



## AS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS E OS ACOMETIMENTOS ARTICULARES: UM PANORAMA DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Antonio Walberto Oliveira Gonçalves<sup>1</sup>, Alfredo Borges de Oliveira Junior<sup>2</sup>, Linda Cecília Almeida de Barros<sup>3</sup>, Italo Kaleu Ferreira Meneses<sup>4</sup>, Kaio Ramon Moura Cardoso<sup>5</sup>, Ana Paula de Melo Lima<sup>6</sup>, Glauco Martins da Silva<sup>7</sup>, Rair Magalhães Sarah<sup>8</sup>, Ademir Pereira Sobrinho Júnior<sup>9</sup>, Sabrina Helen Caldas Moura Pessoa<sup>10</sup>, Valéria Pacheco Botelho<sup>11</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p1458-1487>

Artigo recebido em 23 de Setembro e publicado em 13 de Novembro

### RESUMO

**Introdução:** As doenças inflamatórias intestinais (DII), incluindo a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa, são condições que podem ter implicações além do trato digestivo, afetando as articulações e resultando em artrite enteropática. A interconexão entre o intestino e as articulações, anteriormente um enigma médico, está sendo progressivamente elucidada, revelando uma correlação notável entre a saúde intestinal e o envolvimento articular. Desse modo, o presente artigo possui como objetivo geral identificar, explicar e analisar os mecanismos que ligam a doença inflamatória intestinal com as artrites inflamatórias. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, com abordagem quantitativa, qualitativa, explicativa, descritiva e exploratória, que contará com o apoio da estratégia PICO, na qual a partir da população, que no caso são os pacientes com doença inflamatória intestinal e artrites inflamatórias, pode-se comparar estudos presentes na literatura. Foram realizadas buscas no *PubMed* e no Google Acadêmico. Como critérios de inclusão serão utilizadas publicações geradas entre 2010 a 2024, disponíveis na íntegra e redigitadas nos idiomas inglês e/ou português. **Resultados e discussão:** O estudo de Ashrafi M *et al.*, (2021) demonstrou que a interação entre microbiota intestinal, células Th17 e fatores genéticos como HLA-B27 e IL-23/17 desempenha um papel crucial na patogênese compartilhada entre DII e espondiloartrite, influenciando a migração de células imunes do intestino para as articulações. Esses achados são particularmente significativos, pois exploram como esses mecanismos podem interligar a inflamação intestinal à artrite, especialmente em condições como espondiloartrite, onde há uma forte associação com genes como HLA-B27 e citocinas pró-inflamatórias como IL-17 e IL-23. No que diz respeito aos fatores de risco, estudos como o de Diamanti *et al.*, (2016) e Wendling (2016) evidenciaram que o comprometimento da microbiota intestinal é frequentemente associado



a fatores de risco ambientais, causadas por fatores como dieta, exposição a agentes patogênicos e uso de medicamentos, podem desencadear respostas imunes induzidas, devido a falha da regulação do sistema imunológico e na manutenção da integridade da barreira intestinal ao acometimento intestinal, contribuindo para o desenvolvimento de inflamação crônica tanto no intestino quanto nas articulações. **Conclusão:** Descobrimos que a inflamação das DII pode levar a sintomas articulares, conhecidos como artrite periférica, que acompanham a atividade da doença. A artrite axial, que inclui espondilite e sacroileíte, parece ter um curso independente, ligado ao alelo HLA-B27. Investigações apontam para a microbiota intestinal, células Th17 e o eixo IL-23/17 como fatores chave na inflamação sistêmica e articular. A disfunção da barreira intestinal pode ser um gatilho para esses processos. A modulação da microbiota surge como uma estratégia terapêutica potencial.

**Palavras-chave:** artrites inflamatórias; doenças inflamatórias intestinais; retocolite ulcerativa; doença de crohn.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, are conditions that can have implications beyond the digestive tract, affecting the joints and resulting in enteropathic arthritis. The interconnection between the intestine and joints, previously a medical enigma, is being progressively elucidated, revealing a remarkable correlation between intestinal health and joint involvement. Thus, the present article has the general objective of identifying, explaining and analyzing the mechanisms that link inflammatory bowel disease with inflammatory arthritis. **Methodology:** This is a bibliographic review, with a quantitative, qualitative, explanatory, descriptive and exploratory approach, which will be supported by the PICO strategy, in which studies present in the literature can be compared based on the population, which in this case are patients with inflammatory bowel disease and inflammatory arthritis. Searches were performed in PubMed and Google Scholar. The inclusion criteria will be publications generated between 2010 and 2024, available in full and retyped in English and/or Portuguese. **Results and discussion:** The study by Ashrafi M et al., (2021) demonstrated that the interaction between intestinal microbiota, Th17 cells and genetic factors such as HLA-B27 and IL-23/17 plays a crucial role in the shared pathogenesis between IBD and spondyloarthritis, influencing the migration of immune cells from the intestine to the joints. These findings are particularly significant as they explore how these mechanisms may link intestinal inflammation to arthritis, especially in conditions such as spondyloarthritis, where there is a strong association with genes such as HLA-B27 and pro-inflammatory cytokines such as IL-17 and IL-23. Regarding risk factors, studies such as Diamanti et al. (2016) and Wendling (2016) have shown that impairment of the intestinal microbiota is often associated with environmental risk factors, caused by factors such as diet, exposure to pathogens and use of medications, which can trigger induced immune responses due to failure of the immune system regulation and maintenance of the integrity of the intestinal barrier to intestinal involvement, contributing to the development of chronic inflammation in both the intestine and joints. **Conclusion:** We found that IBD inflammation can lead to joint symptoms, known as peripheral arthritis, which accompany disease activity. Axial arthritis,



which includes spondylitis and sacroiliitis, appears to have an independent course, linked to the HLA-B27 allele. Research points to the intestinal microbiota, Th17 cells and the IL-23/17 axis as key factors in systemic and joint inflammation. Dysfunction of the intestinal barrier may be a trigger for these processes. Microbiota modulation emerges as a potential therapeutic strategy.

**Keywords:** inflammatory arthritis; inflammatory bowel diseases; ulcerative colitis; Crohn's disease.

**Instituição afiliada:** 1- Centro Universitário Uninovafapi, 2– Centro Universitário Uninovafapi, 3- Universidade Federal do Piauí, 4- Universidade Federal do Piauí, 5 - Universidade Anhembí Morumbi, 6 - Universidade Nilton Lins, 7 – Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos - ITPAC Cruzeiro do Sul, 8 – Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos - ITPAC Cruzeiro do Sul, 9 – Universidade Sudamericana, 10 – Centro Universitário Uninovafapi, 11 – Universidade Sudamericana

**Dados da publicação:**

**DOI:**

**Autor correspondente:** Antonio Walberto Oliveira Gonçalves - [walbertoantonio2015@gmail.com](mailto:walbertoantonio2015@gmail.com)



## 1 INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), incluindo a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa, são condições que podem ter implicações além do trato digestivo, afetando as articulações e resultando em artrite enteropática. A interconexão entre o intestino e as articulações, anteriormente um enigma médico, está sendo progressivamente elucidada, revelando uma correlação notável entre a saúde intestinal e o envolvimento articular.<sup>1</sup>

A inflamação crônica desempenha um papel central nesse processo, iniciando uma cascata de eventos imunológicos que se estendem do intestino para as articulações. Esta cascata inflamatória, impulsionada por fatores genéticos e ambientais, resulta em uma resposta imune aberrante no intestino.<sup>2</sup>

