



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

THIAGO ALMEIDA HURTADO
PAULO VICTOR ALVES MACHADO OSÓRIO

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL E SUA ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA DE BASE OU AO SEU TRATAMENTO**



2021

THIAGO ALMEIDA HURTADO

PAULO VICTOR ALVES MACHADO OSÓRIO

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL E SUA ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA DE BASE OU AO SEU TRATAMENTO**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Carmen Déa Ribeiro de Paula

BRASÍLIA

2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaríamos de agradecer a nossa orientadora, Dra. Carmen Dea Ribeiro de Paula, pelos ensinamentos, paciência, disponibilidade e auxílio com a escrita, execução e adaptações necessárias ao longo do projeto.

Além disso, gostaríamos de agradecer ao Dr. Ricardo Jacarandá de Faria, pela disponibilidade, interesse e auxílio com o nosso projeto. Sem sua colaboração, a realização do estudo não seria possível.

Por fim, deixamos nossos agradecimentos aos médicos residentes de Dermatologia e Clínica Médica do Hospital Universitário de Brasília, pelo auxílio com a seleção de pacientes para o estudo e por se prestarem a examinar os pacientes selecionados.

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII's) são uma das principais causas de diarreia crônica, apresentando como principais entidades a Doença de Crohn e a Retocolite. Em relação às manifestações cutâneas, essas podem ser classificadas em quatro categorias: específica, reativa, associada e medicamentosa. O presente estudo teve como objetivo a identificação das alterações dermatológicas em pacientes com doença inflamatória intestinal acompanhados no ambulatório de gastroenterologia do Hospital Universitário de Brasília - HUB por meio de um estudo transversal do tipo série de casos. Foi realizado um estudo transversal do tipo série de casos. Os pacientes que concordaram em participar do estudo foram avaliados por médico dermatologista para detecção de lesões dermatológicas. Foi preenchida uma ficha com dados sobre o estado clínico do paciente, os fármacos utilizados para o controle da doença e as manifestações dermatológicas atuais, sendo classificadas como possivelmente relacionadas, sabidamente relacionadas ou não relacionadas à doença de base ou ao seu tratamento. Vinte e seis dos 100 pacientes avaliados apresentavam queixas dermatológicas. Desses, 04 apresentaram manifestações sabidamente relacionadas, 09 apresentaram manifestações possivelmente relacionadas e 10 apresentaram manifestações não relacionadas. Com isso, foi possível observar que lesões dermatológicas são um achado frequente nesses pacientes, apresentando prejuízos reais à qualidade de vida e por vezes prejudicando o tratamento da doença de base, sendo seu reconhecimento e tratamento específico de extrema importância para a prática médica. Devido a isso, torna-se necessário estabelecer rotinas de avaliação dermatológica em pacientes portadores de DII's, com ou sem o uso de imunobiológicos e a necessidade de considerar outras opções terapêuticas quando as manifestações cutâneas das drogas forem muito intensas. Ademais, seria interessante um trabalho integrado entre as especialidades de gastrologia e dermatologia, visando identificação de complicações dermatológicas relacionadas a medicamentos ou tratamento e consequente necessidade de ajuste terapêutico visando a melhora do paciente.

Palavras-chave: doenças inflamatórias intestinais; dermatopatias; medicina preventiva.

LISTAS DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS, SÍMBOLOS E ABREVIÇÕES

Quadro 1 - Diagnóstico dos pacientes através dos achados dermatológicos conforme doença de base e tratamento (sabidamente relacionado, possivelmente relacionado e outras manifestações)página 19

Quadro 2 - Características dos pacientes com manifestações sabidamente relacionadas à DII ou a seu tratamento página 20

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes nas características sexo, idade, diagnóstico gastroenterológico, presença de sintomas da doença inflamatória, alterações dermatológicas observadas, medicações sistêmicas em uso para controle da doença (n=26) página 20

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	9
3	MÉTODO	9
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	11
	REFERÊNCIAS	12
	APÊNDICES	13
	ANEXOS	14

1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII's) são uma das principais causas de diarreia crônica, sendo caracterizadas por uma inflamação de causa desconhecida, apresentando como principais entidades a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa. Recentemente, vêm sendo observada uma tendência mundial para o aumento da sua incidência, tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento (alguns autores atribuem isso ao estilo de vida ocidental atrelado ao fator ambiental da gênese dessas doenças) (TORRES, 2013).

A Doença de Crohn (DC) é descrita como uma doença granulomatosa que pode atingir qualquer parte do trato gastrointestinal, sendo o íleo terminal e o cólon as áreas mais frequentemente acometidas. Suas principais manifestações clínicas envolvem crises recorrentes de diarreia, febre, fortes dores abdominais e emagrecimento (ZATERKA, 2016).

Já a Retocolite Ulcerativa (RU) se apresenta como uma inflamação restrita ao cólon e reto. Clinicamente, apresenta-se com episódios de diarreia sanguinolenta recorrente, seguidos de tenesmo e intensas cólicas abdominais. Ao contrário da Doença de Crohn, a mucosa pode se encontrar acometida continuamente e a inflamação é limitada à mucosa e à lâmina própria (CAMBUI, NATALI, 2015).

Em relação às manifestações cutâneas, essas podem ser classificadas em quatro categorias: específica (apresentam-se com os mesmos achados histopatológicos quando comparadas a doença intestinal subjacente), reativa (apresenta o mesmo mecanismo patogênico, porém com histopatologia distinta), associada (não manifestam associação fisiopatológica, sendo apenas frequentemente observadas nesses pacientes) e medicamentosa (GREUTER, NAVARANI; 2017)

As principais manifestações cutâneas reativas são o Pioderma Gangrenoso (PG) e a Síndrome de Sweet (SW). O PG é uma manifestação severa e debilitante, sendo mais frequentemente encontrada em pacientes com RU. Manifesta-se clinicamente através de pápulas ou pústulas eritematosas, as quais evoluem para úlceras rapidamente, e pode estar associado a sintomas sistêmicos, como febre, artralgia e mialgia. Já a síndrome de Sweet é um acometimento raro, porém presente nesses pacientes. Suas lesões típicas consistem em exantemas pápulo-descamativos ou nódulos que se localizam em braços, tronco, mãos ou face, geralmente se associando a sintomas sistêmicos como artrite, febre e conjuntivite (GREUTER, NAVARANI; 2017).

As DII's são consideradas um dos grandes problemas da população moderna, pois tendem a ser progressivas, gerando repercussões importantes na qualidade de vida dos seus portadores, acarretando alterações nos âmbitos social, psicológico e profissional (PONTES et al., 2010)

No que se refere aos custos para o sistema de saúde, por serem doenças crônicas, acarretam um impacto financeiro significativo para a sociedade. Esse se dá tanto na forma direta, através dos gastos para o sistema de saúde, quanto indiretos, relacionados a redução da produtividade no trabalho e redução da qualidade de vida desses pacientes (GEDIIB; 2019)

O conhecimento das manifestações cutâneas associadas as DII's por parte da comunidade médica pode levar ao reconhecimento precoce das patologias e a instituição de uma terapêutica adequada de forma precoce, evitando desconfortos para o paciente e possíveis complicações dessas patologias.

Atualmente, há uma escassez de estudos no Distrito Federal registrando as alterações dermatológicas associadas as DII's mais prevalentes da região, assim como acerca do impacto da qualidade de vida dessas no paciente.

