

Mestrado Integrado em Medicina

# Doença Inflamatória Intestinal: Manifestações Extraintestinais

José Alexandre Aguin Gantzias

**M**

2022



# **Doença Inflamatória Intestinal: Manifestações Extraintestinais**

## **Artigo de Revisão Bibliográfica**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de  
Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

**Maio, 2022**

### **José Alexandre Aguin Gantzias**

Aluno do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciência Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua dos Caldeireiros nº129, 4050-140 Porto

Endereço eletrónico: jaagantzias@gmail.com

### **Orientador: Professor Doutor Fernando Manuel De Castro Poças**

Assistente Hospitalar Graduado Sénior de Gastrenterologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professor Catedrático Convidado com Agregação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar –  
Universidade do Porto

Endereço eletrónico: castro.pocas@sapo.pt

### **Coorientador: Dra. Andreia Isabel Cruz Rei**

Interna Complementar de Formação Específica de Gastrenterologia, Centro Hospitalar Universitário  
do Porto

Grau académico: Mestrado Integrado em Medicina

Endereço eletrónico: aicrei@hotmail.com

**Estudante:**

Alexandre Gantzias

---

(José Alexandre Aguin Gantzias)

**Orientador:**



---

(Prof. Doutor. Fernando Manuel De Castro Poças)

**Coorientador:**

Andreia Rei

---

(Dra. Andreia Isabel Cruz Rei)

Porto, junho de 2022

## Agradecimentos

Gostava de manifestar a minha gratidão para com o Prof. Doutor Castro Poças e a Dra. Andreia Rei, pela oportunidade que me proporcionaram de desenvolver um trabalho na área da Gastroenterologia, área de particular interesse para mim, e pela disponibilidade demonstrada durante a execução deste trabalho.

## Resumo

**Introdução:** A doença inflamatória intestinal inclui a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa; estas são doenças crônicas, com elevada morbidade e elevados custos para os cuidados de saúde, com incidências crescentes mundialmente. São doenças sistêmicas com atingimento predominantemente intestinal, mas que podem manifestar-se em qualquer sistema orgânico, denominando-se nesses casos de manifestações extraintestinais da doença inflamatória intestinal. A prevalência das manifestações extraintestinais é elevada, variando entre 19 e 41% na revisão de literatura efetuada, devido a diferenças nas definições utilizadas, na população incluída e na metodologia dos estudos. Os sistemas orgânicos mais afetados são o músculo-esquelético, dermatológico, ocular e hepatobiliar, respetivamente. Como exemplos das manifestações específicas à doença inflamatória intestinal mais prevalentes em cada grupo temos as espondiloartropatias periféricas e axiais, o eritema nodoso e pioderma gangrenoso, a episclerite e uveíte anterior e a colangite esclerosante primária.

**Objetivos:** Revisão da literatura acerca das principais manifestações extraintestinais associadas à DII, nomeadamente a sua prevalência, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento.

**Metodologia:** A metodologia deste trabalho consistiu na pesquisa, análise crítica e seleção de artigos científicos presentes na base de dados online *PubMed* e *UpToDate* com a utilização de palavras-chave relevantes, de acordo com o *MeSH* do *Index Medicus*. Foi dada preferência aos artigos com maior número de citações e publicados após 2010.

**Conclusão:** As manifestações extraintestinais da doença inflamatória intestinal são frequentes e contribuem para a diminuição da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade. Em 25% dos doentes as manifestações extraintestinais antecedem o diagnóstico da doença inflamatória intestinal, sendo o seu reconhecimento importante de modo a iniciar um tratamento rápido e diminuir a morbidade associada. O seu conhecimento é também importante para o reconhecimento de emergências médicas como a uveíte e a esclerite, pelas consequências irreversíveis do atraso no tratamento. A maior parte das manifestações extraintestinais correlaciona-se com a atividade da doença inflamatória intestinal. Nestes casos o tratamento da doença de base é primordial para a sua resolução. No entanto, ocorrem outras manifestações extraintestinais significativas não diretamente relacionadas com a atividade inflamatória intestinal tais como a espondiloartropatia axial, o pioderma gangrenoso e a colangite esclerosante primária, que exigem terapêuticas dirigidas para além do controlo da inflamação intestinal. Dada a multiplicidade e complexidade da gestão das manifestações extraintestinais da DII, quer em termos da terapêutica, quer em termos da funcionalidade do doente, é fundamental que a abordagem clínica integre uma discussão multidisciplinar de forma obter o melhor controlo da DII.

**Palavras-chave:** Doenças Inflamatórias Intestinais; Manifestações Extraintestinais; Equipa de Cuidados Multidisciplinar;

## Abstract

**Introduction:** Inflammatory bowel disease includes Crohn's disease and Ulcerative colitis; these are chronic diseases with high morbidity and high health care costs, with increasing incidences worldwide. They are systemic diseases with predominantly intestinal involvement, which can, however, manifest themselves in any organ system, named in those cases as extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. The prevalence of extraintestinal manifestations is high, ranging from 19 to 41% in the literature review, due to differences in the definitions used, population included, and the methodology of the studies. The most affected organ systems are musculoskeletal, dermatologic, ocular, and hepatobiliary, respectively. Examples of the most prevalent inflammatory bowel disease-specific manifestations in each group are peripheral and axial spondyloarthropathies, erythema nodosum and pyoderma gangrenosum, episcleritis and anterior uveitis, and primary sclerosing cholangitis.

**Objectives:** Review of the literature on the main extraintestinal manifestations associated with IBD, including their prevalence, clinical presentation, diagnosis and treatment.

**Methodology:** The methodology of this work consisted on the search, critical analysis, and selection of scientific articles present in the *PubMed* and *UpToDate* online databases with the use of relevant keywords, according to the *Index Medicus MeSH*. Preference was given to articles with the highest number of citations and published after 2010.

**Conclusion:** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease are frequent and contribute to decreased quality of life and increased morbidity and mortality. In 25% of patients, extraintestinal manifestations precede the diagnosis of inflammatory bowel disease, and their recognition is important in order to initiate rapid treatment and decrease the associated morbidity. Their knowledge is also important for the recognition of medical emergencies such as uveitis and scleritis, due to the irreversible consequences of delayed treatment. Most extraintestinal manifestations correlate with inflammatory bowel disease activity. In these cases, treatment of the underlying disease is paramount to its resolution. However, there are other significant extraintestinal manifestations not directly related to inflammatory bowel activity such as axial spondyloarthropathy, pyoderma gangrenosum, and primary sclerosing cholangitis that require targeted therapy beyond the control of inflammatory bowel disease. Given the multiplicity and complexity of managing the extraintestinal manifestations of IBD, both in terms of therapy and patient functionality, it is critical that the clinical approach integrates a multidisciplinary discussion in order to achieve optimal IBD management.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Diseases; Extraintestinal Manifestations; Multidisciplinary Care Team;

## Abreviações

- ALH – Antígeno leucocitário humano
- AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides
- CEP – Colangite esclerosante primária
- CPRE – Colangiopancreatografiaretrógrada endoscópica
- CU – Colite Ulcerosa
- DC – Doença de Crohn
- DII – Doença Inflamatória Intestinal
- EAI – Espondilite anquilosante idiopática
- ECCO – European Crohn and Colitis Organization
- HAI – Hepatite autoimune
- IBP – Inibidor da bomba de prótons
- MEI – Manifestação extraintestinal
- p-ANCA – Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos perinuclear
- SpA – Espondiloartropatia
- TNF – Fator de necrose tumoral

## Lista de tabelas

**Tabela 1.** Relação das principais manifestações extraintestinais com a atividade da DII

**Tabela 2.** Principais manifestações musculoesqueléticas

**Tabela 3.** Principais manifestações dermatológicas

**Tabela 4.** Principais manifestações oculares

**Tabela 5.** Principais manifestações hepatobiliares

# Doença Inflamatória Intestinal: Manifestações Extra-intestinais

## Índice

|                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| <i>Agradecimentos</i> .....                                              | <i>i</i>   |
| <i>Resumo</i> .....                                                      | <i>iii</i> |
| <i>Abstract</i> .....                                                    | <i>v</i>   |
| <i>Abreviações</i> .....                                                 | <i>vi</i>  |
| <i>Lista de tabelas</i> .....                                            | <i>vii</i> |
| <i>Introdução</i> .....                                                  | <i>1</i>   |
| <i>Objetivos</i> .....                                                   | <i>3</i>   |
| <i>Metodologia</i> .....                                                 | <i>4</i>   |
| <i>Epidemiologia</i> .....                                               | <i>5</i>   |
| <i>Manifestações músculo esqueléticas</i> .....                          | <i>7</i>   |
| Espondiloartropatias Periféricas.....                                    | <i>7</i>   |
| Espondiloartropatias Axiais.....                                         | <i>8</i>   |
| Entesites e Dactilites.....                                              | <i>8</i>   |
| Diagnóstico.....                                                         | <i>9</i>   |
| Tratamento.....                                                          | <i>10</i>  |
| <i>Manifestações dermatológicas</i> .....                                | <i>11</i>  |
| Manifestações específicas.....                                           | <i>11</i>  |
| Manifestações secundárias ao tratamento e à má absorção nutricional..... | <i>11</i>  |
| Manifestações reativas e Manifestações associadas à DII.....             | <i>12</i>  |
| Manifestações associadas à DII.....                                      | <i>12</i>  |
| Eritema nodoso.....                                                      | <i>12</i>  |
| Manifestações reativas.....                                              | <i>13</i>  |
| Pioderma gangrenoso.....                                                 | <i>13</i>  |
| Síndrome de Sweet.....                                                   | <i>14</i>  |
| <i>Manifestações oculares</i> .....                                      | <i>14</i>  |
| Episclerite e Esclerite.....                                             | <i>15</i>  |
| Uveíte.....                                                              | <i>16</i>  |
| Tratamento.....                                                          | <i>16</i>  |
| <i>Manifestações hepatobiliares</i> .....                                | <i>17</i>  |
| Colangite esclerosante primária.....                                     | <i>18</i>  |
| Colangite esclerosante primária de pequenos ductos.....                  | <i>20</i>  |
| Colangite esclerosante associada à IgG4.....                             | <i>20</i>  |
| Síndrome de sobreposição.....                                            | <i>21</i>  |
| <i>Conclusão</i> .....                                                   | <i>22</i>  |
| <i>Referências Bibliográficas</i> .....                                  | <i>23</i>  |
| <i>Anexos</i> .....                                                      | <i>27</i>  |

## Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) constitui um grupo de doenças que inclui principalmente duas formas, a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa. Epidemiologicamente, apesar de poderem surgir a qualquer idade, são doenças com dois picos de incidência, o primeiro entre os 15 e 30 anos e o segundo pico entre os 50 e 80 anos. <sup>1</sup> São entidades complexas com uma fisiopatologia ainda não conhecida totalmente, no entanto, atualmente reconhece-se que fatores genéticos e ambientais, como a alteração da microbiota intestinal e o aumento da permeabilidade intestinal, têm um papel importante na desregulação da imunidade intestinal cursando com lesão gastrointestinal crônica. <sup>2</sup>

Apesar de a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa apresentarem similaridades clínico-patológicas, cada uma tem locais de inflamação preferenciais, padrões de inflamação típicos e diferentes camadas da parede do tubo digestivo afetadas. A Doença de Crohn apresenta-se com um padrão de lesões descontínuas que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal e todas as suas camadas, ao contrário da Colite Ulcerosa que se apresenta geralmente com um padrão de lesão contínua que afeta preferencialmente a mucosa do reto e cólon. <sup>3</sup> O atingimento é predominantemente intestinal, no entanto, estas doenças podem afetar múltiplos sistemas orgânicos, denominando-se nesses casos de manifestações extraintestinais (MEI). Os sistemas de órgão mais afetados são o músculo-esquelético, dermatológico, hepatopancreatobiliar e ocular.

A DII é uma doença sistêmica, com elevada morbidade e elevados custos para os cuidados de saúde. Atualmente, diversos estudos realizados mostram um aumento significativo e global da sua prevalência. <sup>4,5</sup> Estima-se que os custos diretos relacionados aos cuidados de saúde sejam 4,6-5,6 bilhões de euros anualmente na Europa, sendo os principais fatores associados a estes elevados custos as hospitalizações, cirurgias, consultas de seguimento e medicação. Não incluídos nesses valores estão os custos indiretos, como a diminuição da produtividade laboral e aumento das faltas laborais, que apesar de não calculados, se estima que superem os custos diretos. Os altos custos indiretos são facilmente percebidos quando é tido em conta a distribuição etária dos doentes na DII. <sup>5,6</sup> Parte do elevado impacto destas doenças é devido às manifestações extraintestinais associadas, as quais frequentemente requerem tratamento dirigido. <sup>7,8</sup>

Não existe uma categorização consensual das manifestações extra-intestinais na DII, em parte devido a mecanismos fisiopatológicos não inteiramente conhecidos. Alguns autores propõem a divisão por grupo orgânico atingido, outros propõem uma divisão em 3 grupos: manifestações reativas; complicações ou extensão direta da DII; manifestações não específicas (engloba os sinais não incluídos nos dois grupos anteriores). <sup>9,10</sup> Existem ainda divisões tendo em conta a relação dos eventos com a

inflamação da DII, ou seja, um primeiro grupo constituído por manifestações resultantes da extensão direta das respostas inflamatórias e um segundo constituído por eventos inflamatórios independentes.<sup>8</sup> Na presente revisão irão ser abordados diversos aspetos das manifestações extraintestinais como a epidemiologia, a forma de apresentação, o diagnóstico e o tratamento.

## Objetivos

O objetivo deste trabalho é a realização de uma revisão da literatura acerca das manifestações extraintestinais associadas à doença inflamatória intestinal. Ao abordar aspetos das manifestações extraintestinais como a epidemiologia, a forma de apresentação, o diagnóstico e o tratamento, pretende-se contribuir para o seu maior conhecimento, melhor gestão e tratamento.

## Metodologia

A metodologia deste trabalho consistiu na pesquisa, análise e seleção de artigos presentes na base de dados online *PubMed* e *UpToDate*, utilizando combinações das seguintes palavras-chave, de acordo com o *MeSH do Index Medicus*: “*Inflammatory Bowel Diseases*”; “*Crohn Disease*”; “*Ulcerative Colitis*”; “*Extraintestinal Manifestation*”; “*Eye manifestations*”; “*Skin manifestations*”; “*Spondylarthropathies*”, “*Ankylosing Spondylarthritis*”, “*Pyoderma Gangrenosum*”, “*Erythema Nodosum*”; “*Episcleritis*”; “*Uveitis*”; “*Scleritis*”; “*Primary Sclerosing Cholangitis*”. Foram também consultados artigos provenientes da revista online *Medscape* e guidelines da *European Crohn’s and Colitis Organisation*.

Após a análise do título e *abstract* de cada publicação foram eliminados os artigos não relevantes para o tema do trabalho. Foram também eliminados todos os artigos com data de publicação fora do intervalo 2004-2022.

Foi dada preferência aos artigos mais citados e posteriores a 2010, recorrendo, no entanto, a artigos mais antigos quando considerado necessário, de modo a reunir informação relevante.

## Epidemiologia

A prevalência da DII tem vindo a aumentar significativamente apresentando-se com ampla variabilidade geográfica. A DII é mais prevalente nos países nórdicos e ocidentais, nomeadamente na América do Norte e no norte da Europa.<sup>4</sup> Não obstante, verificam-se incidências muito superiores nos países em desenvolvimento que poderão vir a alcançar números absolutos de doentes semelhantes aos países ocidentais em 2025.<sup>5</sup> Em Portugal, um estudo de 2003-2007 mostra uma prevalência estimada de 86-146 por 100000 pessoas, crescente de 2003 para 2007.<sup>11</sup>

As manifestações extra-intestinais, ocorrem em 21-41% dos doentes com DII.<sup>10,12-14</sup> Especificamente quanto à sua epidemiologia, torna-se importante referir que as suas prevalências e incidências estão diretamente relacionadas com múltiplos fatores como a seleção de doentes e os critérios de diagnóstico utilizados, para além de possíveis diferenças metodológicas como por exemplo o tipo de estudo, a duração do follow-up, a definição de manifestações extraintestinais e a zona geográfica estudada. Diferenças nestes fatores podem ser confundidoras e explicar a grande variação existente nos diferentes estudos.<sup>10,15</sup>

Encontram-se descritos muitos fatores de risco para o aparecimento das MEI, nomeadamente: um maior tempo de evolução da DII; uma maior prevalência na DC comparativamente com a CU; história familiar de DII; presença de outra MEI.<sup>16,17</sup> Existem também fatores de risco independentes e específicos, no caso da DC o sexo feminino, a idade do doente e a atividade da DII; na Colite ulcerosa a colite extensa. Por outro lado, na CU o principal fator associado foi a colite extensa.<sup>16,18</sup>

A prevalência de manifestações extraintestinais é maior na Doença de Crohn do que na Colite Ulcerosa. Quanto à sua relação com as manifestações extraintestinais, a DC e a CU também se distinguem pela sua maior prevalência na DC e por se apresentarem de forma mais homogênea nos doentes com CU.<sup>13</sup> A colangite esclerosante primária e o pioderma gangrenoso são as únicas que são diagnosticadas com maior frequência na CU do que na DC.<sup>19,20</sup> As MEI podem manifestar-se após o diagnóstico da DII, concomitantemente a este ou antes, o que ocorre em cerca de 25% dos doentes., As espondiloartropatias e a uveíte tendem a apresentar-se mais frequentemente antes do diagnóstico quando comparadas com outras, contrariamente ao pioderma gangrenoso que se apresenta quase exclusivamente após o diagnóstico da DII.<sup>16,19</sup>

Determinadas MEI podem ocorrer no mesmo doente, sugerindo a partilha de mecanismos fisiopatológicos. Mais especificamente a espondilite anquilosante, o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso associam-se à artrite periférica, sendo que o pioderma gangrenoso também se associa ao

eritema nodoso. Relativamente às manifestações oculares, a uveíte associa-se significativamente à artrite periférica, à espondilite anquilosante, ao eritema nodoso e ao pioderma gangrenoso.<sup>10</sup>

As MEI podem ser agrupadas tendo em conta os sistemas orgânicos afetados. Os sistemas mais afetados são o musculoesquelético, o dermatológico, o ocular e o hepatobiliar respetivamente, tanto na DC como na CU. As manifestações musculoesqueléticas são as mais frequentes nos indivíduos com DII com prevalências que variam entre os 9 e os 53%.<sup>21</sup> Incluem-se no grupo das MEI musculoesqueléticas as espondiloartropatias (SpA) relacionadas com a DII, axiais e periféricas, entesopatias e dactilites que afetam 10-35% dos doentes com DII.<sup>24</sup> Dentro destas as SpA periféricas são as mais comuns afetando entre 5 a 20% dos doentes. Seguidamente encontram-se as SpA axiais, com uma prevalência superior na DC (5-22% dos doentes) do que na CU (2-6% dos doentes). Não obstante, a prevalência da sacroileíte assintomática parece ser muito superior, podendo afetar até 75% dos doentes com DII.<sup>23</sup>

As entesopatias e dactilites relacionadas com a DII foram estudadas menos extensivamente. A dactilite é característica da SpA, com uma prevalência de 2 a 4%.<sup>24</sup>

As manifestações dermatológicas assumem uma prevalência de 2-34%. As mais prevalentes são o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso. O eritema nodoso, a MEI dermatológica mais comum, afeta 4-7,5% dos doentes, com uma menor predisposição pelo sexo masculino, por doentes pediátricos e com prevalência superior na DC, inferiores na CU.<sup>19,21</sup>

O pioderma gangrenoso é a segunda MEI dermatológica mais comum, observada em 0,6-2,6% dos doentes, afetando mais frequentemente o sexo feminino.<sup>16</sup> Cerca de 1/3 dos doentes com pioderma gangrenoso têm o diagnóstico de DII, mais frequentemente de Colite Ulcerosa.