Os sintomas intestinais incluem diarreia, sangramento retal e dor abdominal, enquanto a inflamação articular pode resultar em dor, rigidez, inchaço e, em alguns casos, deformidades. Esta migração da inflamação do intestino para as articulações representa um desafio adicional para os pacientes com DII, impactando significativamente a qualidade de vida.<sup>3</sup>

Várias teorias foram propostas para explicar a associação entre DII e artrite. Uma hipótese sugere que moléculas inflamatórias produzidas no intestino, como citocinas e mediadores inflamatórios, podem entrar na corrente sanguínea e atingir as articulações, desencadeando a inflamação articular.<sup>4</sup>

Outra teoria propõe a ativação cruzada de células imunes, onde a resposta imune exacerbada no intestino se propaga para as articulações, perpetuando a inflamação.<sup>5</sup>

A compreensão da relação entre DII e artrite pode abrir novas possibilidades para o diagnóstico precoce e o tratamento mais eficaz dessa comorbidade. O reconhecimento precoce dos sintomas articulares em pacientes com DII é crucial para o manejo adequado da doença, prevenindo o envolvimento articular e preservando a qualidade de vida.<sup>2</sup>

Nesta revisão, exploraremos os mecanismos que ligam o intestino inflamado às articulações afetadas, fornecendo um roteiro para o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz da artrite enteropática. Através da compreensão desta



interconexão complexa, podemos oferecer aos pacientes com DII uma perspectiva de um futuro sem dor e disfunção articular.

## **2 METODOLOGIA**

### **2.1 Tipos de Pesquisa**

Trata-se de uma revisão bibliográfica, com abordagem quantitativa, qualitativa, explicativa, descritiva e exploratória, que contará com o apoio da estratégia PICO, na qual a partir da população, que no caso são os pacientes doença inflamatória intestinal e artrites inflamatórias, pode-se comparar estudos presentes na literatura, e a partir desses estudos, observar-se as intervenções realizadas nos pacientes e comparar seus resultados, sejam os bons, sejam os ruins, para a partir disso obter as melhores condutas e conclusões para as pacientes.

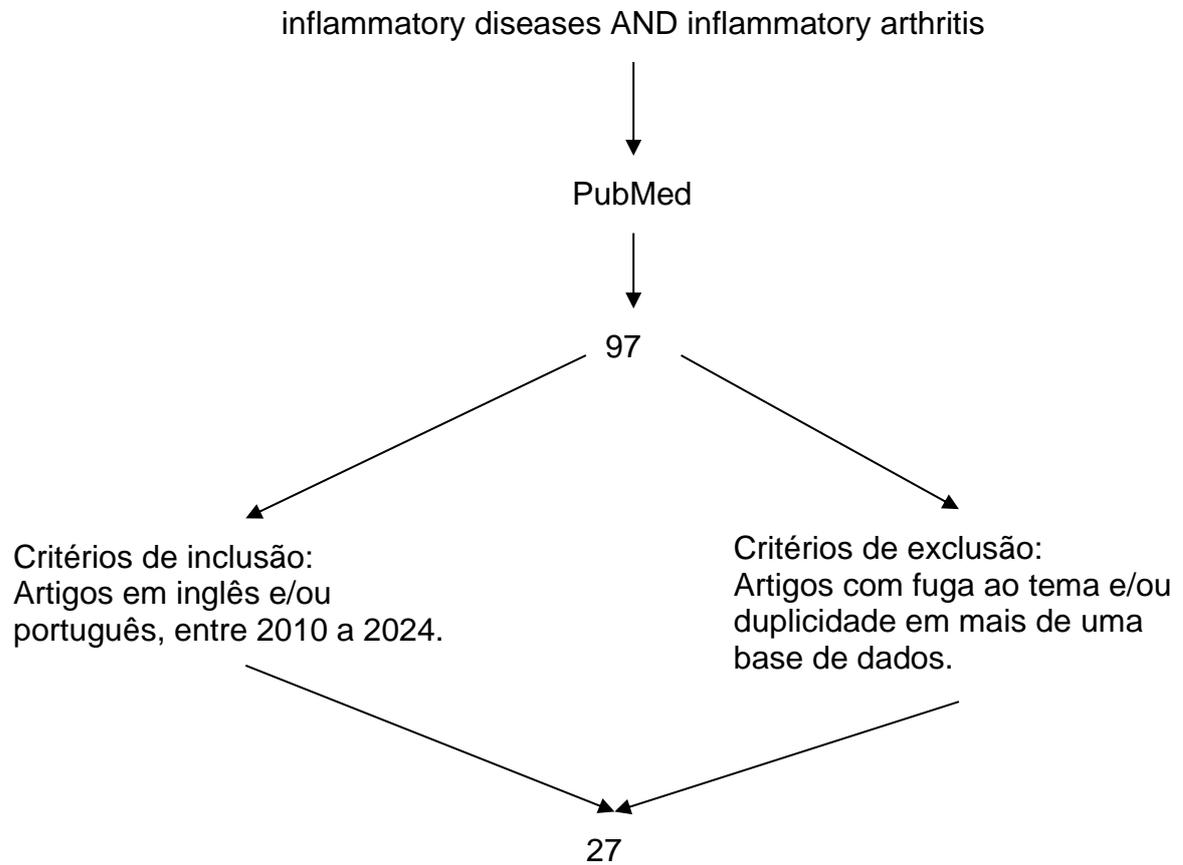
### **2.2 Coleta de Dados**

Serão realizadas buscas no *PubMed* e no Google Acadêmico, utilizando as seguintes palavras chaves: “artrites inflamatórias”, “doenças inflamatórias intestinais”, “retocolite ulcerativa” e “doença de crohn”, combinadas pelo operador booleano AND e OR, conforme indica nos fluxogramas 1 e 2.

Como critérios de inclusão serão utilizadas publicações geradas entre 2010 a 2024, disponíveis na íntegra e redigitadas nos idiomas inglês e/ou português. Como critérios de exclusão, serão excluídas publicações que não contemplem as perguntas (objetivos) da pesquisa e que apresentaram fuga à temática abordada.