Como objetivo geral, temos a identificação das alterações dermatológicas em pacientes com doença inflamatória intestinal acompanhados no ambulatório de gastroenterologia do Hospital Universitário de Brasília -HUB

Por fim, nossos objetivos específicos são correlacionar as alterações dermatológicas com as duas principais DII's e classificá-los como específicos da doença, relacionados a elas ou secundários ao tratamento da doença de base.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As doenças inflamatórias intestinais (DII's) incluem doenças crônicas como a Doença de Crohn e Retocolite ulcerativa, com etiologia multifatorial, caracterizadas por períodos de exacerbação e remissão.

A diarreia ainda é uma das manifestações patológicas mais prevalentes em todo o mundo, podendo ser definida pelo aumento no número de evacuações (mais de três vezes ao dia) e redução da consistência das fezes, sendo classificada como crônica (quando dura mais de 30 dias), aguda (quando dura até 15 dias) ou persistente (quando dura até 15 dias). É um sinal presente em inúmeras doenças que envolvem direta ou indiretamente o trato gastrointestinal, sendo a segunda principal causa de morte em crianças menores que 05 anos (ZATERKA, 2016) (TROEGER et.al, 2018).

As doenças inflamatórias intestinais (DII's) são uma das principais causas de diarreia crônica, sendo caracterizadas por uma inflamação de causa desconhecida, apresentando como principais entidades a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa. Afligem igualmente homens e mulheres, apresentando um pico de incidência bimodal: o primeiro entre 15 e 30 anos e o segundo a partir dos 60 aos 80 anos. Recentemente, vêm sendo observada uma tendência mundial para o aumento da sua incidência, tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento (alguns autores atribuem isso ao estilo de vida ocidental atrelado ao fator ambiental da gênese dessas doenças) (TORRES, 2013).

A Doença de Crohn (DC) é descrita como uma doença granulomatosa que pode atingir qualquer parte do trato gastrointestinal, sendo o íleo terminal e o cólon as áreas mais frequentemente acometidas. Suas principais manifestações clínicas envolvem crises recorrentes de diarreia, febre, fortes dores abdominais e emagrecimento (ZATERKA, 2016).

Quanto à patologia da DC, inicialmente há uma forte hipertrofia de mucosa e submucosa, com surgimento de pequenas áreas de ulceração hemorrágica, as quais podem sofrer fissuras com o passar do tempo; na fase crônica, a inflamação passa a ter um padrão em “pedra de calçamento”. Apesar disso, a doença não acomete a mucosa continuamente, e áreas saudáveis do intestino podem estar presentes entre os segmentos comprometidos. Além disso, a inflamação é transmural e penetra todas as quatro túnicas da parede do órgão (CAMBUI, NATALI, 2015)

Já a Retocolite Ulcerativa (RU) se apresenta como uma inflamação restrita ao colo e o reto. Clinicamente, apresenta-se com episódios de diarreia sanguinolenta recorrente, seguidos de tenesmo e intensas cólicas abdominais. Ao contrário da Doença de Crohn, a mucosa pode se encontrar acometida continuamente e a inflamação é limitada à mucosa e à lâmina própria (CAMBUI, NATALI, 2015).

Devido ao caráter de inflamatório das DII's, sintomas extra intestinais podem estar presentes devido a extensão do mesmo processo inflamatório para outros órgãos. Sua incidência varia de 24 a

65% na população adulta, a depender da literatura consultada, e a identificação desses sintomas é importante, pois podem preceder ou indicar o desenvolvimento de uma DII subjacente. (KIM; CHEON, 2020) (MOTA, 2007).

A manifestação extra intestinal inflamatória mais frequente é a artrite, que geralmente é poliarticular e assimétrica, sendo mais frequente em pacientes com DC. A artralgia é um sintoma comum, representando uma das principais queixas desses pacientes durante o tratamento e levando a um prejuízo considerável na qualidade de vida desses. (KIM; CHEON, 2020).

Em relação às manifestações cutâneas, essas podem ser classificadas em quatro categorias: específica (apresentam-se com os mesmos achados histopatológicos quando comparadas a doença intestinal subjacente), reativa (apresenta o mesmo mecanismo patogênico, porém com histopatologia distinta), associada (não manifestam associação fisiopatológica, sendo apenas frequentemente observadas nesses pacientes) e medicamentosa (GREUTER, NAVARANI; 2017)

Alguns autores não consideram as manifestações cutâneas específicas como sintomas extra intestinais, e sim como uma extensão da própria doença. Essas incluem: abscessos, fístulas fissuras e úlceras periorais ou perianais e metástases da DC (HARBORD et.al; 2016) (GREUTER, NAVARANI; 2017).

As principais manifestações cutâneas reativas são o Pioderma Gangrenoso (PG) e a Síndrome de Sweet (SW). O PG é uma manifestação severa e debilitante, sendo mais frequentemente encontrada em pacientes com RU. Manifesta-se clinicamente através de pápulas ou pústulas eritematosas, as quais evoluem para úlceras rapidamente, e pode estar associado a sintomas sistêmicos, como febre, artralgia e mialgia. Cerca de 50% dos pacientes com PG apresentam uma doença subjacente, como diabetes, artrite reumatóide e hepatite granulomatosa (HABIB et.al; 2020) (GREUTER, NAVARANI; 2017).

Já a SW é uma manifestação rara nesses pacientes, o que leva a escassez de dados epidemiológicos. Entretanto, as DIÍ's são consideradas a terceira doença mais comumente associada a SW (perdendo apenas para neoplasias e infecções). Suas lesões típicas consistem em exantemas pápulo-descamativos ou nódulos que se localizam em braços, tronco, mãos ou face, geralmente se associando a sintomas sistêmicas como artrite, febre e conjuntivite (GREUTER, NAVARANI; 2017).

Por fim, a síndrome SAPHO é uma manifestação reativa rara, caracterizada pela combinação de sinovite, acne, pustulose, osteíte e hiperostose. É mais frequentemente encontrada em pacientes jovens com Doença de Crohn, que podem apresentar convulsões e redução da mobilidade devido ao acometimento ósseo. As lesões dermatológicas são caracterizadas pelo achado histológico de pseudoabscesso neutrofilico (Keyal et.al; 2018)

No que se refere a dermatopatias associadas às DIÍ's, a principal é o Eritema Nodoso (EN), condição dermatológica mais frequentemente identificada em pacientes com DIÍ's, chegando a uma

incidência de 15% na DC e 10% na RU. Caracteriza-se por nódulos subcutâneos eritematosos ou violáceos, entre 1 a 5 cm de diâmetro, geralmente distribuídos simetricamente nas superfícies extensoras dos membros inferiores. Na maioria dos casos, são lesões auto-limitadas e que regredem com o tratamento da DII (GREUTER, NAVARANI; 2017).

Por fim, as dermatoses associadas ao tratamento estão associadas ao tratamento imunobiológico (infliximab, adalimumab, certolizumab), podendo ser encontradas em até 10% dos pacientes submetidos a esse tratamento, principalmente em mulheres e naqueles que apresentam alguma dermatopatia inflamatória (como dermatite atópica e psoríase) como comorbidade. Seu quadro clínico característico se dá pelo aparecimento de erupções de padrão eczematoso ou psoriforme após início do tratamento e desaparecimento dessas com a retirada do medicamento (GREUTER, NAVARANI; 2017)

Pacientes com doença inflamatória intestinal tem uma chance aumentada para dermatoses inflamatórias, como Psoríase, rosácea e dermatite atópica (Kim, et al, 2016.)