A prevalência das manifestações oculares na DII varia entre 2 e 29%.<sup>22</sup> A episclerite é a mais frequente, com uma prevalência de até 29%, seguida da uveíte anterior, com uma prevalência estimada de 0.5-3%; as manifestações mais graves como a esclerite e uveíte intermédia e posterior são extremamente raras.<sup>16,25</sup>

A prevalência de manifestações hepatobiliares pode atingir até 50 % dos doentes, representando a maior parte complicações da DII. A manifestação extraintestinal hepatobiliar mais comum e específica da DII é a colangite esclerosante primária (CEP), com prevalência entre os 4-5% entre os doentes com DII.<sup>16,20,28</sup> De entre os doentes com CEP, 70-80% têm o diagnóstico de DII, numa associação bem descrita na literatura.<sup>20,27</sup> Parece também existir relação com a extensão da doença, com maior prevalência na colite extensa, e com o sexo masculino, apesar de esta última relação apenas ter sido confirmada nos doentes com CU.<sup>28,29</sup>

## Manifestações músculo esqueléticas

A artralgia é um dos sintomas mais comuns nos doentes com DII, ocorrendo em 9 a 53% dos doentes. Os diagnósticos diferenciais podem incluir o envolvimento articular, tendinoso e muscular, fibromialgia, osteoporose e fraturas relacionadas, entre outros.<sup>30</sup> É necessário, no entanto, a sua distinção das artrites relacionadas com a DII, que são também manifestações comuns nesta doença.<sup>24</sup>

As síndromes musculoesqueléticas associadas à DII, incluídas num grupo conhecido como espondiloartropatias (SpA) seronegativas (seronegativas por serem negativas para o fator reumatóide) são um grupo de doenças com características clínicas e genéticas em comum.<sup>31,32</sup> Quanto às espondiloartropatias associadas à DII, estas podem afetar a coluna, a articulação sacroilíaca, articulações periféricas ou uma combinação destas.<sup>30</sup> Também se encontram incluídas nesta categoria a artrite psoriática, a artrite reativa, a espondiloartrite juvenil e a espondiloartrite idiopática.<sup>30,33</sup> Caracteristicamente as SpA seronegativas estão menos associadas a alterações imagiológicas erosivas, contudo têm sido descritos casos erosivos afetando múltiplas articulações semelhantes à artrite reumatóide.<sup>19,23</sup>

A artrite inflamatória, responsável pela maior parte das síndromes musculoesqueléticas associadas à DII, traduz-se por dor, inflamação com dor e edema articular, diminuição da mobilidade articular e flutuação ao exame físico.<sup>30,34</sup>

De acordo com classificação do *Assesment in Spondylarthropaties International Society* as espondiloartropatias podem ser divididas em dois grupos, axiais e periféricas, dependendo dos sintomas predominantes.<sup>35</sup>

### Espondiloartropatias Periféricas

As espondiloartropatias periféricas podem ainda ser posteriormente divididas em dois tipos tendo em conta as articulações envolvidas e a sua progressão na história natural da doença. O tipo 1 é caracterizado por um envolvimento agudo assimétrico pauciarticular das grandes articulações. Contrariamente, o tipo 2 é caracterizado por um envolvimento simétrico poliarticular, com predominância das pequenas articulações dos membros superiores. No tipo 1 os sintomas são geralmente autolimitados e com duração inferior a 10 semanas e no tipo 2 os sintomas perduram durante meses, sem relação com a atividade da DII ou outras MEI com exceção da uveíte.<sup>24,30,32</sup>

Não obstante esta classificação, recentemente considera-se que, inicialmente é mais frequente um padrão oligoarticular, sendo que parte dos doentes mantém este padrão e outra parte, posteriormente, desenvolve um padrão poliarticular.<sup>19</sup>

## Espondiloartropatias Axiais

As espondiloartropatias axiais envolvem, tal como o nome indica, o esqueleto axial, incluindo patologias como a espondilite anquilosante e a sacroileíte que correspondem a uma inflamação das articulações da coluna e sacroilíaca respetivamente.<sup>32</sup>

Os doentes com espondilite anquilosante apresentam tipicamente rigidez da coluna e dor lombar ou da região nadegueira, aliviando com o exercício. Ao exame físico é comum existir uma limitação da anteflexão do tronco e da expansibilidade do tórax em doentes com espondiloartrite de longa duração.<sup>30,36</sup> O curso da doença é progressivo com desenvolvimento de esclerose, danos permanentes no esqueleto e diminuição da qualidade de vida dos doentes. Inicialmente podem não ser evidentes alterações radiográficas, no entanto, na doença avançada é comum o aparecimento de características classicamente descritas como “bamboo spine”.<sup>8</sup>

A sacroileíte associada à DII é habitualmente bilateral e pode ser sintomática ou assintomática. A sua deteção é importante de modo a garantir ao doente uma melhor qualidade de vida ao prevenir disfunções futuras.<sup>31</sup> Também importante é a identificação de SpA axial não radiográfica com a finalidade de prevenir a sua evolução para SpA axial radiográfica que acontece em 10-20% dos doentes a cada 2 anos, uma vez que os doentes com sinais imagiológicos de sacroileíte bilateral apresentam um maior risco de progressão para espondilite anquilosante.<sup>8,17,24</sup>

A espondiloartropatia axial pode apresentar-se como a única manifestação articular ou em associação com qualquer tipo de artrite periférica e não apresenta relação com a atividade da DII.<sup>36</sup>

## Entesites e Dactilites

A entesite define-se como uma inflamação da zona de inserção do ligamento, tendão ou da cápsula articular ao osso. Tal como a dactilite, trata-se de uma patologia associada à DII pouco estudada quando comparada com as outras SpA. Não obstante, é responsável por uma considerável diminuição da qualidade de vida do doente devido à presença de erosões e proliferações ósseas e osteopenia aquando da sua progressão e cronicidade.<sup>19,31,37</sup> Clinicamente os doentes podem apresentar dor severa e ingurgitamento com predileção do tendão de aquiles, do patelar e da fáscia plantar.<sup>38</sup>

A dactilite corresponde à inflamação com ingurgitamento difuso e dor de todo o dedo do pé ou mão. Trata-se de uma patologia altamente específica de SpA.<sup>37</sup> Habitualmente a avaliação clínica é suficiente para o diagnóstico. No caso da entesite pode ser necessária uma ecografia da zona afetada para auxiliar o diagnóstico<sup>19,31</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico das espondiloartropatias periféricas é baseado na clínica, com a procura de características de artrite inflamatória e exclusão de outras formas específicas de artropatia por métodos de imagem. A avaliação clínica deve incluir a palpação das articulações com a procura de dor e edema articular. Estes devem excluir deformações, de forma a excluir o diagnóstico de osteoartrite, artrite reumatoide e doenças do tecido conjuntivo.

O diagnóstico das espondiloartropatias axiais baseia-se, novamente, numa clínica sugestiva, desta vez de dor inflamatória lombar, associada a alterações compatíveis nos métodos de imagem. Inicialmente opta-se por um raio-x simples, no entanto, em muitos doentes, podem passar anos até que a artrite axial apresente manifestações visíveis. Portanto, se o doente apresentar um raio-x simples sem alterações, mas uma clínica sugestiva, deve continuar a investigação imagiológica com uma ressonância magnética.<sup>19,24,39</sup>

O antigénio leucocitário humano (ALH) B27 também está associado à espondilite anquilosante, uma vez que quando é positivo existe uma maior probabilidade de o doente vir a desenvolver esta patologia no futuro. No entanto, a sua associação é mais limitada quando comparada com a da espondilite anquilosante idiopática, sendo por isso pouco confiável como teste de diagnóstico na DII.<sup>17,24</sup> Clinicamente a espondilite anquilosante manifesta-se habitualmente antes dos 40 anos, enquanto a espondilite anquilosante associada à DII se torna aparente em idades mais avançadas, provavelmente pela sua evolução a partir da sacroileíte oculta (sacroileíte assintomática com alterações imagiológicas).<sup>31</sup>

Como referido anteriormente, as MEI podem apresentar-se antes de existir o diagnóstico de DII. Desta forma, os doentes com diagnóstico de espondiloartrite associada a sintomas gastrointestinais (como dor abdominal, diarreia ou perda de peso), ou anemia devem excluir o diagnóstico de DII.<sup>36</sup>

Nos doentes que já apresentem diagnóstico definitivo de DII e que se apresentam de novo com monoartrites ou oligoartrites o diagnóstico de artrite séptica deve ser ponderado e excluído por artrocentese. A sua apresentação em doentes com DII pode ser atípica em consequência dos tratamentos imunossupressores. Devem ser também considerados outros diagnósticos diferenciais como a doença de Whipple, a síndrome de Behçet, doença celíaca e osteonecrose, particularmente nos doentes tratados previamente com corticosteróides.<sup>32,36</sup>