Fluxograma 1 - Coleta de dados no PubMed

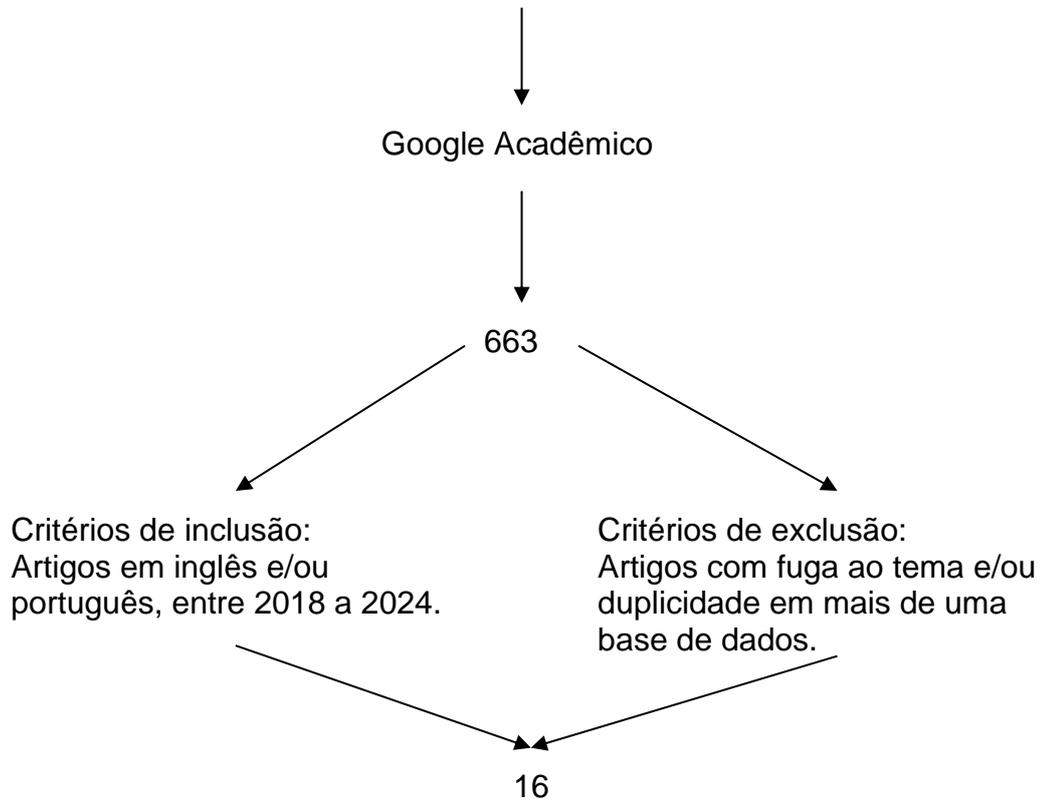


Fonte: Autoria dos pesquisadores



Fluxograma 2 - Coleta de dados no Google Acadêmico

artrites inflamatórias AND doenças inflamatórias intestinais AND retocolite ulcerativa AND doença de crohn



Fonte: Autoria dos pesquisadores



### **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 Doenças Inflamatórias Intestinais:**

##### **3.1.1 Conceito**

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma desordem crônica, de caráter inflamatório, autoimune, que evolui com períodos de remissões e exacerbações. Esse processo patológico possui peculiaridades que o distingue em duas categorias básicas: a Retocolite Ulcerativa (RCU), a Doença de Crohn (DC).<sup>6</sup>

##### **3.1.2 Epidemiologia**

A prevalência da DII rapidamente aumentou nos países industrializados na segunda metade do século XX, tendendo a se estabilizar. A incidência da DC é de 5 casos/100 mil habitantes/ano nos Estados Unidos e Europa, com uma prevalência de 50/100 mil, enquanto na RCU, esta é de 12/100 mil habitantes nos Estados Unidos.<sup>7</sup>

Nos países em desenvolvimento, nos quais o estilo de vida ocidental vem ocorrendo, tais taxas estão em ascensão e apontam para a influência ambiental na gênese da DII. As taxas de prevalência, incidência e mortalidade no Brasil ainda são desconhecidas, apesar de relatos regionais descreverem um aumento no número de casos novos de DC, se comparados ao de RCU.<sup>7</sup>

No Brasil os dados epidemiológicos sobre DII são restritos aos centros de referências, dessa forma, não determinam a real incidência e prevalência da doença a nível nacional. Estudos realizados em um Hospital no Interior de São Paulo e em Minas Gerais evidenciaram um aumento no número de casos, certificando que a DII não pode ser considerada uma doença rara em nosso país.<sup>8,9</sup>

##### **3.1.3 Fisiopatologia**

A etiologia é desconhecida, provavelmente multifatorial. Preconiza-se que indivíduos com predisposição genética ao interagirem com fatores ambientais, prováveis gatilhos da doença, desencadeiem uma resposta imunológica

descontrolada originando um processo inflamatório crônico intestinal, que estaria associada a alterações na função de barreira da mucosa.<sup>10</sup> Na progressão da doença podem surgir perfurações, obstruções e até tumores intestinais.<sup>7</sup>

Isso ocorre, porque o epitélio intestinal representa uma barreira física para a entrada de bactérias. As suas células são revestidas por receptores de membrana específicos, que são capazes de distinguir entre bactérias comensais e invasoras, orientando sua destruição e mantendo a homeostasia do sistema imune intestinal. Em 1972, Shorter *et al.*, propôs que na DC, ocorreria primariamente um defeito nessa barreira, alterando sua permeabilidade com um aumento da passagem de antígenos, o que resultaria em uma resposta imune exacerbada e em inflamação<sup>10,11</sup>.

Porém, para o desenvolvimento da doença observa-se que não basta apenas a alteração da barreira da mucosa intestinal, são importantes também os fatores genéticos, incluindo a história familiar, socioambientais, microbiológicos e imunológicos. Estes fatores também estariam envolvidos como fatores de risco, de início e de manutenção da doença<sup>10</sup>.

### **3.1.4 Quadro Clínico**

#### **3.1.4.1 Sintomas**

A DII é uma doença crônica intermitente. Durante as recidivas a severidade dos sintomas varia de leve a severa, e durante as remissões muitos deles podem desaparecer ou diminuir. Em geral, os sintomas dependem do segmento do trato intestinal envolvido<sup>15</sup>.

Nesse contexto, os sintomas gerais podem ser febre, perda de apetite, perda de peso, fadiga, suores noturnos, retardo de crescimento, amenorreia primária.

Já os sintomas relacionados ao trato gastrointestinal, incluem diarreia, dor abdominal, constipação, dor ou sangramento retal à defecação, urgência para defecar, tenesmo, câimbras e dores abdominais, pode haver náuseas e vômitos, embora mais na DC que na RU e como manifestações extra-intestinais pode-se citar algumas condições músculo-esqueléticas como a artropatia periférica ou axial); condições cutâneas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso); afecções oculares (esclerite, episclerite, uveíte); condições hepatobiliares (Colangite, Hepatite Crônica, Colelitíase).

### 3.1.5 Complicações

#### 3.1.5.1 Complicações Intestinais

O envolvimento gastrointestinal proximal pode ser uma complicação ou uma diferente apresentação da doença. Aparece com mais frequência em crianças e adultos de certos grupos étnicos como os afroamericanos e os etíopes. Logo, em crianças, a Endoscopia Digestiva Alta está indicada como avaliação precoce de rotina<sup>15</sup>.

Nesse contexto, dentre as complicações, encontra-se hemorragia, abscessos intra-abdominais na DC, estenose e obstrução, fístulas e patologia perianal, megacólon tóxico e neoplasia.

#### 3.1.5.2 Complicações Extra-Intestinais

As complicações extra-intestinais devem ser diferenciadas das manifestações extra-intestinais e podem estar relacionadas com a doença ou com os medicamentos usados para a DII. São exemplos de complicações:

- Artropatias droga-induzidas (corticoides, biológicos);
- Complicações oculares (glaucoma ou cataratas induzidas pelos corticoides);
- Complicações hepatobiliares (cálculos biliares, fígado gorduroso);
- Complicações renais (nefrite túbulo-intersticial pelos medicamentos);
- Anemia (ferropênica ou por deficiência de vitamina B12, citopenia induzida pela tiopurina);
- Complicações ósseas (osteoporose e fraturas);
- Tromboembolismo venoso; e transtornos do humor e ansiedade<sup>15</sup>.

Afetam até 25% dos pacientes com DII, embora 15–20% apresentem artralguas, enquanto os restantes têm patologia inflamatória franca em outros órgãos e sistemas. Algumas complicações podem preceder o diagnóstico da DII, e outras podem ter uma evolução independente da DII (inclusive a colectomia na RCU não afeta a evolução da espondilite anquilosante ou da colangite esclerosante primária

— no entanto, para muitos sujeitos a atividade artrálgica é paralela à atividade da doença intestinal)<sup>15</sup>.