Outras manifestações extra intestinais podem ser encontradas no sistema cardiovascular, no trato hepatobiliar e nos olhos, incluindo: blefarite, episclerite, uveíte, pericardite, arritmias, tromboembolismo (arterial e venoso), hepatite (autoimune ou granulomatosa), pancreatite e colangite esclerosante primária (KIM; CHEON, 2020).

Inexiste um único método considerado padrão para o diagnóstico das DII's, sendo esse baseado no quadro clínico, laboratorial e na combinação de dados endoscópicos, histológicos e de imagem. Os exames laboratoriais inespecíficos são importantes para o diagnóstico diferencial, como a síndrome do intestino irritável, colite actínica, colagenoses e linfoma intestinal. Devem ser incluídos: hemograma (o qual pode constar com anemia de doença crônica, ferropriva ou por carência de B12), provas de atividade inflamatória, testes microbiológicos e sorologia para HIV (ZATERKA; 2016).

A colonoscopia com biópsias seriadas é um ótimo método de avaliação da gravidade e extensão da RCU e da DC. No entanto, para a DC, devido ao acometimento irregular do trato gastrointestinal, podem ser necessários exames de imagem específicos, como cápsula endoscópica, enterotomografia ou enterorressonância (GOMOLLÓN et.al, 2017).

No que se refere ao tratamento, esse é extremamente complexo, sendo principalmente clínico. Os principais fármacos utilizados são os aminossalicilatos, corticosteróides, antibióticos e imunossupressores, os quais são capazes de resolver episódios agudos, entretanto são incapazes de evitar recidivas da doença. Além disso, cerca de 60 a 70% dos indivíduos necessitarão de cirurgia devido a complicações da doença (GONÇALVES et.al, 2008) (CAMBUI, NATALI, 2015)

O tratamento cirúrgico é necessário apenas para tratar obstruções, complicações (hemorragia, perfuração de alça, fístulas), neoplasia subjacente e doença refratária ao tratamento. Devido ao

caráter recidivante da doença, geralmente se retira apenas o segmento acometido, mas essa decisão cabe ao cirurgião. Deve-se ter em mente que grandes ressecções levam a problemas nutricionais, devido ao risco de desenvolvimento de síndrome má absorção (COLOMBO et.al, 2018) (ZATERKA, 2016).

Uma das deficiências nutricionais nos pacientes com má absorção intestinal é a deficiência de zinco, que irá cursar com um quadro dermatológico de máculas e placas de dermatite eczematosa seca, descamativa, de coloração vermelho-brilhante e com bordas bem demarcadas, que evoluem para lesões vesicobolhosas, pustulosas, erosivas e crostosas. Esse quadro se inicia em regiões periorais e anogenitais, se estendendo para couro cabeludo, mãos, pés, superfícies flexoras e tronco. (FITZPATRICK,2015 p. 397)

Hipoalbuminemia e deficiência de ferro podem ser identificados em quadros de DII graves. Deficiência de Vitamina B12 e ácido fólico podem também estar presentes, porém são mais frequentes na DC quando essa atinge o intestino delgado. (Clínica médica HCFMUSP, 2016 p.187 Vol.4)

O quadro de Deficiência de Vitamina B12 é dermatologicamente caracterizado por hiperpigmentação simétrica de extremidades, principalmente nas flexuras. Linhas pigmentadas nas unhas também podem ocorrer, assim como aumento do volume da língua.

A deficiência de Vitamina A e Vitamina K está frequentemente associada a doenças que cursam com diarreia crônica. Dermatologicamente a deficiência de Vit. A se apresenta como pele seca, enrugada e descamativa. Desenvolve-se intensa hiperqueratose folicular, que se expressa por pápulas filiformes (frinoderma), pequenas pápulas cônicas até pápulas maiores com centros queratóticos. A localização dessas pápulas é predominantemente em torno de cotovelos e joelhos, podendo estar também em face anterolaterais, face extensora de braços e pernas, ombros, abdome e nádegas. O tratamento é baseado na reposição por via oral ou intramuscular de Vitamina A na dose de 5.000 a 25.000 UI. Já a deficiência de Vitamina K se expressa por fenômenos hemorrágicos, uma vez que essa vitamina participa das cascatas de coagulação. Portanto, dermatologicamente é caracterizada por lesões purpúricas. O tratamento é feito com reposição de Vitamina K em doses de 5 a 10 mg por dia. (Manual de Dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti, 2014 p. 449-451)

Outra grande causa de diarreia crônica é a doença Celíaca, uma doença induzida pelo consumo de proteínas presentes no trigo, centeio e cevada, que afeta primariamente o trato gastrintestinal em indivíduos geneticamente suscetíveis, levando a uma lesão característica, porém não específica da mucosa do intestino delgado, que resulta na má absorção de nutrientes pelo segmento envolvido, melhorando com a retirada do glúten na dieta. O diagnóstico da doença celíaca requer tanto o exame sorológico (antiendomísio IgA ou antitransaminase IgA) quanto a documentação da lesão intestinal por exame anatomopatológico, que irá demonstrar atrofia das vilosidades, hiperplasia de criptas,

aumento dos linfócitos intraepiteliais. O quadro clínico varia de pacientes oligossintomáticos/assintomáticos até as manifestações clássicas como déficit de crescimento, desnutrição e diarreia crônica. Já o tratamento é baseado na retirada definitiva do trigo, cevada e centeio da alimentação. (Clínica médica HCFMUSP, 2016 p.157-159 Vol.4)

Dermatologicamente, a doença celíaca tem algumas manifestações. A mais comum delas é a dermatite herpetiforme (DH). A DH apresenta um polimorfismo importante, sendo as apresentações mais comuns de eritema, placas urticariformes, pápulas, vesículas agrupadas, bolhas muito pruriginosas, que evoluem para escoriações, erosões e hiperpigmentação. A distribuição das lesões é simétrica e sua localização é na superfície extensora de membros superiores e inferiores, ombros, joelhos, couro cabeludo e nádegas. Outras manifestações dermatológicas menos comuns são: psoríase, alopecia areata, urticária crônica, angioedema hereditário, vasculite cutânea e dermatite atópica. (Caproni et. al, 2012).

As DII's são consideradas um dos grandes problemas da população moderna, pois tendem a ser progressivas, gerando repercussões importantes na qualidade de vida dos seus portadores, acarretando alterações nos âmbitos social, psicológico e profissional (PONTES et al., 2010)

Além disso, as DII's apresentam-se como fator de risco para o desenvolvimento de câncer intestinal. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer, 40.990 casos são esperados para o ano de 2020, e 18.867 óbitos foram registrados por essa neoplasia em 2017 (CAMPOS et al, 2013).

Os dados epidemiológicos mais recentes indicam que há um aumento na incidência dessas doenças no Brasil, que varia entre 1,86 a 3,09 por 100.000 habitantes/ano. Foi verificado um aumento na de 14,9% na incidência dessas patologias no período entre 1988 e 2012, e, além disso, os registros relacionados para DII mais que triplicaram de 2008 para 2017 (GEDIIB; 2019).