## Tratamento

A base para o tratamento destas manifestações articulares provem indiretamente de ensaios e estudos observacionais de doentes diagnosticados com artrite psoriática, espondilite anquilosante e outros tipos de espondiloartropatias.<sup>19,24,40</sup>

O objetivo do tratamento em ambas as espondiloartropatias é o controlo dos sintomas e a melhoria da qualidade de vida. Quanto às SpA periféricas do tipo 1, o controlo da DII de base é habitualmente suficiente, no entanto, pode ser necessária a associação de uma terapêutica farmacológica de forma a permitir um alívio sintomático.<sup>24</sup> Os doentes com SpA periférica tipo 2 habitualmente necessitam de tratamento mais agressivo.<sup>41</sup> Inicialmente, em doentes com artrite periférica leve, aconselha-se o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) em doses anti-inflamatórias.<sup>40</sup> O uso de AINEs é, no entanto, controverso pois estes encontram-se associados a efeitos adversos gastrointestinais significativos, com agravamento da inflamação e ulceração da mucosa, e o seu uso associa-se a exacerbações da doença inflamatória. Deste modo, a duração desta terapêutica deve ser o mais reduzida possível, com uso concomitante de inibidor de bomba de prótons, e sob monitorização do gastroenterologista. O uso de inibidores seletivos da COX-2 pode ser benéfico para os doentes por estarem menos associados aos efeitos adversos previamente descritos.<sup>24,25</sup> Contudo, apresentam efeitos cardiovasculares que podem limitar o seu uso em alguns doentes.<sup>10</sup> A injeção local de corticosteróides ou a administração de corticosteróides sistémicos também é útil no alívio dos sintomas, sendo estes últimos utilizados na indução de remissão na exacerbação intestinal.<sup>28</sup>

A sulfassalazina constitui uma alternativa terapêutica. Os dados da literatura são controversos relativamente à sua eficácia, no entanto, não há evidência de que o seu uso diminua a resposta posterior aos inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), utilizados em caso de refratariedade.<sup>40</sup>

O algoritmo do tratamento da SpA axial é similar. O uso de AINEs é eficaz sendo recomendado o seu uso durante curtos períodos de tempo. Distingue-se do anterior dado que o metotrexato e a sulfassalazina apresentam uma eficácia mais reduzida estando recomendada uma introdução mais antecipada de um inibidor do TNF. É também recomendado para todos os doentes fisioterapia intensiva conjuntamente com o tratamento farmacológico.<sup>24</sup>

No geral, a SpA periférica tem um bom prognóstico, tornando-se crónica e erosiva numa minoria de doentes. O prognóstico da SpA axial, por outro lado, é mais reservado pelo potencial de progressão da doença com danos estruturais e diminuição da qualidade de vida dos doentes. Por esta razão é importante a identificação da SpA antes de demonstrar sinais radiológicos e o seguimento dos doentes por reumatologista.<sup>17,24</sup>

## Manifestações dermatológicas

As complicações dermatológicas associadas à DII são muito variadas e os doentes podem desenvolver múltiplas patologias dermatológicas concomitantemente ao longo do curso natural da doença.<sup>30</sup> São habitualmente divididas em 5 tipos tendo em conta o seu mecanismo fisiopatológico e a sua relação com a DII: manifestações específicas; doenças associadas com a DII; manifestações reativas; manifestações secundárias ao tratamento da DII; manifestações secundárias à má absorção nutricional.<sup>42</sup>

### Manifestações específicas

As manifestações específicas correspondem a uma extensão do processo inflamatório gastrointestinal, apresentando as mesmas alterações histológicas. Por conseguinte, são mais frequentes na Doença de Crohn pelo seu atingimento transmural.<sup>42-44</sup> Enquadram-se dentro de dois subtipos, as manifestações contínuas/contíguas e as manifestações metastáticas. Como exemplos temos as lesões orofaciais, as úlceras perianais e periestomais, e as lesões metastáticas que podem levar ao aparecimento de fístulas e abscessos. Dado que são resultado da difusão da própria inflamação intestinal, estas lesões não são consideradas como verdadeiras MEI.<sup>43</sup>

### Manifestações secundárias ao tratamento e à má absorção nutricional

As manifestações secundárias ao tratamento e à má absorção intestinal também não são consideradas como MEI, uma vez que decorrem, respetivamente, do tratamento prolongado contra a DII e da diminuição da absorção nutricional devido à inflamação intestinal. Dentro das complicações secundárias ao tratamento, têm sido cada vez mais reportadas reações adversas associadas aos agentes anti-TNF, nomeadamente complicações infecciosas e surgimento de neoplasias cutâneas.<sup>42</sup> Outros fármacos como as tiopurinas, a sulfassalazina, o metotrexato e outras terapêuticas biológicas também se encontram associados a efeitos adversos cutâneos.<sup>24</sup>

No caso das complicações secundárias à má absorção nutricional podemos ter défices vitamínicos e de oligoelementos. Alguns exemplos são a queilite angular no défice de vitamina B e outras manifestações raras como o escorbuto no défice de vitamina C, pelagra no défice de niacina, acrodermatite enteropática no défice de zinco e hemorragias e petéquias no défice de vitamina K.<sup>42,45</sup>

## Manifestações reativas e Manifestações associadas à DII

As manifestações reativas partilham um ou mais mecanismos fisiopatológicos com a DII sem, no entanto, exibirem o mesmo aspeto histológico. Patentes tanto na CU como na DC, incluem o pioderma gangrenoso e a síndrome de Sweet como manifestações mais prevalentes.<sup>44</sup> Por outro lado, as manifestações associadas à DII encontram-se ligadas à expressão de genes do antígeno leucocitário humano, tais como ALH-DR2 e ALH-B27. São patologias que ocorrem com uma frequência mais elevada e podem ser a primeira manifestação de doença intestinal. Incluem o eritema nodoso, a estomatite aftosa e com menor prevalência a psoríase e a epidermólise bolhosa adquirida.<sup>42,43</sup>

### Manifestações associadas à DII

#### Eritema nodoso

O eritema nodoso é a manifestação dermatológica mais prevalente na DII. Clinicamente apresenta-se, caracteristicamente, como lesões eritematosas em placa de 1-5cm de diâmetro simétricas, elevadas, quentes, dolorosas e de cor avermelhada ou violácea. Habitualmente localizam-se bilateralmente e simetricamente, atingindo preferencialmente as superfícies extensoras dos membros inferiores. Podem atingir simultaneamente múltiplos locais e apresentam uma taxa de recorrência de aproximadamente 20%<sup>42</sup>. Os nódulos habitualmente encontram-se evidentes durante 3-6 semanas sem deixar cicatriz, podendo existir, no entanto, lesões residuais que perdurem durante meses. A região tibial anterior é a zona mais afetada e, apesar de também poder afetar o tronco, a face e os membros superiores estes raramente são atingidos. Podem ocorrer simultaneamente sintomas sistémicos como febre, cefaleias, astenia, artralguas e outros sinais menos comuns como esplenomegalia e hepatomegalia.<sup>44</sup> Uma vez que o eritema nodoso se encontra associado com uma maior atividade inflamatória da DII podem, também, existir sintomas gastrointestinais.

A histologia destas lesões mostra predominantemente uma paniculite septal, sendo raramente necessárias para o diagnóstico. O diagnóstico é clínico baseando-se na apresentação e localização típicas desta manifestação.<sup>42-45</sup> O estudo histológico apenas é necessário em casos atípicos, (ausência de lesões nos membros inferiores, duração superior a 8 semanas ou na presença de ulceração).<sup>46</sup> Possíveis diagnósticos diferenciais são a DC metastática, doenças autoimunes como Behçet ou sarcoidose e infeções por agentes como *Streptococcus* e *Yersinia*.<sup>43</sup>

O eritema nodoso é habitualmente uma manifestação autolimitada com melhoria após o tratamento dirigido da DII. Como tratamento inicial recomenda-se o controlo da atividade inflamatória da DII e medidas de suporte como repouso e elevação dos membros. O uso de AINES deve ser limitado pelo

agravamento da inflamação intestinal. Nos casos mais graves o tratamento de primeira linha assenta nos corticosteróides sistémicos, geralmente com evolução clínica rápida e favorável.<sup>43</sup>

## Manifestações reativas

### Pioderma gangrenoso

O pioderma gangrenoso é a segunda MEI mais frequente após o eritema nodoso. Trata-se de uma MEI grave e debilitante e tal como no eritema nodoso, está mais associado ao sexo feminino, com uma maior prevalência entre os 20 e 50 anos.<sup>45</sup>

Clinicamente, inicialmente apresenta-se como uma única ou múltiplas lesões eritematosas dolorosas, descritas como pápulas ou pústulas dolorosas que, devido ao aparecimento de necrose da derme, rapidamente levam ao aparecimento de úlceras com material purulento habitualmente estéril. Podem atingir qualquer parte do corpo, mas apresentam-se com maior frequência nos membros inferiores e na pele periestomal, comumente precedidas de trauma.<sup>46</sup> As variantes clínicas que se encontram descritas na literatura são: ulcerativa, bolhosa, pustular, vegetativa, relacionadas com o tratamento, pós-cirúrgica e periestomal. Dentro destas as mais comuns, quando associadas com a DII, são a ulcerativa e a pustular.<sup>42,45</sup> Associados aos sintomas locais podem coexistir outros como febre, artralgias, mialgias ou mal-estar.