### 3.1.2 Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU)

Clinicamente, DC e RCU compartilham sintomas, como diarreia, hematoquezia e dor abdominal, apesar de a localização e a profundidade da inflamação, assim como a prevalência de complicações, diferirem<sup>7</sup>. O processo inflamatório na DC é tipicamente descontínuo, transmural, envolvendo todas as camadas do intestino, e pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, da boca ao ânus. Ao contrário, o processo inflamatório da RCU é contínuo, porém limitado à mucosa e submucosa superficial, afetando tipicamente apenas o cólon e o reto<sup>13</sup>.

Além disso, pacientes com DII têm um maior risco de desenvolver câncer colorretal (CCR), com uma probabilidade acumulada de 18% na RCU e 8% na DC após 30 anos de doença<sup>14</sup>.

**Tabela 1** - Características para diferenciar RU da DC<sup>15</sup>

	<b>Características típicas da RCU</b>	<b>Características típicas da DC</b>
<b>Clínica</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diarreia frequente de pequeno volume com urgência</li><li>- Predominantemente diarreia sanguinolenta</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diarreia acompanhada de dor abdominal e desnutrição</li><li>- Tumoração abdominal</li><li>- Lesões perianais</li></ul>
<b>Endoscópico e radiológico</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Inflamação colônica superficial difusa</li><li>- Envolvimento do reto, que pode ser em placas</li><li>- Erosões pouco profundas e úlceras</li><li>- Sangramento espontâneo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lesões assimétricas transmuralis descontínuas</li><li>- Envolve principalmente íleo e lado direito do cólon</li><li>- Aspecto empedrado</li><li>- Úlcera longitudinal</li><li>- Fissuras profundas</li></ul>
<b>Histopatológico</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Inflamação difusa na mucosa ou submucosa</li><li>- Distorção da arquitetura das criptas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Inflamação granulomatosa</li><li>- Fissuras ou úlceras aftoides observáveis, muitas vezes inflamação</li></ul>



		transmural
<b>Marcadores sorológicos</b>	-Anticorpos citoplásmicos antineutrófilos	-Anti-Saccharomyces cerevisiae e outros anticorpos contra antígenos microbianos

### 3.1.2.1 Diagnóstico

O diagnóstico da DII requer exame físico completo e análise da anamnese do paciente. Existem diferentes exames, como exames de sangue, de fezes, endoscopia, biópsias e estudos imagiológicos que ajudam a excluir outras causas e confirmar o diagnóstico<sup>15</sup>.

O diagnóstico preciso depende do conjunto da história clínica, dos achados de exame físico, endoscópico, radiológico e histológico, assim como dos exames laboratoriais. O resultado desta investigação permite distinguir a doença de Crohn de colite ulcerativa; entretanto, em aproximadamente 10% dos pacientes, pelo menos inicialmente, isto não é possível<sup>16</sup>.

Marcadores sorológicos que incluem anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos estão presentes em aproximadamente 70% dos portadores de colite ulcerativa e anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae em 50% dos portadores de doença de Crohn<sup>17,18</sup>. Estes marcadores podem auxiliar no diagnóstico daqueles doentes para os quais os critérios habituais não foram suficientes.

### 3.1.2.2 Tratamento

O objetivo do tratamento é induzir e manter a remissão. E o tratamento deve ser individualizado para atender as particularidades de cada paciente, bem como o curso clínico<sup>19</sup>.

A principal meta do tratamento é a cicatrização da mucosa, conhecido também como cura da mucosa, já que está associado a remissão clínica sustentada, redução da taxa de hospitalização e a ressecção cirúrgica. Os benefícios da utilização precoce de imunomoduladores em DII foram demonstrados em ensaios pediátricos para os pacientes com doença de Crohn. Em um grupo de crianças foi prescrito 6-mercaptopurina associada a corticóide e o outro grupo apenas corticóide.



A presença do imunomodulador reduziu o tempo de corticóide e maior benéficos na remissão da doença<sup>20</sup>.

Para induzir a remissão a droga de escolha, geralmente é o corticóide, porém tem sido cada vez mais questionado o seu uso. Na DC uma nova tendência é a prescrição de nutrição enteral exclusiva, caracterizada por fórmula nutricional, com a exclusão de dieta normal, durante um período de até 8 semanas, mas necessita de maior evidências, resultados foram divergentes em alguns estudos<sup>6</sup>.

Para manter a doença em remissão geralmente são utilizados os aminosalicilatos e os imunomoduladores. Outros aspectos fazem parte também do tratamento, como curva de crescimento, saúde óssea, reposição de vitamina D20, saúde mental<sup>22</sup>, imunizações com vacinas inativada, aconselhamento sobre saúde reprodutiva.

O tratamento cirúrgico é reservado para as complicações da DC, ou quando sintomas graves persistem, mesmo após tratamento intensivo com drogas antiinflamatórias ou imunossupressoras<sup>23</sup>.

## 3.2 Doenças Reumatológicas

### 3.2.1 Conceito

A artrite reumatoide (AR), segundo Brenol *et al.* (2007), é uma doença crônica, autoimune sistêmica e inflamatória, caracterizada por sinovite crônica, com ênfase nas articulações periféricas de mãos e punhos, de forma simétrica e erosiva, sendo que a maioria dos pacientes apresenta fator reumatoide positivo. As mulheres são mais acometidas do que os homens e sua prevalência é estimada em 0,5 a 1,0% em adultos<sup>27</sup>. As manifestações clínicas podem desencadear o aparecimento de incapacidades funcionais e deformidades relevantes. O aumento da proteína C reativa, febre baixa, fadiga e anemia são algumas das manifestações sistêmicas presentes. Doenças como a osteoartrite (OA), artrite reumatoide (AR) e síndrome da fibromialgia (SFM) são doenças comuns na clínica reumatológica.

### 3.2.2 Epidemiologia

Nos países ditos desenvolvidos, verifica-se o aumento e a prevalência das doenças crônicas não transmissíveis, sendo as doenças musculoesqueléticas as mais recorrentes, essas doenças são reconhecidamente a causa principal de dor e incapacidade física. A alta prevalência de doenças reumáticas na população adulta apresenta importantes causas de morbidade em países desenvolvidos, estima-se que 10% da população sofre com algum tipo de doença reumática<sup>28</sup>. O aumento da prevalência das doenças reumáticas a nível mundial levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar a década de 2000-2010 como a “Década do Osso e da Articulação”.

O crescimento do número de doenças reumáticas na sociedade tem se dado por essas doenças terem suas causas muito presentes na sociedade atual. Entre essas causas há a influência genética, na qual pessoas que têm a doença podem passá-la aos seus descendentes, o que implica nos casos de doença reumática em crianças<sup>29</sup>; há o envelhecimento da população atrelado às alterações no padrão epidemiológico, à estrutura e comportamentos sociais e familiares, implicando nos casos de doenças reumáticas em idosos, podendo provocar incapacidade funcional em decorrência da restrição, ou maior complexidade, de habilidades físicas e mentais necessárias para as atividades básicas diárias<sup>30</sup>; e há o movimento ou esforço repetitivo de atividades praticadas por pessoas jovens e adultas, que pode levar ao desgaste das articulações, originando os casos de doenças reumáticas nas pessoas dessa faixa etária<sup>31</sup>.

### 3.2.3 Fisiopatologia

A osteoartrite é uma doença crônica, inflamatória e degenerativa, que se caracteriza pelo desgaste ou perda da cartilagem articular. É uma condição clínica incapacitante caso não seja tratada adequadamente. Manifesta-se por artralgia, restrição dos movimentos, rigidez articular e em quadros mais graves há presença de deformidades<sup>32</sup>.