No que se refere aos custos para o sistema de saúde, por serem doenças crônicas, acarretam impacto financeiro significativo para a sociedade. Esse se dá tanto na forma direta, através dos gastos para o sistema de saúde, quanto indiretos, relacionados a redução da produtividade no trabalho e redução da qualidade de vida desses pacientes (GEDIIB; 2019)

Um estudo brasileiro demonstrou que 15.277 pessoas solicitaram afastamento do trabalho por razão relacionada a atividade da doença entre 2010 e 2014. Esses correspondiam a 0,01% dos pacientes com DII na época, contudo, foram responsáveis por cerca de 1% do total de todos os gastos com auxílio-doença por qualquer causa no país (aproximadamente 98 milhões de dólares). Além disso, frequentemente causam incapacidade permanente, contribuindo para a aposentadoria precoce no país, levando a perda de capacidade produtiva no país e ao aumento dos custos indiretos da doença (FRÓES et.al, 2018)

Os pacientes com DII têm função diminuída da barreira intestinal, assim, síndromes de má-absorção podem estar associadas a estas doenças, com conseqüente deficiência nutricional que, além de agravar o quadro clínico do paciente, podem se manifestar como dermatoses (principalmente relacionadas ao déficit de zinco, vitamina A e K) (Manual de Dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti, 2014 p. 449-451)

Da mesma forma, as drogas empregadas no tratamento das DII têm inúmeros efeitos adversos cutâneos e sistêmicos. As manifestações cutâneas podem ser encontradas em até 10% dos pacientes e podem se manifestar como reações de hipersensibilidade, erupção lupus-like e psoríase-like, e são relatados desenvolvimento de lesões malignas (GREUTER, NAVARANI; 2017)

Apesar da relevância do tema, há uma escassez de estudos no Distrito Federal registrando as alterações dermatológicas associadas às DII's mais prevalentes da região, assim como acerca do impacto da qualidade de vida dessas no paciente.

Devido à relevância econômica, social e médica do tema, torna-se necessária a realização de pesquisas que visam elucidar tais aspectos na população local, visto que as manifestações dermatológicas levam a um aumento da morbimortalidade da doença e podem ser fruto de complicações subjacentes às DII's, auxiliando em seu diagnóstico. A partir de nosso estudo, visamos conscientizar os profissionais de saúde acerca do tema para esse tema e registrar as principais alterações dermatológicas em pacientes com DII's.

3 MÉTODO

Foi realizado um estudo transversal do tipo série de casos com pacientes portadores de doença inflamatória intestinal em acompanhamento ambulatorial no HUB. Foram avaliados 100 pacientes, de um total de 200 que fazem acompanhamento no ambulatório de gastroenterologia do HUB. O critério de seleção dos pacientes se deu pela ordem de chegada ao ambulatório. Os critérios de inclusão foram todos os pacientes adultos (maiores de 18 anos), em acompanhamento ambulatorial e que aceitarem assinar o TCLE (**Anexo B**). Foram excluídos os pacientes menores de 18 anos e que optarem por não assinar o TCLE.

O paciente que concordou em participar do estudo foi avaliado por médico dermatologista para detecção de lesões dermatológicas.

Os pesquisadores, alunos da graduação de Medicina, preencheram ficha, especialmente elaborada para o estudo (**Anexo A**), com informações clínicas sobre a doença inflamatória intestinal, medicações em uso e dados laboratoriais, a partir dos dados contidos em prontuário. Foi realizada uma correlação entre o estado clínico do paciente, os fármacos utilizados para o controle da doença e as manifestações dermatológicas atuais.

Os dados foram coletados entre março e maio de 2021 e armazenados em banco de dados do programa *Microsoft Excel*. Os resultados foram avaliados de forma descritiva e apresentados na forma de quadros e tabelas, através de números absolutos e percentuais.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido a pandemia do novo coronavírus, a etapa de coleta de dados da pesquisa foi prejudicada, visto que o Hospital Universitário de Brasília (HuB) interrompeu o andamento das pesquisas acadêmicas durante o período de exacerbação da pandemia. Conseqüentemente, foram realizados ajustes no cronograma do estudo, sendo realizada a coleta de dados entre o período de março a maio de 2021, após aceite do comitê de ética.

Com isso, foi possível selecionar apenas 100 dos 200 pacientes que realizam acompanhamento no ambulatório de DII, dos quais 26 apresentaram queixas dermatológicas, sendo encaminhados para avaliação com médico dermatologista. Dos 26 pacientes, 73% eram do sexo feminino e 27% do masculino. Constituíam 57,7% os portadores de doença de Crohn e 42,3% apresentavam o diagnóstico de Retocolite Ulcerativa. A média de idade foi de 43 anos.

Dos pacientes examinados, 46,2% encontravam-se sem sintomas relacionados à DII no momento da consulta, enquanto 53,9% apresentavam algum sintoma. Verificamos que os principais medicamentos utilizados em monoterapia para o controle das DII foram: Mesalazina (n=8), Infliximabe (n=6). O esquema mais utilizado para terapia combinada foi Mesalazina + Azatioprina (n=2). Apenas um paciente não estava em uso de imunossupressor no momento da consulta, devido ao histórico de reação adversa ao medicamento. Os demais dados coletados podem ser consultados na **Tabela 1**.

Após a consulta, os diagnósticos dermatológicos dos pacientes foram agrupados em 04 categorias: sabidamente relacionados à doença de base, possivelmente associados à doença de base, sabidamente relacionados ao uso de imunobiológicos e possivelmente relacionados ao uso de imunobiológicos (**Quadro 1**)

Foram agrupadas como sabidamente relacionadas à doença aquelas manifestações cuja associação e mecanismo fisiopatológico já estão bem estabelecidas na literatura (como pioderma gangrenoso e eritema nodoso) e possivelmente relacionadas, ou seja, sem registro na literatura, mas com possível associação (outras doenças auto-imunes, manifestações infecciosas). Dois pacientes não tiveram o diagnóstico fechado, pois não retornaram com o resultado da biópsia.

Também foram encontradas outras manifestações dermatológicas, como eflúveo telógeno, dermatite de contato, leucodermia solar, tricotitomania e foliculite. Tais achados provavelmente não estão relacionados à doença de base ou ao tratamento, não sendo possível avaliar mais a fundo alguma correlação devido ao baixo número de pacientes.

Os diagnósticos mais frequentemente encontrados foram: pioderma gangrenoso (n=2), eczema de contato (n=2), herpes simples recorrente (n=2) e pruridermia (n=2). Um paciente apresentou o diagnóstico de urticariavasculite pós introdução do anti-TNF e acrodermatite enteropática-*like* concomitantemente.

O prurido foi um dos sintomas mais frequentemente relatado (n=7), e possivelmente está associado à doença de base. Isso se deve a alterações na barreira da pele, oriundas do processo inflamatório sistêmico subjacente, podendo levar à xerostomia e predispor ao prurido, principalmente em períodos de exacerbação da doença (IWAMOTO, et.al). Quatro dos sete pacientes apresentavam queixas simultâneas de xerodermia e prurido.

O reconhecimento do prurido é importante, visto que é um sintoma com impacto significativo na qualidade de vida do paciente e pode refletir a atividade da doença (pois sua intensidade é diretamente proporcional à inflamação). Além disso, costuma ser uma queixa de difícil abordagem, visto que é resistente ao tratamento convencional devido a seu processo fisiopatológico distinto (IWAMOTO, et.al; 2020).