O diagnóstico baseia-se na apresentação clínica e na exclusão de outras doenças dermatológicas como ectima, vasculite necrotizante, necrobiose lipídica no contexto da diabetes mellitus e ulceração venosa e arterial.<sup>42</sup> A exclusão dos diagnósticos diferenciais é primordial, mas nem sempre fácil, sendo atribuído um diagnóstico incorreto em cerca de 10% dos casos.<sup>47</sup> Logo, é importante a realização de um exame físico detalhado, podendo ser necessário a realização de biópsias de pele como auxílio para o diagnóstico. Estas são não específicas, mas podem ser úteis para o diagnóstico ao mostrar um infiltrado de neutrófilos com acumulação de linfócitos na periferia.<sup>44</sup>

O curso da doença é normalmente imprevisível e debilitante para os doentes, com recorrências após remissão inicial da patologia superiores a 25%. Aconselha-se, portanto, uma instituição rápida do tratamento.<sup>44</sup> Nos casos ligeiros o tratamento baseia-se na aplicação de corticosteróides tópicos e na aplicação de inibidores da calcineurina como o tacrólimus. Em casos mais graves aconselha-se o uso de corticosteróides sistémicos, ou imunossupressores como tacrólimus ou ciclosporina. Antes de iniciar qualquer tratamento imunossupressor é obrigatório excluir a presença de infeção latente e secundária. O uso de agentes anti-TNF também é eficaz devendo ser considerado em caso de

refratariedade aos corticosteróides. As intervenções cirúrgicas devem ser evitadas, uma vez que o seu efeito traumático pode potenciar o aparecimento de novas lesões.<sup>43</sup>

A relação do pioderma gangrenoso com a atividade da DII é controversa, uma vez que pode manifestar-se paralelamente a esta ou, então, ter um curso independente. Caso pareça haver associação com a atividade inflamatória e esta esteja numa fase de maior atividade, a DII deve ser controlada primeiro. A abordagem multidisciplinar com o gastroenterologista e o dermatologista é fundamental.<sup>43</sup>

### Síndrome de Sweet

A síndrome de Sweet, também conhecida como dermatose neutrofílica febril aguda, é mais comum no sexo feminino e ocorre com maior frequência entre a terceira e quinta década de vida, sendo mais prevalente na DC e nos doentes com envolvimento do cólon.<sup>42,44</sup> Quanto à sua relação com a DII apresenta correlação com a sua atividade e pode manifestar-se antes do diagnóstico de DII (20%), concomitantemente (28%) ou após o seu diagnóstico (52%).<sup>8,45</sup>

O seu diagnóstico é clínico. Caracteriza-se pela presença de placas e pápulas eritematosas de tamanho variado, com atingimento preferencial pela face, membros superiores e pescoço, mas que também podem afetar os membros inferiores, existindo casos documentados de atingimento do reto, esófago e duodeno.<sup>43,44</sup> Habitualmente estas lesões encontram-se relacionadas com sintomas sistémicos como febre, cefaleias, mialgias, aftas orais e cefaleias. A progressão da doença pode também resultar no aparecimento de vesículas e pústulas. As lesões tendem a cicatrizar sem deixar cicatriz num período de semanas a meses.<sup>42</sup>

Devem sempre ser considerados diagnósticos diferenciais como o pioderma gangrenoso, o eritema multiforme, infeções e carcinomas cutâneos.<sup>43</sup> Estas lesões podem ocorrer associadas a efeitos adversos de fármacos como a azatioprina e a outras doenças de autoimunidade, como lúpus eritematoso e artrite reumatoide.<sup>19</sup>

As recomendações terapêuticas incluem o uso tópico de corticosteróides. Para casos resistentes recomenda-se o uso de corticosteróides sistémicos e imunossupressores. Dado que existe relação com a atividade da DII, o tratamento da inflamação de base é fundamental.<sup>19,43,48</sup>

### Manifestações oculares

Depois das MEI musculoesqueléticas e dermatológicas, as MEI oculares, reconhecidas já em 1925 por Crohn, são as mais frequentes. Os sintomas oculares são comuns, não específicos e habitualmente

relacionados com o segmento anterior e superfície ocular, nomeadamente: lacrimejo, dor, ardor e prurido ocular, fotofobia, perda da acuidade visual e hiperémia conjuntival e escleral.<sup>49,50</sup>

Estas manifestações podem ser agrupadas em 3 grupos tendo em conta a sua relação com a DII. As manifestações oculares primárias correspondem às verdadeiras MEI. Estão relacionadas com a inflamação intestinal e habitualmente respondem bem a fármacos que se dirigem ao tratamento da DII. As MEI mais frequentes desta categoria são a episclerite e a uveíte anterior.<sup>25,51</sup> A esclerite e a uveíte posterior e intermédia são patologias mais raras ocorrendo em menos de 1% dos casos; no entanto, sem tratamento adequado podem progredir para défices visuais persistentes.<sup>24</sup> O segundo grupo é constituído pelas complicações oculares secundárias, que correspondem às complicações decorrentes do tratamento das anteriores, como no caso do aparecimento de cataratas e glaucoma devido ao uso crónico de corticosteróides. Finalmente o terceiro grupo corresponde às complicações oculares coincidentes, mas não relacionadas com a DII. Apesar de não existir um mecanismo fisiopatológico conhecido que seja comum à DII, as complicações deste terceiro grupo, nos doentes com DII, apresentam uma prevalência superior à população geral, como é o caso da conjuntivite.<sup>25,51</sup>

Tendo em conta os sintomas não específicos nestas patologias oculares e a elevada prevalência da conjuntivite, o seu diagnóstico pode ser feito erroneamente em doentes com outras MEI de prognóstico mais reservado.<sup>30</sup> De modo a evitar diagnósticos incorretos a avaliação do olho deve ser realizada por rotina sempre que o doente apresentar sintomas neste órgão.<sup>25,30,50</sup>

## Episclerite e Esclerite

A episclerite é a MEI oftalmológica mais prevalente e corresponde a uma inflamação da episclera benigna e autolimitada que afeta preferencialmente as mulheres jovens.<sup>49</sup> Os doentes apresentam-se com hiperémia aguda da episclera de um ou ambos olhos, devido ao ingurgitamento dos seus vasos num padrão nodular, sectorial ou difuso, com possíveis queixas de prurido ou ardor ocular e, comumente, com desconforto à palpação.<sup>19</sup>

Por outro lado, a esclerite é uma MEI rara ocorrendo em < 1% dos doentes com DII. É, no entanto, uma patologia mais grave, uma vez que pode prejudicar a visão.<sup>19</sup> Clinicamente, os doentes apresentam uma clínica mais limitadora, com uma dor intensa e constante, que piora durante a noite e início do dia e com os movimentos oculares, podendo radiar para a face. É também comum existirem outros sintomas extra-oculares como cefaleias, lacrimejo e fotofobia. Ao exame objetivo, apresentam hiperémia dos vasos episclerais e dos vasos profundos da esclera que são responsáveis por uma cor violácea. A presença de qualquer um destes sinais indica a presença de uma patologia potencialmente

mais grave como a esclerite e implica um encaminhamento urgente para um oftalmologista com experiência em doenças oculares inflamatórias. <sup>46</sup>

Na episclerite, uma vez que se encontram afetados os vasos mais superficiais, estes são móveis e a aplicação de fenilefrina diminui significativamente o ingurgitamento vascular. O mesmo não acontece na esclerite por afetar os vasos mais profundos. <sup>25</sup> Estes fatores podem auxiliar a sua distinção ao exame objetivo.

## Uveíte

A uveíte corresponde a um conjunto heterogéneo de patologias caracterizadas por uma inflamação da úvea. O uso das guidelines do *Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group* e do *International Uveitis Study Group* são úteis na classificação da doença. <sup>24</sup> Esta pode ser posteriormente dividida tendo em conta a porção anatómica afetada. A uveíte anterior é composta pela íris e corpo ciliar, a intermédia pelo vítreo e a posterior pela coroide e retina. A inflamação destas componentes denomina-se de irite e iridociclite, vitrite e retinite e coroidite respetivamente. Finalmente, quando todas as porções da úvea se encontram afetadas a patologia designa-se de panuveíte. <sup>51</sup> Quando associada à DII, a uveíte anterior é a mais prevalente, representando cerca de 60% dos casos. <sup>49</sup> Os doentes apresentam-se classicamente com dor ocular, visão enevoada, fotofobia e cefaleias. <sup>24</sup> O exame objetivo pode revelar flush ciliar, precipitados ceráticos, células e flare da porção anterior e sinéquias posteriores. <sup>25</sup>

Nos casos graves o olho encontra-se miótico e pode apresentar uma resposta pupilar anormal à luz <sup>22</sup>. Quando relacionada com a DC a uveíte é frequentemente bilateral, de início insidioso e de longa duração, apesar de também se poder apresentar com início agudo. <sup>24</sup> Se o doente apresentar alterações marcadas da acuidade visual deve suspeitar-se de uveíte posterior ou envolvimento da retina. Na suspeita destas patologias o doente deve ser avaliado imediatamente, sendo o diagnóstico confirmado com o auxílio da lâmpada de fenda, uma vez que permite diferenciar a uveíte anterior da posterior. <sup>24,50</sup>

Quanto às complicações estas incluem o edema macular cistoide e a neovascularização da coroide. O edema macular cistoide pode estar presente em até 20% dos doentes com DII e uveíte, associado a quase todos os tipos de uveíte. <sup>25</sup>

