerative colitis and Crohn's disease. The inflammatory bowel diseases have manifestations in other organs and systems, known as extraintestinal manifestations. The relationship of these events to the severity and inflammatory condition of the disease has a significant impact on morbidity and mortality of patients. **Objective:** To estimate the prevalence, type and factors associated with the onset of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease. **Method:** This is a cross-sectional observational study. The study population consisted of all patients with inflammatory bowel disease assisted in a University Hospital. Data collection was performed by analyzing the call records that contain epidemiological variables and data related to the disease. Groups with and without events were compared to the identified variables. **Results:** 134 patient files were analyzed with all completed and confirmed diagnosis information. The mean age was 44.8 years. Most patients were female (59%). Ulcerative colitis is the most common diagnosis (81.3%), followed by Crohn's disease. Among the extraintestinal manifestations, the most prevalent were the joint, followed by skin and liver. The factors associated with the presence of extraintestinal manifestations were females and ulcerative colitis. **Conclusion:** Women and patients with ulcerative colitis were the groups with the highest prevalence of intestinal manifestations.

Keywords: Prevalence. Arthritis. Crohn disease. Ulcerative colitis.

Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) compreendem duas formas principais: a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC)¹. Além de afetar o trato gastrointestinal, ambas as formas envolvem outros órgãos e sistemas. Os sinais e sintomas não intestinais são denominadas manifestações extraintestinais (MEIs)². A frequência das manifestações varia de 21 a 47% e é semelhante nas duas doenças, porém sendo mais comum nos portadores de DC, principalmente naqueles com doença colônica extensa³. Elas podem surgir antes, concomitante ou posteriormente ao diagnóstico da doença inflamatória de base⁴. Vários fatores tem influência na patogenia das MEIs, porém a conexão clínica e imunológica nunca foi totalmente elucidada⁵.

Os órgãos mais afetados pelas MEIs incluem a pele, articulações, olhos, fígado e trato biliar^{6,7}. O aparecimento de uma MEI tende a aumentar a chance de desenvolvimento de outras manifestações². Existem 3 classes de MEIs. A primeira engloba manifestações que se relacionam à atividade inflamatória da doença (artrite periférica, eritema nodoso, aftas orais, pioderma gangrenoso, uveíte e espondiloartropatias). A segunda classe compreende manifestações que tem predisposição aumentada nos pacientes com DIIs (nefrolitíase, colestase e uropatia obstrutiva). E a terceira classe envolve manifestações não relacionadas às outras duas classes (amiloidose, eventos tromboembólicos e osteopatia)⁸.

A variedade de MEIs e sua relação com a gravidade e estado inflamatório da doença tem grande impacto na morbidade e mortalidade dos pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais^{8,9}. Essas condições

¹ Curso de graduação em Medicina. Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

² Docente do Curso de Medicina. Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

³ Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HU-UFMA.
Contato: Alex Rodrigues Fonseca. E-mail: alexrf09@hotmail.com

requerem tratamentos clínicos e/ou cirúrgicos precoces, a fim de melhorar a qualidade de vida destes pacientes⁴.

A importância de conhecer o real quadro das DIIs e devido à falta de trabalhos científicos sobre como se apresentam os portadores de Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn no estado do Maranhão, este estudo teve como objetivo identificar o perfil epidemiológico, estimar a prevalência das MEIs, os principais tipos e os fatores relacionados ao seu aparecimento em pacientes acompanhados no único ambulatório público de referência cadastrado para doença inflamatória intestinal no estado do Maranhão.

Método

Estudo retrospectivo, descritivo e transversal realizado com pacientes assistidos no ambulatório de doença inflamatória intestinal do Hospital Universitário Presidente Dutra no período de 2005 a 2014.

A coleta de dados foi realizada por meio da análise das fichas de atendimento dos pacientes assistidos no ambulatório. Foram investigadas variáveis epidemiológicas e dados relacionados à doença: idade, sexo, naturalidade, ano de início e tempo de evolução, tipo de DII, extensão da doença, presença ou não de MEI e o tipo de manifestação. Os tipos de DII são RCU e DC. A extensão da doença foi classificada em localizada, quando acometia apenas parte do intestino delgado (DC) ou do intestino grosso (DC ou RCU), e em extensa, quando acometia o intestino delgado e o intestino grosso (DC) ou o intestino grosso de forma generalizada – pancolite (DC ou RCU).