O uso de imunobiológicos é de extrema importância no tratamento das DII's, pois acarretam melhora sintomática significativa na maioria dos pacientes. Todavia, devido ao seu longo período de uso, podem acarretar reações dermatológicas adversas. Estudos indicam que cerca de 25% dos pacientes em uso de terapias com anti-TNF apresentam alguma complicação dermatológica (MOCCI, et.al; 2013).

A maioria das complicações dermatológicas possivelmente relacionadas ao uso de imunossupressores eram de etiologia infecciosa (herpes simples recorrente e escabiose). Tal achado possivelmente é explicado pelo efeito imunomodulador desses fármacos, visto que já está bem estabelecido na literatura que pacientes em uso desses agentes apresentam um risco aumentado para infecções (MOCCI, et.al; 2013).

Um achado comum em tais pacientes é a infecção por Herpes Vírus, visto que o TNF é uma das principais moléculas envolvidas na supressão da replicação e disseminação desse agente. Estima-se que cerca de 1 a 5% dos pacientes apresentem quadros herpéticos decorrentes do uso desses fármacos. Outro quadro relativamente comum, apesar de não termos registrado nenhum caso durante nossa coleta, é a reativação do vírus varicela zoster (Herpes zoster), principalmente quando o tratamento é feito com Infliximabe e Adalimumabe (MOCCI, et.al; 2013). Em nosso estudo, um dos pacientes com reativação do Herpes Vírus fazia uso de Adalimumabe há 11 anos, enquanto o outro utilizava terapia combinada de Mesalazina + Infliximabe há 04 anos.

Um caso de melanoma *in situ* foi diagnosticado durante a coleta de dados, e o paciente em questão faz uso de Mesalazina e Adalimumabe. Entretanto, a literatura ainda não apresenta dados claros acerca da correlação entre o uso de medicamentos anti-TNF e a incidência de cânceres de pele (MOCCI, et.al; 2013).

Um estudo de Coorte contendo 108,579 pacientes com diagnóstico de DII indicou que a doença de base por si só está associada a um risco mais elevado de melanoma (RR = 1,29), e que o

tratamento com imunossupressores pode aumentar essa ameaça (OR = 1,88), por isso, sendo recomendada uma rotina de rastreio para essa patologia, através de exames dermatológico anuais após o início da terapia (LONG, et.al; 2012).

Um dos pacientes avaliados apresentou como manifestação infecciosa o quadro de hanseníase. Um estudo de coorte, contendo 405 pacientes, concluiu que pacientes em uso de imunossupressão apresentam maior risco de desenvolver a doença, portanto, sendo prudente averiguar um histórico de contato familiar e social com contactantes, além de sugerir o desenvolvimento de estudos para empregar estratégias de tratamento profilático para pacientes de alto risco (CESETTI; 2020)

Ademais, o mesmo paciente apresentou uma exacerbação do quadro de hanseníase, a reação hansênica tipo 2 (ou eritema nodoso hansênico). Tal complicação consiste em uma reação inflamatória aguda e sistêmica, com formação de imunocomplexos que circulam pelo sangue periférico, tipicamente em pacientes multibacilares, estando relacionada a um pior prognóstico (Virmond et.al; 2013).

Um estudo com 28 pacientes portadores de reações hansênicas tipo 1 e 2 foi realizado para compreender melhor o papel da imunorregulação no desenvolvimento dessas condições. Foi constatado que o desenvolvimento do eritema nodoso hansênico estava relacionado a disfunção de células T reguladoras (VIEIRA et al; 2016). O uso de imunossupressores devido as DIIs, por alterar a regulação da resposta imune, pode estar relacionado ao desenvolvimento de mais reações adversas durante o curso da hanseníase, entretanto, são necessários mais estudos para averiguar tal correlação.

Referente aos pacientes com manifestações sabidamente relacionadas a doença, foram encontrados dois pacientes com pioderma gangrenoso, um com acrodermatite enteropática-like. Já alterações sabidamente relacionadas ao tratamento, foram encontrados um paciente com Reação paradoxal ao anti-TNF e um paciente com Urticariavasculite pós introdução do anti-TNF. Os dados referentes a cada paciente podem ser consultados no **Quadro 2**.

Pioderma gangrenoso é uma dermatose neutrofílica que é sabidamente relacionada a doenças sistêmicas como as doenças inflamatórias intestinais. Um relato de caso apresentou uma paciente do sexo feminino com 67 anos com múltiplas placas violáceas dolorosas com bolhas flácidas centrais e pústulas nos membros inferiores distais, que evoluíram para úlceras profundas com bordas eritemato-violáceas de progressão centrífuga. Associado ao quadro dermatológico, apresentava diarreia muco-sanguinolenta, úlceras orais dolorosas, astenia, anorexia e perda de peso importante nos últimos 3 meses, sem uma causa conhecida. Uma endoscopia digestiva alta (EDA) fechou o diagnóstico de RCU e uma biópsia das lesões de pele corroborou para o diagnóstico de Pioderma gangrenoso. Durante a investigação foi realizada nova EDA que resultou em perfuração colônica, tendo sido realizada uma

colectomia esquerda de urgência e posteriormente uma proctocolectomia total. Foi realizado um tratamento com corticoide tópico e após a cirurgia a paciente evoluiu com melhora total das lesões dermatológicas e não apresentou recorrência nos 2 anos seguintes (ANDRADE, et.al; 2011). A apresentação e resolução sincrônica das duas doenças corrobora para uma clara relação entre elas.

Eritema Nodoso (EN) trata-se de uma paniculite septal que se caracteriza clinicamente pelo aparecimento de nódulos eritematosos dolorosos de 1 a 5cm nas superfícies extensoras das extremidades, com preferência pela região pré-tibial. O aparecimento de EN está habitualmente relacionado com a atividade da DII, resolvendo rapidamente quando a terapêutica para essa doença é instituída. Um relato de 2 casos de 2018 descreveu dois pacientes, um de 12 e outro de 15 anos que buscaram a emergência da unidade de pediatria por nódulos dolorosos e simétricos em MMII, associado a quadro de diarreia e perda de peso. Foi dado o diagnóstico clínico de EN e na EDA foi observado quadro condizente com o diagnóstico de DC. Ambos os pacientes atingiram a remissão do quadro dermatológico e intestinal após início da terapêutica para a DII (DE CARVALHO, et.al; 2018).