A SFM é uma síndrome reumática de causa desconhecida, predominante no sexo feminino. Apresenta uma clínica complexa que se manifesta através de diversos sintomas, sendo o principal a dor musculoesquelética crônica e difusa.

Associado à dor, o paciente fibromiálgico geralmente desenvolve distúrbios de sono, ansiedade, depressão, fadiga e rigidez matinal. Esse conjunto de alterações afeta a qualidade de vida, ao passo que causam limitações e/ou dificuldades no desempenho de simples atividades rotineiras<sup>33</sup>.

A AR é uma doença complexa, inflamatória e sistêmica. Afeta principalmente as articulações, gerando um dano estrutural e uma inflamação articular, o que causa de maneira progressiva restrições funcionais. Relatos indicam que pacientes com AR se aposentam 20 anos antes do esperado para sua idade e que possuem elevados prejuízos na qualidade de vida, fato que reflete negativamente na economia do país, devido a perda de indivíduos relativamente jovens no mercado de trabalho<sup>34</sup>.

### **3.2.4 Tratamento**

É consenso entre os médicos que quanto antes o tratamento para doença reumática se inicia, maiores são as chances do paciente apresentar uma remissão dos sintomas. Caso o paciente demore a procurar ajuda e não siga os procedimentos indicados pelos especialistas, aumenta o risco do quadro evoluir para uma lesão permanente da articulação e para deformidades articulares. Em casos assim, o paciente sofre com incapacidades físicas para realizar tarefas simples e atividades de lazer<sup>35</sup>.

### **3.3 DII e a relação com manifestações articulares**

Os sintomas articulares constituem a manifestação extra-intestinal mais comum em pacientes com doença de Crohn e com retocolite ulcerativa. Reconhecida como artrite colítica, e mais recentemente, artrite enteropática, está classificada como uma das doenças do grupo das espondiloartropatias. Reconhecidamente, há dois padrões de acometimento articular<sup>24</sup>:

- 1) periférico, habitualmente, associado aos períodos de atividade da doença intestinal e sem associação com o antígeno HLA B27;
- 2) axial, caracterizado por espondilite e sacroiliíte, com curso clínico e radiográfico independente da doença intestinal e associado ao HLA B27.

Parece claro que a artrite periférica e o acometimento axial em pacientes com DC e RCU são formas clínicas distintas. Enquanto o envolvimento axial pode preceder o início da doença intestinal em anos, isso é raro na forma de artrite periférica. O curso da espondilopatia não está relacionado à atividade da doença intestinal, enquanto episódios de artrite periférica refletem períodos de atividade inflamatória da doença intestinal<sup>25,26</sup>.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A interpretação geral dos resultados desta revisão evidencia a correlação entre as doenças inflamatórias intestinais com as artrites, corroborando com outras evidências presentes na literatura.

Tabela 1 - Caracterização dos estudos

Autor(es) e ano	Tipo de estudo	Intervenção/ex posição	Principais resultados	Banco de dados
Amarnanl, A. <i>et al.</i> , (2022)	Revisão Sistemática	Análise comparativa do fenótipo, a gravidade ou o curso da doença de IMIDs entre pacientes com ou sem DII concomitante	As evidências apoiam que doenças inflamatórias intestinais (DII) estão associadas a um fenótipo mais brando e um melhor prognóstico em doenças inflamatórias imunomediadas (IMIDs) concomitantes	MEDLINE
Diamanti, A. P.(2016)	Revisão Sistemática	Influência da microbiota intestinal com a evolução clínica da artrite inflamatória crônica e suas implicações terapêuticas	O comprometimento da microbiota intestinal devido a fatores de risco ambientais afeta um papel crucial no desenvolvimento e na progressão da espondiloartrite e artrite reumatoide	PUBMED



Ono, K. <i>et al.</i> (2022)	Estudo de Coorte Retrospectivo	Comparação das características clínicas de pacientes com espondiloartrite (EpA) com doença inflamatória intestinal (DII) em comparação com aqueles sem DII	Pacientes com espondiloartrite (EpA) e doença inflamatória intestinal (DII) apresentam diagnóstico mais tardio (5,1 vs. 2,9 anos) em comparação com aqueles sem DII	PUBMED
Maller, J. F. <i>et al.</i> , (2021)	Estudo de Coorte Retrospectivo	Caracterização de pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJs) com diagnóstico de DII e identificação de potenciais fatores de risco contribuintes	A maioria dos pacientes responde bem ao tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$ , indicando um subgrupo de AIJs com características específicas e resposta terapêutica específica	PUBMED
Fakih, O. <i>et al.</i> , (2022)	Estudo de Coorte Retrospectivo	Análise das taxas de mortalidade de espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (APs), doença de Crohn (DC) e colite ulcerosa (CU) entre 2001 e 2015	Entre 2001 e 2015, houve variação nas taxas de mortalidade padronizadas por idade das diferentes patologias	PUBMED



Sanz, J. S. <i>et al.</i> , (2018)	Revisão Sistemática	Definição de critérios de triagem clínica para espondiloartrite (EpA) em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e vice-versa	Muitos pacientes com DII apresentam manifestações musculoesqueléticas não avaliadas pelos reumatologistas, manifestando-se de forma insidiosa	PUBMED
Verma, A. <i>et al.</i> (2019)	Estudo de Coorte Retrospectivo	Análises computacionais para identificar genes diferencialmente expressos (DEGs) associados à artrite ligada a doenças inflamatórias intestinais (DII)	DEGs comuns identificados foram SAMD9L, INHBA, TMEM45A e TMTC1, com potencial como biomarcadores e alvos terapêuticos	MEDLINE
Ashrafi, M. (2021)	Estudo de Coorte Retrospectivo	Elucidar o caminho para o mecanismo relacionado principalmente ao sistema imunológico, desde a doença intestinal até desencadear a artrite na genética	A interação entre microbiota intestinal, células Th17 e fatores genéticos como HLA-B27 e IL-23/17 desempenha um papel crucial na patogênese compartilhada entre DII e SpA, influenciando a migração de células imunes do intestino para as articulações	PUBMED



Wendling, D. (2016)	Revisão Sistemática	Compreender e gerenciar o envolvimento intestinal na patogênese das artrites	Na espondiloartrite, o intestino atua como uma interface crítica entre os gatilhos ambientais e as respostas imunes, desempenhando um papel fundamental nos processos inflamatórios mediados pela via IL-23/Th17	LILACS
---------------------	---------------------	--	--	--------

Fontes: Autores, 2024.