Foram comparados os grupos com e sem manifestações extraintestinais, quanto à idade, sexo, naturalidade, tempo de evolução, extensão e tipo de doença. A prevalência foi calculada obtendo-se o quociente entre o número total de casos com MEI e o total de pacientes cadastrados no ambulatório que possuíam todas as informações da ficha de atendimento preenchidas corretamente e o diagnóstico confirmado.

Os dados coletados foram armazenados em planilhas do programa Microsoft Excel 2010 e analisados no programa SPSS (versão 16). Na análise dos dados quantitativos, utilizaram-se medidas de tendência central (média, mediana). As comparações entre as variáveis numéricas foram feitas pelo teste *t* de *Student*. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste do Qui-quadrado ou Exato de Fischer, quando indicados. Os valores foram considerados estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – CEP/HU-UFMA e aprovado com o parecer consubstanciado nº 537.089/2014.

Resultados

A população foi composta por 203 pacientes cadastrados no ambulatório de DII, porém apenas 142 pacientes possuíam todas as informações da ficha de atendimento preenchidas corretamente. Deste grupo, oito pacientes não possuíam o diagnóstico confirmado de RCU ou DC, portanto foram excluídos da pesquisa, restando 134 pacientes.

A média de idade foi de 44,8 anos, com máxima de 83 e mínima de 16 anos. Quanto ao sexo, 59% era feminino e 41% masculino. Em relação ao local de origem 78,3% eram provenientes do interior do Maranhão ou de outro estado e 21,6% eram da capital, São Luís. Quanto ao tipo de DII, 81,3% tinham retocolite ulcerativa e 18,7% tinham doença de Crohn. Pacientes classificados com doença localizada representaram 61,9% e com doença extensa, 38,1%. As MEIs foram observadas em 33,6% dos pacientes, de forma isolada ou múltiplas. Sendo destes, 31,3% portadores de RCU e 2,3% portadores de DC. O tipo e a frequência das MEIs (Tabela 1).

Tabela 1 - Tipo e frequência das manifestações extraintestinais em portadores de doença inflamatória intestinal. São Luís - MA, 2014.

Manifestação extraintestinal	n	%
Artralgia	38	28,4
Artrite	10	07,5
Pioderma gangrenoso	05	03,7
Colangite esclerosante	03	02,2
Sacroileíte	02	01,5
Colestase	01	00,7
Afta	01	00,7
Tromboembolismo	01	00,7

Nas análises comparativas, apenas o sexo ($p=0,05$) e o tipo de DII ($p=0,011$) foram estatisticamente associados à presença das MEIs. Pacientes do sexo feminino e portadoras de RCU apresentaram mais manifestações. Não houve associação com a idade, naturalidade, tempo de evolução e extensão da doença (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise comparativa entre portadores de doença inflamatória intestinal com e sem manifestações extraintestinais. São Luís - MA, 2014.

Variáveis	Manifestação extraintestinal				Valor de <i>p</i>
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Tipo de doença					0,011^a
Doença de Crohn	03	12,0	22	88,0	
Retocolite Ulcerativa	42	38,5	67	61,5	
Sexo					
Masculino	11	20,0	44	80,0	0,05 ^a
Feminino	34	43,0	45	57,0	
Extensão					
Localizada	26	31,3	57	68,7	0,48 ^a
Extensa	19	37,3	32	62,7	
Naturalidade					
Capital	09	31,0	20	69,0	0,719 ^a
Interior	36	34,3	69	65,7	
Idade					0,446^b
Número de pacientes	45		89		
Média (desvio-padrão)	46,244 ± 2,0686		44,069 ± 1,7433		
Tempo de evolução					0,47^b
Número de pacientes	45		89		
Média (desvio-padrão)	7,489 ± 0,6960		6,820 ± 0,5544		
Total	45	100,0	89	100,0	

^aTeste Qui-quadrado; ^bt-Student para amostras independentes.

Discussão

O estudo identificou que os portadores de retocolite ulcerativa e doença de Crohn apresentaram mani-

feições extraintestinais. Entre estas, as mais prevalentes foram as articulares (artralgia e artrite), seguidas pelas dermatológicas (pioderma gangrenoso) e hepáticas (colangite esclerosante).