Os anti-TNF são drogas que sabidamente mudaram o curso das DII. Contudo, a utilização dessas drogas vem causando preocupação por lesões de pele induzidas pelo seu uso. O padrão de lesão mais comum são as lesões psoriasiformes. Em um relato de caso de 2018, uma paciente de 56 anos com diagnóstico de DC há 10 anos abriu um quadro de descamação de face, pescoço e couro cabeludo. Após a 9ª aplicação de Infliximabe evoluiu com piora da descamação, prurido intenso, manchas exsudativas e progredindo para flexuras, troncos e membros. A piora das lesões coincidia com as aplicações do infliximabe (a cada 6 semanas). Uma biópsia foi feita demonstrando uma hiperplasia psoriasiforme com acentuada paraqueratose, espongirose e exocitose, infiltrado inflamatório superficial composto por linfócitos, eosinófilos e queratinócitos necróticos. Nesse caso o Infliximabe foi suspenso e posteriormente substituído pelo Vedolimumab, evoluindo com resolução do quadro dermatológico (FERNANDES,et.al; 2018)

Outro achado sabidamente relacionado à doença de base que pudemos observar em nosso estudo foi a acrodermatite enteropática-*like*. Trata-se de uma manifestação dermatológica caracterizada principalmente por erupções psoriasiformes eritematosas, escamosas, com crostas nas extremidades. É um quadro que se assemelha aos achados da acrodermatite enteropática, uma desordem autossômica recessiva que resulta em mal absorção de Zinco por alteração na proteína ligante desse nutriente, tendo como tríade clássica a dermatite, alopecia e diarreia (TABANLIOĞLU, et.al; 2009). A paciente de nosso estudo apresentava uma concentração sérica de Zinco baixa por apresentar um quadro de disabsortivo decorrente da DII, o que explica o padrão de lesão encontrado.

Observamos também um caso de urticariavascularite pós introdução do anti-TNF entre nossos pacientes. Trata-se de uma manifestação típica do lúpus eritematoso induzido por droga (DILE) e

sabendo que o anti-TNF apresenta-se como uma das drogas recentemente relatadas como responsáveis induzir Lúpus, podemos referir que pode ser constadada uma relação entre as manifestações dermatológicas da paciente e o início do uso das medicações. De todos os anti-TNF, a droga mais relacionada ao DILE é o infliximabe, justamente a droga que a paciente de nosso estudo utilizava no momento de abertura do quadro dermatológico (MUZZI,et.al; 2019).

Quadro 1 - Diagnóstico dos achados dermatológicos conforme doença de base e tratamento (sabidamente relacionado, possivelmente relacionado e outras manifestações)

Doença de Base (DC e RCU)		Imunossupressores		Outras manifestações
Sabidamente relacionados	Possivelmente relacionados	Sabidamente relacionados	Possivelmente relacionados	
- Acrodermatite enteropática-like (n=1) - Pioderma gangrenoso (n=2)	- Esclerodermia (n=1) - Pruridermia (n=2) - Vitiligo (n=1)	- Reação paradoxal ao anti-TNF (n=1) - Urticariavasculite pós introdução do anti-TNF (n=1)	- Escabiose (n=1) - Herpes simples recorrente (n=2) - Melanoma in situ (n=1) - Hanseníase (n=1) - Foliculite (n=1)	- Eflúveo telógeno (n=1) - Eczema de contato (n=2) - Leucodermia solar (n=1) - Tricotitomania (n=1) - Acne Grave (n=1) - Ceratose pilar (n=1) - Ceratodermia puntata dos vincos palmares (n=1) - Língua geográfica, meloníquia longitudinal, ceratodermia plantar localizada e alterações ungueais inespecíficas (n=1)

Quadro 2 - Características dos pacientes com manifestações sabidamente relacionadas à DII ou a seu tratamento

	Manifestação relacionada à doença		Manifestação relacionada ao tratamento	
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
DII	Retocolite Ulcerativa	Retocolite Ulcerativa	Doença de Crohn	Doença de Crohn

Idade	56 anos	20 anos	21 anos	53 anos
Tempo de doença	01 ano	03 anos	01 ano	10 anos
Sintomas gastrointestinais	Sintomas graves	Sintomas moderados	Sintomas leves	Sintomas moderados
Medicações	Metilprednisolona (não soube referir tempo)	Mesalazina há 03 anos	Infliximabe há 02 meses	Infliximabe
Alterações dermatológicas	Úlceras Punho esquerdo e dorso do 2º quirodáctilo esquerdo	Úlceras em joelho e panturrilha.	Prurido, Internação com erosões orais, genitais, pápulas e pustulas em mãos e região genital.	Pústulas palmo-plantares há 01 mês
Diagnóstico dermatológico	Pioderma Gangrenoso	Pioderma Gangrenoso	Acrodermatite enteropática-Like + Urticariovasculite pós introdução do anti-TNF.	Reação paradoxal ao anti-TNF

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes nas características sexo, idade, diagnóstico gastroenterológico, presença de sintomas da doença inflamatória, alterações dermatológicas observadas, medicações sistêmicas em uso para controle da doença (n=26)

Categoria	Fator Avaliado	Número Absoluto (%)
Sexo	Feminino	19 (73%)
	Masculino	7 (37%)
Faixa etária* (03 pacientes não apresentavam data de nascimento no prontuário)	18-20	1 (3%)
	20-30	4 (14%)
	30-40	6 (22%)
	40-50	4 (14%)
	40-60	5 (18%)
	> 60	3 (11%)
Diagnóstico	Doença de Crohn	15 (57,7%)
	Retocolite Ulcerativa	11 (42,3%)
Sintomatologia	Assintomático	12 (48,2%)
	Sintomas leves	6 (23,1%)
	Sintomas moderados	6 (23,1%)
	Sintomas graves	2 (7,7%)
Alterações dermatológicas	Pápulas	8 (30%)
	Prurido	7 (26%)
	Alterações nos fâneros	5 (19%)
	Hiperpigmentação Cutânea	5 (19%)
	Xerodermia	5 (19%)
	Máculas	2 (7%)
	Alterações Ungueais	2 (7%)

	Eritema Nodoso	1 (3%)
	Nódulos	1 (3%)
Uso de imunossupressores em monoterapia	Mesalazina	8 (30%)
	Infliximabe	5 (19%)
	Adalimumabe	2 (7%)
	Metilprednisolona	1 (3%)
	Ustecinumab	1 (3%)
	Nenhum	1 (3%)
Uso de imunossupressores em terapia combinada	Mesalazina + Azatioprina	3 (11%)
	Mesalazina + Adalimumabe	2 (7%)
	Mesalazina + Infliximabe	1 (3%)
	Infliximabe + Azatioprina	2 (7%)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Infelizmente, devido à pandemia do novo coronavírus, a coleta de dados do presente estudo foi prejudicada. Pelos períodos de suspensão das pesquisas no HUB, apenas metade dos pacientes aptos a participar do estudo foram avaliados. Devido ao número pequeno de pacientes, foi impossível estabelecer relações estatisticamente relevantes entre os achados.

Observamos que as queixas dermatológicas estavam presentes em 26% (n=26) dos entrevistados e que estas queixas se relacionam diretamente com a doença ou a seu tratamento em 15% destes 26 pacientes. Este número chega a 38% (N=10) quando incluímos também as queixas possivelmente relacionadas à doença inflamatória e às medicações empregadas. Os achados cutâneos mais frequentes foram: pápulas (30%; n=8), prurido (26%; n=7), alterações nos fâneros (19%; n=5), hiperpigmentação cutânea (19%; n=5) e xerodermia (19%; n=5). Pruridermia e pioderma gangrenoso foram as comorbidades dermatológicas associadas à DII encontradas no estudo.

Apesar de não ser possível estabelecer uma correlação estatisticamente significativa, foi possível observar que lesões dermatológicas são um achado frequente nesses pacientes, apresentando prejuízos reais à qualidade de vida e por vezes prejudicando o tratamento da doença de base, fazendo com que seu reconhecimento e tratamento específico sejam de extrema importância para a prática médica.