O estudo de Ashrafi M *et al.*, (2021) demonstrou que a interação entre microbiota intestinal, células Th17 e fatores genéticos como HLA-B27 e IL-23/17 desempenha um papel crucial na patogênese compartilhada entre DII e espondiloartrite (SpA), influenciando a migração de células imunes do intestino para as articulações.<sup>36</sup>

Essa descoberta é alinhada com os achados de Wendling (2016) no qual aponta em pacientes com espondiloartrite, que o intestino atua como uma interface crítica entre os gatilhos ambientais e as respostas imunes, assim desempenhando um papel fundamental nos processos inflamatórios mediados pela via IL-23/Th17.<sup>44</sup>

Esses achados são particularmente significativos, pois exploraram como esses mecanismos podem interligar a inflamação intestinal à artrite, especialmente em condições como espondiloartrite, onde há uma forte associação com genes como HLA-B27 e citocinas pró-inflamatórias como IL-17 e IL-23. A presença de DII em pacientes com artrite reumatoide também sugere uma interação complexa entre os sistemas imunológicos e gastrointestinais, influenciando o curso clínico e a resposta ao tratamento.<sup>44</sup>

No que diz respeito aos fatores de risco, estudos como o de Diamanti *et al.*, (2016) e Wendling (2016) evidenciaram que o comprometimento da microbiota intestinal é frequentemente associado a fatores de risco ambientais, causadas por fatores como dieta, exposição a agentes patogênicos e uso de medicamentos, podem desencadear respostas imunes induzidas, devido a falha da regulação do sistema imunológico e na manutenção da integridade da barreira intestinal ao

acometimento intestinal, contribuindo para o desenvolvimento de inflamação crônica tanto no intestino quanto nas articulações.<sup>37,44</sup>

Além disso, a revisão sistemática de Sanz, *et al.*, (2018) buscou aprimorar a compreensão das interações entre doenças inflamatórias intestinais (DII) e artrites, especialmente espondiloartrite (EpA), através da apresentação e abordagem clínica dos mesmos. Sugerindo que a abordagem clínica de pacientes com DII e manifestações musculoesqueléticas de origem reumatológica seja desafio significativo na prática médica, ocorrendo pelo fato de que essas manifestações freqüentemente surgem de maneira insidiosa, tornando sua identificação precoce uma prática deficiente<sup>41</sup>.

Além disso, Ono *et al.*, (2022) reportou em seu estudo de coorte retrospectivo programado insights cruciais sobre as características clínicas de pacientes com espondiloartrite (EpA) associada à doença inflamatória intestinal (DII), revelando que pacientes com EpA e DII enfrentam um diagnóstico mais tardio em comparação com aqueles sem DII (5,1 vs. 2,9 anos) ressaltando em concordância com o estudo de Sanz *et al.*, (2018) um desafio significativo na detecção precoce e no manejo integrado dessas condições complexas. Sublinhando a importante necessidade de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo reumatologistas e gastroenterologistas para o desenvolvimento de critérios de triagem clínica específicos para identificar espondiloartrites (EpA) em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e vice-versa<sup>38,41</sup>.

Além disso, Ono *et al.*, (2022) reportou em seu estudo de coorte retrospectivo programado insights cruciais sobre as características clínicas de pacientes com espondiloartrite (EpA) associada à doença inflamatória intestinal (DII), revelando que pacientes com EpA e DII enfrentam um diagnóstico mais tardio em comparação com aqueles sem DII (5,1 vs. 2,9 anos) ressaltando em concordância com o estudo de Sanz *et al.*, (2018) um desafio significativo na detecção precoce e no manejo integrado dessas condições complexas<sup>38,41</sup>.

Esta observação evidencia a necessidade urgente de melhorar os protocolos de triagem clínica e sensibilização dos profissionais de saúde para sintomas musculoesqueléticos em pacientes com DII, que podem indicar a presença concomitante de EpA. Além disso, evidencia a importância de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo reumatologistas e gastroenterologistas, para facilitar um diagnóstico precoce e um tratamento adequado.

Estratégias aprimoradas de educação médica contínua e o desenvolvimento de diretrizes claras para a avaliação sistemática de sintomas musculoesqueléticos em pacientes com DII são essenciais para mitigar o impacto negativo do diagnóstico tardio na progressão da doença e na qualidade de vida dos pacientes. Pesquisas futuras devem explorar ainda mais os mecanismos subjacentes e as melhores práticas clínicas para melhorar o manejo integrado dessas condições inter-relacionadas

Em consonância com o fora discutido previamente Os benefícios da implementação de novos métodos diagnósticos laboratoriais para o melhor manejo dessas afecções também foram destacados por Verma *et al.*, (2019) que enfatizaram através de uma análise computacional inovadora na identificação de genes diferencialmente expressos (DEGs) associados à artrite ligada a doenças inflamatórias intestinais (DII)<sup>42</sup>.

A identificação de DEGs comuns, como SAMD9L, INHBA, TMEM45A e TMTC1, destaca seu potencial como biomarcadores e alvos terapêuticos na abordagem dessas condições complexas. Essas descobertas são particularmente relevantes, pois oferecem insights sobre os mecanismos moleculares subjacentes à interação entre DII e artrites, fornecendo bases para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas personalizadas. A identificação e validação desses biomarcadores podem não apenas melhorar o diagnóstico precoce, mas também direcionar instruções terapêuticas mais específicas e específicas para os pacientes afetados.

Além disso, estes resultados sublinham a importância da integração de abordagens computacionais avançadas com pesquisa translacional e clínica para avançar nosso entendimento e manejo das artrites associadas a DII, contribuindo assim para uma medicina de precisão mais refinada e personalizada.

A abrangente análise realizada por Fakhri *et al.*, (2022) oferece através de dados epidemiológicos as taxas de mortalidade padronizadas por idade entre diferentes patologias, Os resultados destacam uma variação significativa nessas taxas ao longo dos anos estudados, A variação nas taxas de mortalidade observada não reflete apenas mudanças nas estratégias de tratamento e manejo clínico ao longo do tempo, mas também pode estar associada a melhorias na conscientização, diagnóstico precoce e intervenções terapêuticas avançadas. Especificamente, condições como EA e APs, que possuem semelhanças patogênicas com DII,



demonstram a necessidade contínua de abordagens integradas que considerem não apenas o controle da inflamação, mas também a gestão dos fatores de risco cardiovascular e outras comorbidades associadas<sup>40</sup>.

Além disso, o estudo ressalta a importância de monitorar de perto as tendências de mortalidade nessas populações para informar políticas de saúde pública e estratégias de cuidado mais eficazes.

Uma revisão sistemática conduzida por Amarnani *et al.*, (2022) comparou de forma abrangente os fenótipos, a gravidade e curso das doenças inflamatórias imunomediadas (IMIDs) em pacientes com e sem doença inflamatória intestinal (DII) concomitante. Revelando consistentemente que a presença de DII está associada a um fenótipo mais brando e a um prognóstico clínico melhorado nos IMIDs estudados. Essa observação sugere que a interação entre o sistema intestinal e as manifestações extra-intestinais dos IMIDs pode moderar a gravidade da doença. Especificamente, pacientes com DII podem experimentar uma resposta imunológica modificada que influencia positivamente o curso dos IMIDs, possivelmente mitigando uma inflamação sistêmica e seus efeitos adversos sobre órgãos e sistemas além do trato gastrointestinal. reforçam a importância de considerar a presença de DII ao avaliar e gerenciar pacientes com IMIDs, destacando a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas que levem em contato com essa interação complexa<sup>36</sup>.

Finalmente, o estudo realizado por Maller *et al.*, (2021) fornece uma caracterização detalhada dos pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJs) que apresentam diagnóstico concomitante de doença inflamatória intestinal (DII), além de identificar potenciais fatores de risco de contaminação. Um achado significativo da pesquisa é a observação de que a maioria dos pacientes responde de forma positiva ao tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$ . Esta resposta terapêutica robusta sugere a existência de um subgrupo específico de AIJs com características específicas e uma sensibilidade particular a essa classe de medicamentos. A identificação desse subgrupo especializado é crucial não apenas para a compreensão da fisiopatologia compartilhada entre AIJs e DII, mas também para a personalização do manejo clínico, como já afirmado anteriormente. A eficácia dos inibidores do TNF- $\alpha$  pode ser atribuída à modulação de vias inflamatórias comuns entre as duas condições, destacando a importância de abordagens terapêuticas direcionadas que consideram essa interação complexa<sup>39</sup>.