A frequência destas manifestações nos pacientes com DII varia bastante na literatura, pois os estudos possuem metodologia e tempo de seguimento diferentes⁴. Lakatos *et al.*,⁹ seguiram 873 pacientes com DII (619 com RCU e 254 com DC) por 25 anos e encontraram uma prevalência de 21,3% de MEIs. Enquanto em um estudo retrospectivo realizado por Torres *et al.*,¹¹ com 49 pacientes durante um período de 6 meses, a prevalência foi de 83,6%. De modo geral, a maioria das publicações tem demonstrado uma frequência entre 21 e 47%^{8,10,12}. Os achados deste estudo demonstraram que os resultados foram semelhantes.

As manifestações articulares são as mais encontradas em pacientes com DC e RCU^{9,14}. As artropatias são divididas em dois grupos: as que afetam o esqueleto periférico e aquelas que afetam o esqueleto axial¹⁵. Orchard *et al.*,¹⁶ subdividiram as artropatias do esqueleto periférico em tipo 1 (artrite de grandes articulações, que afeta menos de 5 articulações, caráter agudo com evolução autolimitada, duração menor que 10 semanas e acompanha paralelamente o curso inflamatório da DII) e tipo 2 (afeta 5 ou mais pequenas articulações, curso crônico com duração de meses ou anos e independe da atividade inflamatória do intestino). A frequência dessas artropatias varia de 2,8% a 31%¹⁴. Já as artropatias axiais compreendem a sacroileíte e espondilite anquilosante e possuem frequência entre 2% a 22%¹⁴. No presente estudo observou-se prevalência de artrite periférica e artrite axial. A baixa frequência de artrite axial (sacroileíte) talvez possa ser justificada pela dificuldade de acesso dos pacientes aos diversos especialistas, justificando o baixo número de diagnósticos.

Um grande espectro de manifestações dermatológicas pode ocorrer em pacientes portadores de DII. O eritema nodoso e o pioderma gangrenoso são as mais frequentes. Outras lesões como psoríase, estomatite aftosa oral, epidermólise bolhosa, doença de Crohn metastática e Síndrome de Sweet podem aparecer e é mandatória a avaliação dermatológica para confirmação do diagnóstico¹². Vários estudos mostraram frequência das manifestações dermatológicas variando entre 5 e 15%^{3,9,13}. Nessa amostra, observou-se apenas descrição de pioderma gangrenoso como manifestação dermatológica. Foi descrito em 3,7% dos pacientes, frequência considerada compatível com a literatura.

A doença hepatobiliar é relativamente comum na DII, porém é subestimada. A manifestação hepatobiliar mais importante associada à DII é a colangite esclerosante primária (CEP). Outras condições também descritas são a pericolangite, esteatose, hepatite crônica, cirrose e formação de cálculos biliares¹⁸. A característica clínica da CEP é a icterícia sem outros sintomas, causada pela inflamação intermitente das vias biliares. Sua evolução é independente do controle da doença intestinal¹⁷. O teste diagnóstico de primeira linha para o diagnóstico de CEP é a colangiografia por ressonância magnética, que mostra o padrão irregular dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos com zonas de dilatação e estreitamento¹⁸. Os portadores desta doença têm o risco substancialmente aumentado de colangi-

ocarcinoma e carcinoma colorretal^{17,18}. Na amostra aqui estudada, foram observados três casos de CEP. Esta é uma manifestação que tem sido descrita entre 1 a 10% dos portadores destas doenças^{4,5,18}.

Os portadores de DII também tem um risco aumentado de tromboembolismo (TE), que configura uma importante causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes¹⁹. A possível explicação para o aumento desse risco seria a interação entre citocinas inflamatórias (IL-1 e TNF- α) e endotoxinas presentes no sangue dos pacientes com atividade inflamatória²⁰. Os quadros mais comuns são o de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar¹⁷. Eles ocorrem em pacientes mais jovens em relação à população geral, de forma mais frequente em doença ativa e parece não ter influência do sexo ou tipo de DII¹⁹. A frequência de tromboembolismo varia de 1,2% a 6,1% e, nos estudos de necropsia, esse valor aumenta para 39%²⁰. Nesta série, foi encontrado relato de 0,7%. É provável que esta baixa frequência esteja relacionada com a dificuldade no diagnóstico clínico de casos menos graves desta complicação, já que a grande maioria pode ser assintomática, o que pode ter ocorrido no presente estudo, já que não foi um estudo desenhado para acompanhamento, com vigilância dos sintomas relacionados ao tromboembolismo.