Devido aos fatores supracitados, torna-se necessário estabelecer rotinas de avaliação dermatológica em pacientes portadores de DII's. Essa avaliação deve ser feita tanto nos pacientes que fazem, quanto nos que não fazem o uso de imunobiológicos, sendo necessário considerar outras opções terapêuticas quando as manifestações cutâneas das drogas forem incompatíveis com sua continuidade.

Ademais, seria interessante um trabalho integrado entre as especialidades de Gastroenterologia e Dermatologia, para a identificação precoce de complicações dermatológicas relacionadas a medicamentos ou tratamentos e consequente necessidade de ajuste terapêutico, visando a melhora do paciente.

Por fim, são necessários mais estudos para apuração do perfil epidemiológico e consequente elucidação acerca dos fatores de risco para o desenvolvimento de tais manifestações, assim como o seu impacto no prognóstico e na qualidade de vida de tais pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, Pedro; BRITES, Maria Manuel; FIGUEIREDO, Américo. Pioderma gangrenoso associado a doença inflamatória intestinal, com resolução após proctocolectomia total. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 4, p. 637-639, 2012.
2. CAMBUI, Yan Robert Santos; NATALI, Maria Raquel Marçal. Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 17, n. 3, p. 116-119, 2015.
3. CAMPOS, Fábio Guilherme et al. . INTESTINAL AND EXTRAINTESTINAL NEOPLASIA IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN A TERTIARY CARE HOSPITAL. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo , v. 50, n. 2, p. 123-129, June 2013 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032013000200123&lng=en&nrm=iso>. access on 02 May 2020. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032013000200021>.
4. CESETTI, Mariana Vicente. O risco de hanseníase em pacientes com imunossupressão induzida por medicamentos para o tratamento de doenças dermatológicas e reumatológicas: um estudo de coorte. 2020. 102 f., il. Tese (Doutorado em Ciências Médicas)— Universidade de Brasília, Brasília, 2020.
5. COLOMBO, Francesco et al. Surgical Treatment of Inflammatory Bowel Diseases in the Elderly. In: **Surgical Management of Elderly Patients**. Springer, Cham, 2018. p. 191-206.
6. DE CARVALHO, Ana Catarina G. et al. Doença inflamatória intestinal com eritema nodoso como manifestação inicial—dois casos clínicos. **Scientia Medica**, v. 28, n. 3, p. 11, 2018.
7. DE SB FRÓES, Renata et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. **The European Journal of Health Economics**, v. 19, n. 3, p. 463-470, 2018.
8. FERNANDES, Larissa Starling de A. et al. Paradoxical skin reaction with infliximab treatment. **Medicina (Ribeirao Preto)**, v. 51, n. 1, p. 82-86, 2018.
9. GOMOLLÓN, Fernando et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 1, p. 3-25, 2017.

10. GONÇALVES, Cely Cristina Martins et al. Alternativas terapêuticas em modelos experimentais de doença inflamatória intestinal. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 7, p. 107-111, 2008.
11. GREUTER, Thomas; NAVARINI, Alexander; VAVRICKA, Stephan R. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 53, n. 3, p. 413-427, 2017.
12. GRUPO DE ESTUDOS EM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS DO BRASIL (Brasil). Posicionamento do Grupo de Estudos em Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil (GEDIIB), CNPJ, 08293171000168 frente à consulta pública nº 44, de 29 de julho de 2019 relativa à proposta de incorporação dos medicamentos biológicos adalimumab, golimumab, infliximab e vedolizumab para tratamento da colite ulcerativa moderada à grave, [S. l.], 9 jul. 2019. Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/49193/10474883_312361.pdf. Acesso em: 2 maio 2020.
13. HABIB, Larissa A. et al. Pyoderma gangrenosum of the eyelid associated with inflammatory bowel disease. **American Journal of Ophthalmology Case Reports**, p. 100623, 2020.
14. HARBORD, Marcus et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 10, n. 3, p. 239-254, 2016.
15. KAPLAN, Gilaad G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 12, n. 12, p. 720-727, 2015.
16. KIM, Jung Min; CHEON, Jae Hee. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intestinal Research*, [s. l.], 18 abr. 2020. Disponível em: <https://irjournal.org/journal/view.php?doi=10.5217/ir.2019.00128>. Acesso em: 25 abr. 2020.
17. KIM, Miri et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: a population-based cross-sectional study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 1, p. 40-48, 2017.
18. LONG, Millie D. et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 143, n. 2, p. 390-399. e1, 2012.
19. MOCCI, Giammarco et al. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 7, n. 10, p. 769-779, 2013.
20. MOTA, Erodilho Sande et al. Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. **Rev bras. colo-proctol.**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p. 349-363, Dec. 2007. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802007000400001&lng=en&nrm=iso>. access on 25 Apr. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0101-98802007000400001>.

21. MUZZI, PAULA CAMILA et al. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO INDUZIDO POR IMUNOBIOLOGÍCOS. **Programa Institucional de Iniciação Científica PIIC/UNIMAR**, p. 134.
22. PONTES, Rose Meire Albuquerque et al. Qualidade de vida em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal: tradução para o português e validação do questionário "Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (IBDQ). **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo , v. 41, n. 2, p. 137-143, June 2004 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032004000200014&lng=en&nrm=iso>. access on 02 May 2020. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032004000200014>.
23. Rivitti, Evandro A. Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti São Paulo : Editora Artes Médicas, 2014.
24. Sipahi, Ayat et. al. Clínica Médica, Volume 4, 4ª edição. São Paulo: Editora Manole, 2016
25. SKOK, Pavel; SKOK, Kristijan. Acute febrile neutrophilic dermatosis in a patient with Crohn's disease: case report and review of the literature. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, v. 27, n. 3, p. 161-163, 2018.
26. TABANLIOĞLU, Duru; ERSOY-EVANS, Sibel; KARADUMAN, Ayşen. Acrodermatitis enteropathica-like eruption in metabolic disorders: acrodermatitis dysmetabolica is proposed as a better term. **Pediatric dermatology**, v. 26, n. 2, p. 150-154, 2009.
27. TORRES, Júlio Augusto do Prado et al. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 31, n. 2, p. 115-119, 2011.
28. TROEGER, C *et al.* Global disability-adjusted life-year estimates of long-term health burden and undernutrition attributable to diarrhoeal diseases in children younger than 5 years. *Lancet Global Health*, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 255-269, 14 mar. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433665>. Acesso em: 22 abr. 2020.
29. VIEIRA, Ana Paula et al. Development of type 2, but not type 1, leprosy reactions is associated with a severe reduction of circulating and in situ regulatory T-cells. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 94, n. 4, p. 721, 2016.
30. VIRMOND, M. Hanseníase: Episódios Reacionais. **Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina,[online]**, p. 4-9, 2003.
31. Wolff, Klau; Johnson, Richar; Saavedra, Artu. *Dermatologia de Fitzpatrick*, 7ª edição. Porto Alegre: AMGH editora LTDA, 2015
32. Zaterka S, Eiseig JN. *Tratado de Gastroenterologia da Graduação à Pós-graduação*. 2ª edição - Editora Ateneu, 2016.

33. 岩本志穂. Association between inflammatory bowel disease and pruritus. 2020. Tese de Doutorado. 順天堂大学.