No entanto, é fundamental considerar que a heterogeneidade dos estudos incluídos na revisão pode introduzir variações nos resultados e limitações importantes na generalização dos achados. Investigações futuras devem continuar a explorar os mecanismos subjacentes a essas interações complexas entre DII e IMIDs para melhor informar abordagens terapêuticas e estratégias de cuidado integradas, visando melhorar ainda mais os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados. Estudos prospectivos adicionais são necessários para validar e ampliar esses achados, além de explorar ainda mais os mecanismos subjacentes à resposta terapêutica diferencial entre os subgrupos de pacientes com AIJs e DII. Essas investigações futuras são fundamentais para avançar nosso entendimento e abordagem integrada dessas condições complexas e inter-relacionadas<sup>39</sup>.

As evidências incluídas na revisão apresentam algumas limitações importantes. Primeiramente, muitos dos estudos analisados são revisões narrativas e estudos observacionais, que, apesar de fornecerem insights valiosos, possuem limitações inerentes em termos de controle de variáveis e estabelecimento de causalidade. Além disso, a heterogeneidade dos métodos utilizados nos estudos, como variações nas interações complexas entre DII e IMIDs e suas abordagens terapêuticas e estratégias de cuidado integradas, pode dificultar a comparação direta dos resultados. Alguns estudos também não especificaram claramente os critérios de inclusão e exclusão, o que pode introduzir vieses de seleção.

Em relação aos processos empregados na revisão, algumas limitações devem ser consideradas. A busca foi realizada em bases de dados específicas (MEDLINE, LILACS e PUBMED), o que pode ter excluído estudos relevantes publicados em outras fontes. Além disso, a seleção e análise dos estudos foram feitas manualmente pelos revisores, o que, apesar de garantir uma avaliação cuidadosa, pode introduzir subjetividades e vieses humanos. A ausência de ferramentas de automação pode ter limitado a eficiência na triagem de um grande volume de publicações. Além disso, a resolução de discordâncias entre revisores por meio de consenso pode não ter sido completamente imparcial. Essas limitações metodológicas devem ser levadas em consideração ao interpretar os resultados e conclusões desta revisão.

## 6 CONCLUSÃO

Este estudo aborda a conexão entre doenças inflamatórias intestinais (DII), como Doença de Crohn e Colite Ulcerativa, e artrite enteropática. Descobrimos que a inflamação das DII pode levar a sintomas articulares, conhecidos como artrite periférica, que acompanham a atividade da doença. A artrite axial, que inclui espondilite e sacroileíte, parece ter um curso independente, ligado ao alelo HLA-B27.

Investigações apontam para a microbiota intestinal, células Th17 e o eixo IL-23/17 como fatores chave na inflamação sistêmica e articular. A disfunção da barreira intestinal pode ser um gatilho para esses processos. A modulação da microbiota surge como uma estratégia terapêutica potencial.

O diagnóstico tardio e o manejo inadequado das manifestações artríticas em pacientes com DII são desafios atuais. Uma abordagem multidisciplinar é essencial para um tratamento eficaz. A identificação de biomarcadores e alvos terapêuticos, como genes diferencialmente expressos, é fundamental para avançar no diagnóstico e tratamento.

Estudos indicam a necessidade de considerar DII em pacientes com artrite reumatoide e juvenil, com alguns respondendo bem a inibidores do TNF- $\alpha$ . Isso sugere um fenótipo específico sensível a esses medicamentos.

Concluimos que, apesar dos desafios, os avanços na compreensão das DII e artrite enteropática prometem um futuro de diagnóstico precoce, manejo integrado e terapias personalizadas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.



## REFERÊNCIAS

- 1- Rogler, G. *et al.* Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. **Gastroenterology**. 2021, Oct;161(4):1118-1132. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34358489; PMCID: PMC8564770. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34358489/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.
- 2- Greuter, T.; Vavricka, S. R. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**. 2019, Apr;13(4):307-317. doi: 10.1080/17474124.2019.1574569. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30791773. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791773/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.
- 3- Antonelli, E. *et al.* Manifestações dermatológicas em doenças inflamatórias intestinais. **J Clin Med**. 19 de janeiro de 2021;10(2):364. doi: 10.3390/jcm10020364. Número de identificação pessoal: 33477990; Código de Processo Penal (PMCID): PMC7835974. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33477990/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.
- 4- Barkhodari, A. *et al.* Inflammatory Bowel Disease: Focus on Enteropathic Arthritis and Therapy. **Rheumatol Immunol Res**. 2022 Jul 6;3(2):69-76. doi: 10.2478/rir-2022-0012. PMID: 36465324; PMCID: PMC9524814. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36465324/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.
- 5- Fu, Y. *et al.* Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Dermatol**. 2018 Dec 1;154(12):1417-1423. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3631. PMID: 30422277; PMCID: PMC6583370. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422277/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.
- 6-Rufo, P. A. *et al.* Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. 2012 Jul;55(1):93-108. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825959b8. PMID: 22516861; PMCID: PMC3895471. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516861/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.
- 7-Zaltman, C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil?. **Cadernos de Saúde Pública** [online]. 2007, v. 23, n. 5, pp. 992-993. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000500001>. Acesso em: 17 de Jun. de 2024.
- 8-Gaburri, P. D. *et al.* Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn: estudo de 60 casos. **Arq Gastroenterol** 1998;35:240-6. Disponível em:<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-229376>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.
- 9-Souza, M. H. L. P. *et al.* Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. **Arq Gastroenterol** [Internet]. 2002,



Apr;39(2):98–105. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032002000200006>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

10- Maranhão, D. D. A. *et al.* Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. **JBM**, 2015; 103( No 1): 9- 15. Disponível em:<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-756137>. Acesso em; 10 de Jul. de 2024.

11- Corridoni, D. *et al.* Inflammatory bowel disease. **Immunol Lett.** 2014 Oct;161(2):231-5. doi: 10.1016/j.imlet.2014.04.004. PMID: 24938525; PMCID: PMC4401421. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24938525/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

12- Kim, D. H.; Cheon, J. H. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. **Immune Netw.** 2017 Feb;17(1):25-40. doi: 10.4110/in.2017.17.1.25. PMID: 28261018; PMCID: PMC5334120. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28261018/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

13- Bilski, J. *et al.* Role of Obesity, Mesenteric Adipose Tissue, and Adipokines in Inflammatory Bowel Diseases. **Biomolecules.** 2019 Nov 26;9(12):780. doi: 10.3390/biom9120780. PMID: 31779136; PMCID: PMC6995528. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779136/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

14- Pochard, C. *et al.* The multiple faces of inflammatory enteric glial cells: is Crohn's disease a gliopathy? **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** 2018 Jul 1;315(1):G1-G11. doi: 10.1152/ajpgi.00016.2018. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29517926. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517926/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

15- World Gastroenterology Organization. **WGO Practice Guideline - Inflammatory Bowel Disease (IBD).** 2015. Disponível em:<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatorybowel-disease-portuguese-2015.pdf>. Acesso em 18 de Jun. de 2024.

16- Podolsky, D. K. Inflammatory bowel disease. **N Engl J Med** 2002; 347(6):417-29. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167685/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

17- Rigaud, D. *et al.* Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in treatment of active Crohn's disease: elemental versus polymeric diet. **Gut.** 1991 Dec;32(12):1492-7. doi: 10.1136/gut.32.12.1492. PMID: 1773955; PMCID: PMC1379249. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1773955/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

18- Saxon, A. *et al.* A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. **J Allergy Clin Immunol.** 1990 Aug;86(2):202-10. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80067-3. PMID: 2200820. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2200820/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.