Quando foram avaliados fatores associados com a presença de MEIs, encontrou-se que elas foram mais frequentes entre as mulheres. Em geral, estas manifestações têm sido mais encontradas no sexo feminino. Lakatos *et al.*,⁹ observaram esta relação em uma coorte que acompanhou pacientes com DII por 25 anos. Fato também observado por Mota *et al.*,⁴ que encontraram 388 pacientes (61,8%) do sexo feminino de um total de 627 portadores de MEIs em doença inflamatória intestinal. Não parece haver um fator específico para essa maior frequência entre as mulheres, mas especula-se que deve haver algum fator predisponente relacionado ao gênero que possa justificar esta ocorrência.

Diferentemente da literatura, foi observada maior frequência de MEI com RCU, quando comparado a DC ($p=0,01$). A maioria dos estudos mostram maior frequência destas manifestações na DC^{4,9,13}. É possível que, o fato de ser o único serviço de referência para estas doenças no estado do Maranhão tenha favorecido o encaminhamento de pacientes mais graves e, como a RCU é mais frequente que a DC, tenha gerado um viés de seleção dos pacientes.

Outro fato frequentemente associado à presença destas manifestações seria a extensão da doença. Nos pacientes com RCU, as MEIs são mais frequentes naqueles que possuem acometimento colônico extenso³, já nos pacientes com DC é aceito que algumas MEIs são relacionadas ao intestino grosso, enquanto outras com o intestino delgado⁹. No presente estudo, não foi encontrada associação da presença de MEIs com extensão da doença. É possível que a definição de doença localizada e difusa, que foi utilizada nesse estudo, não tenha efetivamente representado o grau de extensão da doença. Da mesma forma, é possível que o fato de não ter havido um acompanhamento a longo prazo desses pacientes pode ter dificultado identificar este tipo de associação.

Uma das limitações desse estudo foi o fato de ser transversal. O acompanhamento por um prazo longo poderia identificar de forma mais adequada a prevalência destas manifestações e também os fatores relacionados com maior acurácia.

Em conclusão, este estudo identificou uma frequência esperada de manifestações extraintestinais em portadores de doença inflamatória intestinal. As mais frequentes foram as articulares. As mulheres e os portadores de RCU apresentaram prevalência mais

elevada das MEIs quando comparadas ao sexo masculino e portadores da DC, respectivamente.

Agradecimentos

Ao serviço de Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão pelo apoio na coleta dos dados para a realização da pesquisa.

Referências

- Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2008; 57: 1185-1191.
- Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2006; 12(30): 4819-4831.
- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine*, 1976; 55(5): 401-412.
- Mota ES, Kiss DR, Teixeira MG, Almeida MG, Sanfront FA, Habr-Gama A, et al. Manifestações extraintestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. *Rev Bras de Coloproct*, 2007; 27(4): 349-363.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Ame J of Gastroenterol*, 2001; 96(4): 1116-1122.
- Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet Vr, Vavricka BMP, Zeitz J, et al. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol*, 2011; 106:110-119.
- Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Rubio MD. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)*, 2005; 125(8): 297-300.
- Grinman AB. Manifestações extraintestinais das doenças inflamatórias intestinais. *Rev do Hosp Univer Pedro Ernesto*, 2012; 11(4): 22-26.
- Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-years follow-up study. *World J Gastroenterol*, 2003; 9(10): 2300-2307.
- Bafutto M, Marciano RD, Bafutto AAF, Oliveira EC, Filho JR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Int J Inflam Bowel Dis*, 2015; 1(1): 29-40.
- Torres JAP, Santana RM, Torres FAP, Moura AL, Neto JRT. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal do Sergipe: manifestações extraintestinais. *Rev Bras de Coloproct*, 2011; 31(2): 115-119.
- Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol & Hepatol*, 2011; 7(4): 235-241.
- Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, Nitto DD, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*, 2014; 20(46): 17463-17467.
- Lanna CCD, Ferrari MLA, Carvalho MAP, Cunha AS. Manifestações articulares em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. *Rev Bras Reumatol*, 2006; 46(1): 45-51.
- Evans PE, Pardi DS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: focus on the musculoskeletal, dermatologic, and ocular manifestations. *Med Gen Med*, 2007; 9(1): 55.
- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*, 1998; 42: 387-391.
- Silva LT, Duarte KCR, Pavan TB, Tjeng R. Doença inflamatória intestinal: manifestações extra-intestinais. *Perspectivas médicas*, 2006; 17: 23-25.
- Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig and Liver Dis*, 2008; 40: 253-259.
- Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2005; 11(46): 7227-7236.
- Miehlsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*, 2004; 53: 542-548.