## Tratamento

A episclerite simples é uma doença que pode resolver sem intervenção pelo que não necessita de encaminhamento para um oftalmologista. O tratamento específico, quando necessário, tem como

objetivo o alívio sintomático. Nos casos leves a utilização de compressas frias pode ser suficiente e caso não resolva, podem ser também utilizados AINEs, corticoides tópicos e/ou colírios lubrificantes como terapêuticas.<sup>50,51</sup>

A abordagem da esclerite deve, por outro lado, ser muito mais cuidadosa, uma vez que pode evoluir com perda da acuidade visual permanente, se não tratada. Posto isto, deve ser tratada agressivamente desde o início, sendo o uso de terapia sistémica com AINEs sempre necessário, com utilização preferencial de corticosteróides e imunossuppressores como o infliximab nos casos mais graves.<sup>52</sup> O tratamento agressivo tem também como objetivo diminuir a probabilidade episódios recorrentes de esclerite e, conseqüentemente, as suas complicações. Como exemplos destas temos a escleromalácia perforans, o descolamento da retina e o papiledema.<sup>53</sup> As recorrências, apesar de habituais, podem ser diminuídas com um bom controlo da DII e com um início terapêutico atempado. Nestes casos a melhoria sintomática é rápida e um bom prognóstico é expectável.<sup>50</sup>

Quanto à uveíte, um tratamento dirigido e com início rápido pode evitar a perda de visão e outras complicações como a disfunção macular, anormalidades pupilares e formação de adesões intraoculares com progressão para glaucoma ou cataratas. O tratamento baseia-se no uso de corticosteróides tópicos com o intuito de reduzir a inflamação e cicloplégicos de modo a prevenir os espasmos pupilares e do corpo ciliar associados à dor ocular.<sup>50</sup> Tendo em conta o nível de gravidade da uveíte pode ser necessário o uso de corticosteróides sistémicos ou sob a forma de injeções perioculares. No caso da terapêutica com corticosteróides nas uveítes crónicas, tal como na esclerite recorrente, é indispensável o uso de imunossuppressores de modo a diminuir os efeitos adversos.<sup>51</sup> A escolha do imunossupressor deve ser feita em consulta multidisciplinar especialmente se existir outra MEI associada.<sup>52</sup> Na uveíte posterior e esclerite o uso de imunomoduladores e biológicos é apoiado por especialistas. A azatioprina, o metotrexato, o infliximab, e o adalimumab também mostraram eficácia em casos resistentes.<sup>24</sup>

## Manifestações hepatobiliares

As manifestações hepatobiliares da DII podem ser divididas tendo em conta o seu mecanismo fisiopatológico em vários grupos. A colangite esclerosante primária (CEP), a CEP de pequenos ductos e a colangite associada à IgG4 constituem o primeiro grupo e partilham o mesmo mecanismo fisiopatológico que a DII sendo consideradas, portanto, como verdadeiras manifestações extra-intestinais. O segundo grupo é constituído por patologias como a colangite biliar primária, a amiloidose hepática, o fígado gordo não alcoólico e a hepatite granulomatosa. Apesar de não serem tão frequentes como as anteriores, apresentam-se com maior frequência nos doentes com DII

comparativamente com a população geral, distinguindo-se por um mecanismo imunomediado distinto.<sup>54</sup>

O terceiro grupo de manifestações decorre de mudanças estruturais e fisiológicas patentes na DII e inclui a colelitíase, a trombose da veia porta e o abscesso hepático. Estas devem-se a efeitos da inflamação crónica e estão diretamente relacionadas com a severidade da doença primária.<sup>55</sup>

Ocorrem também complicações hepatobiliares associadas à terapêutica farmacológica da DII, nomeadamente ao uso de imunossuppressores, como por exemplo a sulfassalazina, os corticosteróides, a ciclosporina e os antagonistas do TNF, entre outros que se encontram associadas a toxicidade hepática.<sup>54</sup>

A doença hepatobiliar deve ser suspeitada nos doentes com DII que apresentem sintomas típicos (icterícia, prurido, vômitos, náuseas) ou nos assintomáticos, mas que apresentem alterações analíticas hepáticas, o que ocorre em até 30% dos doentes.<sup>56</sup>

### Colangite esclerosante primária

A Colangite esclerosante primária é a doença hepática associada à DII mais prevalente ocorrendo em até 5% dos doentes.<sup>24</sup> Caracteriza-se por um curso crónico com a infiltração linfocítica progressiva da árvore biliar intra e extra-hepática que culmina em fibrose e estenose. É uma MEI de grande importância pois a inflamação progressiva que lhe está associada acaba por destruir os ductos biliares, com progressão para cirrose e doença hepática terminal, com elevada mortalidade. Concomitantemente também está reportada uma prevalência aumentada de colangiocarcinoma e um risco 4 vezes superior de desenvolvimento de carcinoma colorretal nos doentes com DII.<sup>19,56</sup>

Analiticamente os doentes normalmente apresentam um padrão colestático, com elevação da fosfatase alcalina e bilirrubina. Na doença avançada com cirrose, ocorre hipoalbuminemia e alterações da coagulação.<sup>30,57</sup> Os estudos serológicos podem também ser úteis para o diagnóstico, uma vez que os doentes podem apresentar positividade para anticorpos antinucleares, anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos perinuclear (p-ANCA) ou anti-músculo-liso em cerca de 65-85% dos doentes. Apesar da utilidade dos estudos serológicos, o diagnóstico não pode ser efetuado sem a realização de um exame de imagem com alterações confirmatórias, ou seja, com a presença de estenoses multifocais irregulares (aparência típica “*bead on a string*”).<sup>58</sup> Com este fim, a colangiografia por RMN é o *gold-standard* pela sua alta especificidade e sensibilidade, sendo um exame não invasivo.<sup>30,57</sup>

Tradicionalmente, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) era o exame gold-standard pela elevada resolução espacial com que permite observar a árvore biliar e pela sua

capacidade de intervenção, como por exemplo na dilatação de estenoses obstrutivas, na colocação de stents ou na realização de biópsias. No entanto, a CPRE é um exame invasivo que pode produzir sérias complicações como perfurações e colangite. Por estas razões, atualmente o paradigma alterou-se privilegiando a colangio-RM, uma vez que oferece uma alternativa não invasiva com uma precisão diagnóstica semelhante à CPRE, permitindo ocasionalmente uma deteção mais precoce do colangiocarcinoma pela sua capacidade de visualizar ductos biliares não visíveis através da CPRE.<sup>59</sup> Por conseguinte, atualmente, apesar de ainda ser habitual em alguns centros, aconselha-se restringir o uso da CPRE aos casos que irão necessitar de intervenção para dilatação de ductos biliares e/ou de amostras através de citologia por escovado.<sup>24</sup> Não obstante, outros artigos referem uma menor acuidade por parte da colangio-RM em detetar alterações precoces de CEP. Nestes casos, em que a colangio-RM é subótima, se houver uma elevada suspeita clínica, a CPRE pode ter um papel importante.<sup>58</sup>

Para o diagnóstico de CEP, devem ser também excluídas causas secundárias de colangite esclerosante como a doença pancreática, infeções, isquemia, imunodeficiências ou doenças relacionadas com a IgG4.<sup>24</sup> A biópsia hepática reserva-se para quando existe a suspeita de CEP de pequenos ductos ou de uma síndrome de sobreposição (CEP e hepatite autoimune).<sup>58</sup>

Quanto ao tratamento, atualmente não existe nenhum tratamento médico que altere a mortalidade, a progressão da doença ou o aparecimento de colangiocarcinoma. Desta forma, o tratamento médico tem como objetivo o controlo dos sintomas e o tratamento das complicações decorrentes desta patologia.<sup>60</sup> O tratamento com ácido ursodesoxicólico tem sido largamente utilizado permitindo a melhoria dos parâmetros de colestase e de função hepática.<sup>24,58</sup>

Complicações como a colangite e estenose biliar devem ser abordadas por Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; a dilatação das estenoses permite um alívio sintomático bem como a melhoria dos marcadores de citocolestase.<sup>24,60</sup>

Nos doentes com doença hepática avançada, o transplante hepático é única terapia curativa.<sup>61 62</sup> Cumulativamente, quando comparados com os doentes com CEP não transplantados, os indivíduos transplantados revelaram um impacto favorável na atividade clínica e histológica da DII, apesar de a doença poder recorrer em 20% dos casos.<sup>63,64</sup>

Todos os doentes com CEP devem manter seguimento regular pelo risco aumentado de carcinoma colorretal, estando indicada a realização de colonoscopias a cada 1 ou 2 anos após diagnóstico de CEP. Este seguimento deve ser continuado mesmo após o transplante hepático. Outros rastreios para colangiocarcinoma e lesões malignas da bexiga foram propostos, mas ainda não validados.<sup>24</sup>

## Colangite esclerosante primária de pequenos ductos

Alguns doentes com DII podem apresentar alterações bioquímicas e histológicas similares às presentes na CEP, ou seja, um padrão colestático crónico com fibrose concêntrica periductal, mesmo sem manifestar alterações colangiográficas. Esta entidade, inicialmente conhecida como pericolangite e atualmente conhecida como CEP de pequenos ductos, pelo padrão de afetação da árvore biliar, representa 20-30% dos casos de CEP.<sup>27</sup> Apresenta uma prevalência superior na DC e não aparenta aumentar o risco de desenvolver colangiocarcinoma.<sup>27,64</sup>

A fisiopatologia da CEP de pequenos ductos ainda não é completamente conhecida, não permitindo esclarecer se esta é uma fase inicial ou mais leve da CEP de grandes ductos ou, então, se se trata de uma patologia distinta.<sup>65,66</sup> Para além disso, existe uma associação entre os tipos de ALH entre a CEP de grandes e pequenos ductos, sendo que esta relação não se verifica nos doentes sem DII. Estas diferenças podem sugerir que mesmo dentro do grupo da CEP de pequenos ductos podem estar presentes duas patologias com fisiopatologias distintas.<sup>67</sup>