19 - Rabizadeh, S.; Dubinsky, M. Update in pediatric inflammatory bowel disease. **Rheum Dis Clin North Am.** 2013 Nov;39(4):789-99. doi: 10.1016/j.rdc.2013.03.010. PMID: 24182855; PMCID: PMC3817417. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24182855/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

20- Markowitz, J. *et al.* A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. **Gastroenterology.** 2000 Oct;119(4):895-902. doi: 10.1053/gast.2000.18144. PMID: 11040176. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11040176/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

21-Targan, S. R. The utility of ANCA and ASCA in inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis.** 1999 Feb;5(1):61-3; discussion 66-7. doi: 10.1097/00054725-199902000-00008. PMID: 10028450. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10028450/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

22-Biondo-Simões, M. L. P. *et al.* Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão. **Rev bras Coloproct,** 2003;23(3):172-182. Disponível em:[https://sbcp.org.br/revista/nbr233/P172\\_182.htm](https://sbcp.org.br/revista/nbr233/P172_182.htm). Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

23-Lanna, C. C. D. Manifestações articulares em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. **Revista Brasileira De Reumatologia,** 46, 2006, 45–51. Disponível em:<https://doi.org/10.1590/S0482-50042006000700008>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

24-Gravallese, E. M.; Kantrowitz, F. G. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. **Am J Gastroenterol.** 1988 Jul;83(7):703-9. PMID: 3289378. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3289378/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

25- Holden, W.; Orchard, T.; Wordsworth, P. Enteropathic arthritis. **Rheum Dis Clin North Am.** 2003 Aug;29(3):513-30, viii. doi: 10.1016/s0889-857x(03)00043-7. PMID: 12951865. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12951865/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

26- Fernandes, E. D. A. *et al.* Ultrassonografia na artrite reumatóide: aplicabilidade e perspectivas: [revisão]. **Revista Brasileira de Reumatologia,** São Paulo, v. 48, n. 1, p. 25-30, 2008. Disponível em:<https://www.semanticscholar.org/paper/Ultra-sonografia-na-artrite-reumat%C3%B3ide%3A-e-Fernandes-Junior/35c62467a5282bb90fe6a817b65ecc5c420c05ba>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.

27- Laires, P.; Gouveia, M.; Branco, J. **O impacto económico das doenças reumáticas.** In.: Monjardino, T.; Lucas, R.; Barros, H. Dez anos de observatório nacional das doenças reumáticas: 2003-2013 – Observação e investigação. Lisboa: Observatório Nacional das Doenças Reumáticas, cap. 5, p. 112-144, 2013. Disponível em:<https://www.scielo.br/j/ramb/a/b3xV5vcv9t3zNg664RwJKCj/>. Acesso em: 10 de Jul. de 2024.



- 28- Fonseca, M. B. *et al.* Sinais e sintomas de doenças reumáticas como primeira manifestação do câncer pediátrico: implicações diagnósticas e prognósticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 57(4), 2017, 330–337. doi:10.1016/j.rbre.2017.01.007
- 29- Francisco, P. M. *et al.* Incapacidade funcional para atividades instrumentais na vida diária em idosos com doenças reumáticas. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 5, p. 591-600, set./out. 2018. DOI: 10.1590/1981-22562018021.180089. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/6r7GBTByN3hwNWwXpcQN4Sr/>. Acesso em: 11 de Jul. de 2024.
- 30 - Rodrigues, A. P. *et al.* Qualidade de vida em pacientes portadores de doenças reumáticas. **Rev. Bras. Edu. Saúde**, Pombal, v. 9, n. 1, p. 6-13, jan./mar. 2019. Disponível em: <https://gvaa.com.br/revista/index.php/REBES/article/view/6331>. Acesso em: 11 de Jul. de 2024.
- 31 - Santos, J. P. M. *et al.* Análise da funcionalidade de idosos com osteoartrite. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 2, n. 22, p.161-168, maio 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/fp/a/BPDYYVKWfJJgh8ZWZGYpW5D/#ModalHowcite>. Acesso em: 11 de Jul de 2024.
- 32- Martins, M. R. I. *et al.* Uso de questionários para avaliar a multidimensionalidade e a qualidade de vida do fibromiálgico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 1, p.21-26, fev. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/tVdcyK8xPFkK8wVT5vRwvrN/>. Acesso em: 11 jul. 2024.
- 33- Corbacho, M. I.; Dapuetto, J. J. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Montevideu, p.31-43, 05 jan. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/T6vnWWWZMd8nXBTSkswYhXP/>. Acesso em: 11 jul. 2024.
- 34 - Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Cartilha de orientação para artrite reumatóide**. São. Paulo, Comissão de Artrite Reumatoide, 2011. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/cartilhas/>. Acesso em: 11 de jul. de 2024.
- 35- Amarnani, A. *et al.* Reflecting on the immunopathology of arthritis associated with inflammatory bowel disease: what do we know and what should we know? **Clin Rheumatol**. 2022 Aug;41(8):2581-2588. doi: 10.1007/s10067-022-06201-3. PMID: 35543893. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35543893/>. Acesso em: 11 de jul. de 2024.
- 36- Diamanti, A. P. *et al.* Microbiota and chronic inflammatory arthritis: an interwoven link. **J Transl Med**. 2016 Aug 4;14(1):233. doi: 10.1186/s12967-016-0989-3. PMID: 27492386; PMCID: PMC4973033. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27492386/>. Acesso em: 11 de jul. de 2024.
- 37- Ono, K. *et al.* Clinical characteristics of patients with spondyloarthritis and inflammatory bowel disease versus inflammatory bowel disease-related arthritis.



**Rheumatol Int.** 2022 Oct;42(10):1751-1766. doi: 10.1007/s00296-022-05117-0. PMID: 35532790. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35532790/>. Acesso em: 11 de jul. de 2024.

38- Maller, J. *et al.* Inflammatory Bowel Disease in Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. **J Rheumatol.** 2021 Apr;48(4):567-574. doi: 10.3899/jrheum.200230. PMID: 32541073; PMCID: PMC7736056. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32541073/>. Acesso em: 11 de jul. de 2024.

39- Fakhri, O. *et al.* World mortality of ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and inflammatory bowel disease in 2015 and its evolution from 2001 to 2015. **Joint Bone Spine.** 2022 Nov;89(6):105452. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105452. PMID: 35940547. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35940547/>. Acesso em: 11 de jul de 2024.

40- Sanz, J. S. *et al.* Grupo de Trabajo del proyecto PIIASER. Screening of Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthritis for Referring Patients Between Rheumatology and Gastroenterology. **Gastroenterol Hepatol.** 2018 Jan;41(1):54-62. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.03.012. PMID: 28882616. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28882616/>. Acesso em: 11 de jul. de 2024.

41- Verma, A. *et al.* Association of Inflammatory Bowel Disease with Arthritis: Evidence from In Silico Gene Expression Patterns and Network Topological Analysis. **Interdiscip Sci.** 2019 Sep;11(3):387-396. doi: 10.1007/s12539-017-0272-1. PMID: 29147967. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29147967/>. Acesso em: 11 de jul. de 2024.

42- Ashrafi, M. *et al.* The arthritis connection to inflammatory bowel disease (IBD): why has it taken so long to understand it? **RMD Open.** 2021 Apr;7(1):e001558. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001558. PMID: 33863841; PMCID: PMC8055104. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33863841/>. Acesso em: 11 de jul. de 2024.

43- Wendling, D. The gut in spondyloarthritis. **Joint Bone Spine.** 2016 Jul;83(4):401-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.02.017. PMID: 27149918. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149918/>. Acesso em: 11 de jul. de 2024.