Para a realização do diagnóstico, ao contrário do que acontece na CEP de grandes ductos, a biópsia hepática é necessária, uma vez que não estão presentes anormalidades macroscópicas. Logo, num doente com DII e elevada suspeita de CEP que apresenta uma colangio-RM normal deve ser ponderada a realização de uma biópsia, após a exclusão de outras patologias hepáticas.<sup>24,60</sup> Os achados típicos histológicos são anéis concêntricos de tecido conjuntivo à volta dos ductos biliares com o aspeto característico de “onion rings”. Na doença avançada, as alterações histológicas estendem-se ao parênquima hepático, resultando em fibrose em ponte e, por último, cirrose.<sup>26</sup>

Relativamente ao prognóstico, a taxa média de sobrevivência é superior à da CEP de grandes ductos, podendo, contudo, ocorrer progressão para esta em até 30% dos casos.<sup>27,64,68</sup>

## Colangite esclerosante associada à IgG4

A colangite esclerosante associada à IgG4 é uma patologia rara de etiologia desconhecida, caracterizada como uma colangite esclerosante secundária. Pertence a um grupo variado de patologias associadas à IgG4 que afeta múltiplos sistemas orgânicos.<sup>27,60,69</sup> Deve ser suspeitada na presença de níveis aumentados de IgG4 e o diagnóstico pode ser realizado através dos critérios modificados da pancreatite autoimune.<sup>24,65</sup>

Os corticosteróides são a base do tratamento com reversão das estenoses observadas em dois terços dos casos.<sup>27,60</sup> Verificam-se, contudo, recaídas em até 40% dos doentes após uma resposta positiva

aos corticosteróides. Nestes casos os imunomoduladores devem ser utilizados.<sup>64</sup> A sua distinção da CEP clássica é importante uma vez que diferem no tratamento e na resposta terapêutica.<sup>64,70</sup>

### Síndrome de sobreposição

A síndrome de sobreposição encontra-se num subtipo raro de doentes que apresentam alterações clínicas, serológicas e/ou histológicas com sobreposição de CEP e hepatite autoimune (HAI), descrito principalmente na CU.<sup>60,64</sup> Os doentes com a síndrome de sobreposição apresentam a doença em idades mais jovens e têm pior prognóstico quando comparado com a CEP. Geralmente a presença de um fenótipo de HAI ou CEP que difere do seu padrão habitual de progressão de doença ou na resposta espetável ao tratamento, deve aumentar o grau de suspeição desta patologia.<sup>58</sup> Não existem critérios diagnósticos estabelecidos, sendo, portanto, difícil de estimar a sua verdadeira prevalência.<sup>26,27</sup>

Atualmente, acredita-se que a síndrome de sobreposição pode representar um espectro entre a CEP e a HAI em vez de se tratar de uma patologia única e distinta das restantes.<sup>65</sup> Por esta razão o *International Autoimmune Hepatitis Group*, defende o abandono do termo de síndrome de sobreposição e propõe que o diagnóstico da CEP e HAI seja feito separadamente utilizando critérios padronizados.

Quanto ao tratamento o esquema terapêutico de prednisona ou prednisolona e azatioprina, em combinação com o ácido ursodexosicólico encontra-se associado a uma melhor taxa de sobrevivência, quando comparada com os doentes unicamente com CEP.<sup>71</sup> Atualmente, não existem guidelines específicas e a resposta nestes doentes parece ser pior à resposta terapêutica apresentada pelos doentes com HAI sem diagnóstico de CEP.<sup>65</sup>

## Conclusão

A doença inflamatória intestinal é uma doença sistêmica que afeta preferencialmente o trato gastrointestinal, mas pode atingir qualquer sistema orgânico. As manifestações extraintestinais afetam doentes com Doença de Crohn e Colite Ulcerosa através de processos fisiopatológicos ainda não totalmente esclarecidos.

As manifestações extraintestinais são muito prevalentes, afetando cerca de 1/3 dos doentes com DII. Encontram-se associadas a uma diminuição da qualidade de vida, a taxas de morbidade e mortalidade aumentadas e, por vezes, podem ser mais debilitantes do que a própria doença inflamatória intestinal. As mais frequentes são as musculoesqueléticas, dermatológicas, oculares e hepatobiliares. Dentro destas, as espondiloartropatias periféricas e axiais, o eritema nodoso e pioderma gangrenoso, a episclerite e uveíte anterior e a colangite esclerosante primária são as principais manifestações específicas à DII.

Até 25% dos doentes podem apresentar manifestações extraintestinais antes de existir um diagnóstico de DII estabelecido. Para além disso, algumas manifestações como a uveíte e a esclerite representam emergências médicas que, se não tratadas atempadamente, podem resultar em dâficit irreversível. Desta forma, o reconhecimento das MEI é fulcral, podendo aumentar o grau de suspeição da DII.

Relativamente ao tratamento, a maior parte das manifestações extraintestinais apresenta correlação com a atividade da doença inflamatória intestinal. Nestes casos o tratamento da doença de base é primordial para a sua resolução, no entanto, existem também outras manifestações em que esta relação não é tão clara, tais como a espondiloartropatia axial, o pioderma gangrenoso e a colangite esclerosante primária. Para estas últimas, o controlo da inflamação intestinal, apesar de importante, não é suficiente, necessitando de tratamentos dirigidos. Tendo em conta as variadas manifestações extraintestinais, transversais a múltiplas especialidades médicas, a abordagem dos doentes deve ser feita em contexto de discussão multidisciplinar com especialistas de cada sistema orgânico afetado e com treino no tratamento da DII.

Concluindo, a abordagem de um doente com DII não é completa sem a adequada abordagem das suas manifestações extraintestinais. Para que isto seja possível o clínico deve construir um conhecimento apurado e atualizado sobre a epidemiologia, forma de apresentação, diagnóstico e tratamento das manifestações extraintestinais da DII.

## Referências Bibliográficas

1. Peppercorn MA. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease. UPTODATE [Internet]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease?search=Definitions,%20epidemiology,%20and%20risk%20factors%20for%20inflammatory%20bowel%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease?search=Definitions,%20epidemiology,%20and%20risk%20factors%20for%20inflammatory%20bowel%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Consultado pela última vez a 2022/03/29
2. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, et al. Review Team: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: J Clin Gastroenterol. 2015;50(10):803-818.
3. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Aspects and Treatments. J Inflamm Res. 2014; 7(1):113–20.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases with Time, Based on Systematic Review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54.
5. Kaplan GG. The Global Burden of IBD: From 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;128(12): 720–27.
6. Rowe WA. Inflammatory Bowel Disease. MEDSCAPE [Internet]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/179037-overview#a5>. Consultado pela última vez a 2022/03/29
7. Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, et al. Emerging Treatment Options for Extraintestinal Manifestations in IBD. Gut. 2021;70(4):796–802.
8. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21:1982–92.
9. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Clin North Am. 2002; 31(1):307-32.
10. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. Am J Gastroenterol. 2011;106(1):110–9.
11. Azevedo LF, Magro F, Portela F, et al. Estimating the Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Portugal using a Pharmaco-epidemiological Approach. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19(5):499–510.
12. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, et al. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016; 10(4):429–36.
13. Veloso FT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Do they Influence Treatment and Outcome? WJG. 2011;17(22):2702.
14. Algaba A, Guerra I, Ricart E, et al. Extraintestinal Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Study Based on the ENEIDA Registry. Dig Dis Sci. 2021;66(6):2014–23.
15. Isene R, Bernklev T, Hoie O, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: Results from a prospective, population-based European inception cohort. Scand J of Gastroenter. 2014;50(3):300–5.
16. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease—epidemiology, Genetics, and Pathogenesis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13(4):307–17.
17. Annese V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. Saudi J Med Med Sci. 2019;7(2):66.
18. Fedor I, Zold E, Barta Z. Temporal Relationship of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Clin Med. 2021;10(24):5984.

19. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-1132.
20. Yang BR, Choi NK, Kim MS, et al. Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Korean Inflammatory Bowel Disease Patients. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0200363.
21. Zippi M, Corrado C, Pica R, et al. Extraintestinal Manifestations in a Large Series of Italian Inflammatory Bowel Disease Patients. *WJG*. 2014;20(46):17463.
22. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Ann Med*. 2010;42(2):97-114.
23. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(2):1915-24.
24. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-Based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(3):239-54.
25. Thomas AS, Lin P. Ocular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016; 27:552-60.
26. Saich R, Chapman R. Primary Sclerosing Cholangitis, Autoimmune Hepatitis and Overlap Syndromes in Inflammatory Bowel Disease. *WJG*. 2008;14(3):331.
27. Núñez PF, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. Hepatobiliary Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Practical Approach. *WJH*. 2022; 14(2): 319-337
28. Silva J, Brito BS, Silva INDN, et al. Frequency of Hepatobiliary Manifestations and Concomitant Liver Disease in Inflammatory Bowel Disease Patients. *BioMed Res Int*. 2019; 2019:7604939.
29. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, et al. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol & Ther*. 2014;40(1):3-15.
30. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol & Hepatol (NY)*. 2011;7(4):235.
31. Sarbu MI, Sarbu N. Musculoskeletal Clinical and Imaging Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *Open Med J*. 2019;14(1):75.
32. Evans PE. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Focus on the Musculoskeletal, Dermatologic, and Ocular Manifestations. *MEDSCAPE [Internet]*. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/550723>. Consultado pela última vez a 2022/03/29
33. Yu DT. Overview of the Clinical Manifestations and Classification of SpondyloArthritis. *UPTODATE [Internet]*. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-and-classification-of-spondyloarthritis?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-and-classification-of-spondyloarthritis?source=history_widget). Consultado pela última vez a 2022/03/23
34. Smolen JS. Undifferentiated early inflammatory arthritis in adults. *UPTODATE [Internet]*. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/undifferentiated-early-inflammatory-arthritis-in-adults?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/undifferentiated-early-inflammatory-arthritis-in-adults?source=history_widget). Consultado pela última vez a 2022/04/05
35. Rudwaleit M, Heijde D, Landewé R, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification Criteria for Axial SpondyloArthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
36. Inman RD. Clinical manifestations and diagnosis of arthritis associated with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases. *UPTODATE [Internet]*. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-arthritis-associated-with-inflammatory-bowel-disease-and-other-gastrointestinal-diseases?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-arthritis-associated-with-inflammatory-bowel-disease-and-other-gastrointestinal-diseases?source=history_widget). Consultado pela última vez a 2022/04/05
37. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, et al. Rheumatic Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Autoimmun Rev*. 2014;3:20-3.

38. Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Musculoskeletal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(4):308-17.
39. Yu DT. Diagnosis and Differential Diagnosis of Axial SpondyloArthritis (Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial SpondyloArthritis) in adults. UPTODATE [Internet]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-axial-spondyloarthritis-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-in-adults?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-axial-spondyloarthritis-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-in-adults?source=history_widget). Consultado pela última vez a 2022/04/05
40. Inman RD. Treatment of arthritis associated with inflammatory bowel disease. UPTODATE [Internet]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-arthritis-associated-with-inflammatory-bowel-disease?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-arthritis-associated-with-inflammatory-bowel-disease?source=history_widget). Consultado pela última vez a 2022/04/27
41. Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Management of Musculoskeletal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pr*. 2015;2015:387891.
42. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clinical Med*. 2021;10:1–16.
43. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clinl Rev Allergy and Immun*. 2017;53(3):413–27.
44. Alvarez-Payares JC, Ramírez-Urrea S, Correa-Parra L, et al. Mucocutaneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021;13(8):
45. Keyal U, Liu Y, Bhatta AK. Dermatologic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Discov Med*. 2018; 25: 225-33.
46. Peppercorn MA. Dermatologic and ocular manifestations of inflammatory bowel disease. UPTODATE [Internet]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/dermatologic-and-ocular-manifestations-of-inflammatory-bowel-disease?search=ibd%20extraintestinal&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H1](https://www.uptodate.com/contents/dermatologic-and-ocular-manifestations-of-inflammatory-bowel-disease?search=ibd%20extraintestinal&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1). Consultado pela última vez a 2022/04/26
47. Weenig RH, Davis MDP, Dahl PR, et al. Skin Ulcers Misdiagnosed as Pyoderma Gangrenosum. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1412-8.
48. Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, et al. Treatment of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2012;86 Suppl 1:28-35
49. Calvo P, Pablo L. Managing IBD Outside the Gut: Ocular Manifestations. *Dig Dis*. 2013;31(2):229–32.
50. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, et al. Ocular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):135-39.
51. Mady R, Grover W, Butrus S. Ocular Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Sci World J*. 2015;2015:438402.
52. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV, et al. Ophthalmic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Review. *WJG*. 2017;23(32):5836.
53. Juillerat P, Manz M, Sauter B, Zeitz J, et al. Therapies in Inflammatory Bowel Disease Patients with Extraintestinal Manifestations. *Digestion*. 2020;101(1):83–97.
54. Nahon S, Cadranel JF, Chazouilleres O, et al. Liver and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33:370–81.
55. Uko V, Thangada S, Radhakrishnan K. Liver Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pr*. 2012;2012:642923.
56. Friedman G. Overview of Hepatobiliary Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease. UPTODATE [Internet]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatobiliary-disorders-in-patients-with-inflammatory-bowel-disease?search=manifestações%20hepatobiliares%20&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatobiliary-disorders-in-patients-with-inflammatory-bowel-disease?search=manifestações%20hepatobiliares%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). Consultado pela última vez a 2022/04/27

57. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal Manifestations and Complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585–95.
58. Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(9):1655–67.
59. Giambelluca D, Leto C, D’Arpa F, et al. Beaded Bile Ducts in Primary Sclerosing Cholangitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(3):1195–6.
60. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, et al. Hepatobiliary Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: The Gut, the Drugs and the Liver. *WJG*. 2013; 19:7327–40.
61. Venkatesh PGK, Navaneethan U, Shen B. Hepatobiliary Disorders and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Digestive Diseases*. 2011;12(4):245–56.
62. Knight C, Murray KF. Hepatobiliary Associations with Inflammatory Bowel Disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(6):681–91.
63. Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P, et al. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25(6): 727–739.
64. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterol Res*. 2018;11(2):83–94.
65. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary Sclerosing Cholangitis – A Comprehensive Review. *J Hepatol*. 2017;67(6):1298–323.
66. Ringe KI, Bergquist A, Lenzen H, et al. Clinical Features and MRI Progression of Small Duct Primary Sclerosing Cholangitis (PSC). *Eur J Rad*. 2020;129:109101.
67. Næss S, Björnsson E, Anmarkrud JA, et al. Small Duct Primary Sclerosing Cholangitis Without Inflammatory Bowel Disease is Genetically Different from Large Duct Disease. *Liver Int*. 2014;34(10):1488–95.
68. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, et al. The Natural History of Small-Duct Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterol*. 2008 134(4):975–80.
69. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, et al. Diagnosis of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *WJG*. 2013;19(43):7661.
70. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):646–59.
71. Czaja AJ. Diagnosis and Management of the Overlap Syndromes of Autoimmune Hepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(7):417–23.

## Anexos

**Tabela 1.** Relação das principais manifestações extraintestinais com a atividade da DII

| <b>Manifestação extraintestinal</b>   | <b>Relacionada com a atividade da DII</b> | <b>Não relacionada com a atividade da DII</b> | <b>Pode ou não ter relação com a atividade da DII</b> |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Espondiloartropatia periférica tipo 1 | ✓                                         |                                               |                                                       |
| Espondiloartropatia periférica tipo 2 |                                           | ✓                                             |                                                       |
| Espondiloartropatias axiais           |                                           | ✓                                             |                                                       |
| Eritema nodoso                        | ✓                                         |                                               |                                                       |
| Pioderma gangrenoso                   |                                           |                                               | ✓                                                     |
| Síndrome de Sweet                     | ✓                                         |                                               |                                                       |
| Episclerite                           | ✓                                         |                                               |                                                       |
| Uveíte                                |                                           |                                               | ✓                                                     |
| Colangite esclerosante primária       |                                           | ✓                                             |                                                       |

**Tabela 2.** Principais manifestações musculoesqueléticas

| Manifestações musculoesqueléticas |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Espondiloartropatia periférica    | Tipo 1                   |
|                                   | Tipo 2                   |
|                                   | Entesites                |
|                                   | Dactilites               |
| Espondiloartropatia axial         | Espondilite anquilosante |
|                                   | Sacroileíte              |
| Outras                            | Fibromialgia             |
|                                   | Osteoporose              |
|                                   | Osteonecrose             |
|                                   | Miopatia                 |
|                                   | Miosite orbital          |

**Tabela 3.** Principais manifestações dermatológicas

| Manifestações dermatológicas      |                                |                                      |                                         |                                                     |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Manifestações específicas         | Doenças associadas à DII       | Manifestações reativas               | Manifestações secundárias ao tratamento | Manifestações secundárias à má absorção nutricional |
| Manifestações contínuas/contíguas | Eritema nodoso                 | Pioderma gangrenoso                  | Complicações infecciosas                | Queilite angular                                    |
| Manifestações metastáticas        | Estomatite aftosa              | Síndrome de Sweet                    | Neoplasias cutâneas                     | Escorbuto                                           |
|                                   | Psoríase                       | Piodermatite-pioestomatite vegetante | Reações adversas cutâneas               | Pelagra                                             |
|                                   | Epidermólise bolhosa adquirida | Síndrome SAPHO                       |                                         | Acrodermatite enteropática                          |
|                                   |                                |                                      |                                         | Hemorragias e petéquias                             |

**Tabela 4.** Principais manifestações oculares

| Manifestações oculares  |                          |                               |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Manifestações primárias | Complicações secundárias | Complicações coincidentes     |
| Episclerite             | Cataratas                | Conjuntivite                  |
| Esclerite               | Glaucoma                 | Erosões recorrentes da córnea |
| Uveíte                  | Infeções oportunistas    | Úlceras corneanas             |
|                         | Escleromalácia           |                               |

**Tabela 5.** Principais manifestações hepatobiliares

| <b>Manifestações Hepatobiliares</b>                |                                           |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Manifestações com a mesma patogénese da DII</b> | Colangite esclerosante primária           |
|                                                    | Colangite esclerosante de pequenos ductos |
|                                                    | Síndrome de sobreposição                  |
|                                                    | Colangite associada à IgG4                |
| <b>Complicações da DII</b>                         | Colelitíase                               |
|                                                    | Abcesso Hepático                          |
|                                                    | Trombose da veia porta                    |
| <b>Secundárias ao tratamento da DII</b>            | Hepatotoxicidade                          |
| <b>Manifestações associadas à DII</b>              | Doença hepática não alcoólica             |
|                                                    | Cirrose biliar primária                   |
|                                                    | Hepatite granulomatosa                    |
|                                                    | Amiloidose hepática                       |