ANEXOS

ANEXO A – FICHA DE AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL


Ficha de avaliação de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal

Identificação
1. Nome:
2. Data de nascimento: / /
3. Sexo:
4. Fototipo (1,2,3,4,5 ou 6):

Dados da DII
1. <u>Doença:</u> <input type="checkbox"/> Doença de Crohn <input type="checkbox"/> Retocolite Ulcerativa
2. <u>Data do diagnóstico (dia/mês/ano – se disponível):</u> 2.1 Data de início dos sintomas: 2.2 Data do diagnóstico:
3. <u>Manifestações clínicas atuais:</u> <input type="checkbox"/> Assintomático <input type="checkbox"/> Sintomas Leves <input type="checkbox"/> Sintomas Moderados <input type="checkbox"/> Sintomas Graves
4. <u>Exames para acompanhamento da DII:</u> <input type="checkbox"/> Hemograma <input type="checkbox"/> VHS <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Calprotectina fecal <input type="checkbox"/> Enterotomografia. <input type="checkbox"/> Colonoscopia
5. <u>Medicações (em uso e por quanto tempo está utilizando):</u>

Manifestações cutâneas
1. <u>Xerodermia</u> <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Leve: localizada em pernas <input type="checkbox"/> Moderada: localizada em extremidades <input type="checkbox"/> Severa: generalizada
2. <u>Prurido</u> <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Leve – Episódico, localizado, não atrapalha o sono. <input type="checkbox"/> Moderado – generalizado e contínuo, não atrapalha o sono <input type="checkbox"/> Severo – generalizado e contínuo, atrapalha o sono
3. <u>Alterações da cor</u> <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Hiperpigmentação <input type="checkbox"/> Palidez <input type="checkbox"/> Púrpura <input type="checkbox"/> Coloração Amarelada
4. <u>Outras Lesões/Localização (flicteras, bolhas, máculas, crustas/crostas...)</u>
5. <u>Mucosas</u> <input type="checkbox"/> Xerostomia <input type="checkbox"/> Quelite <input type="checkbox"/> Aftas <input type="checkbox"/> Língua plicata <input type="checkbox"/> Língua pigmentada <input type="checkbox"/> Macroglossia <input type="checkbox"/> Outras: _____
6. <u>Cabelos</u> <input type="checkbox"/> Raração <input type="checkbox"/> Couro Cabelado <input type="checkbox"/> Corpo <input type="checkbox"/> Cabelos Sem Brilho <input type="checkbox"/> Descamação <input type="checkbox"/> S/A
7. <u>Unhas</u> <input type="checkbox"/> Palidez <input type="checkbox"/> Ausência de Lúmula <input type="checkbox"/> Unhas meio a meio <input type="checkbox"/> Fissuras <input type="checkbox"/> Estrias <input type="checkbox"/> Distrofia <input type="checkbox"/> Hiperqueratose <input type="checkbox"/> Onicólise <input type="checkbox"/> Colôniquia <input type="checkbox"/> Linhas de Beau <input type="checkbox"/> Linhas de Mees <input type="checkbox"/> Linhas de Muercke <input type="checkbox"/> S/A

8. <u>Lesões não descritas anteriormente:</u>
9. <u>Diagrama</u>



ANEXO B – TCLE



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Estudo das alterações dermatológicas em pacientes com doença inflamatória intestinal e sua associação com a doença de base ou ao seu tratamento
Instituição dos pesquisadores: Centro Universitário de Brasília (Uniceub)
Pesquisador responsável: Carmen Dea Ribeiro de Paula
Pesquisadores assistentes: Thiago Almeida Hurtado e Paulo Victor Alves Machado Osório

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O texto abaixo apresenta todas as informações necessárias sobre o que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não lhe causará prejuízo.

O nome deste documento que você está lendo é Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo.

Antes de assinar, faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo).

Natureza e objetivos do estudo

- Os objetivos específicos deste estudo são: correlacionar as alterações dermatológicas com as duas principais Doenças Intestinais Inflamatórias (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa), classificar os achados dermatológicos da doença como: relacionados a ela, secundários a deficiências nutricionais ou secundários ao tratamento da doença de base e avaliar o impacto dos achados dermatológicos na qualidade de vida e necessidade de intervenção terapêutica.
- Você está sendo convidado a participar exatamente por ser maior de 18 anos e portador de uma Doença Inflamatória Intestinal e ter relatado queixa dermatológica durante a consulta.

Procedimentos do estudo

- Sua participação consiste em fornecer informações sobre a sua doença inflamatória intestinal (tempo de diagnóstico, tempo de início dos sintomas e sua intensidade, fármacos utilizados) e manifestações dermatológicas associadas.
- Será preenchida uma ficha com as informações fornecidas.
- Não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.
- A pesquisa será realizada no Hospital Universitário de Brasília.

Riscos e benefícios

- Este estudo possui riscos mínimos, como a exposição de dados sobre a sua doença e revelação de informações pessoais durante a consulta. Ressaltamos que suas informações pessoais (como nome e data de nascimento) não serão utilizadas em nossa publicação.
- Medidas preventivas, como armazenamento das fichas em local seguro e não utilização de dados pessoais durante a publicação, serão tomadas durante a consulta, armazenamento das fichas e publicação dos dados para minimizar qualquer risco ou incômodo.
- Caso esse procedimento possa gerar algum tipo de constrangimento, você não precisa realizá-lo.
- Com sua participação nesta pesquisa você terá acesso a atendimento imediato com

dermatologista e possibilidade de resolução de suas queixas cutâneas, além de contribuir para maior conhecimento sobre alterações dermatológicas em pacientes com doença inflamatória intestinal e sua associação com a doença de base ou ao seu tratamento.

Participação, recusa e direito de se retirar do estudo

- Sua participação é voluntária. Você não terá nenhum prejuízo se não quiser participar.
- Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.
- Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos, você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Confidencialidade

- Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas.
- Os dados e instrumentos utilizados ficarão guardados sob a responsabilidade de Thiago Almeida Hurtado e Paulo Victor Alves Osório Machado, com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade, e arquivados por um período de 5 anos; após esse tempo serão destruídos.
- Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas. Entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Se houver alguma consideração ou dúvida referente aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília – CEP/Uniceub, que aprovou esta pesquisa, pelo telefone 3966.1511 ou pelo e-mail cep.uniceub@uniceub.br. Também entre em contato para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo.

Eu, _____ RG _____, após receber a explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos nesta pesquisa concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo.

Este Termo de Consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao senhor(a).

Brasília, ____ de _____ de _____.

Participante

Carmen Dea Ribeiro de Paula, e-mail: carmen.paula@ceub.edu.br

Thiago Almeida Hurtado, e-mail: thiago.hurtado@sempreceub.com
Paulo Victor Alves Osório Machado, e-mail: paulo.osorio@sempreceub.com

Endereço dos(as) responsável(is) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Instituição:

Endereço:

Bloco: /NP: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade:

Telefones p/contato:

Observações em relação as pesquisas com metodologias experimentais na área biomédica, envolvendo seres humanos

O TCLE deve incluir:

- a) a explicitação, quando pertinente, dos métodos terapêuticos alternativos existentes;
- b) o esclarecimento, quando pertinente, sobre a possibilidade de inclusão do participante em grupo controle ou placebo, explicitando, claramente, o significado dessa possibilidade.

O TCLE não pode exigir do participante da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não deve conter ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao participante da pesquisa abrir mão de seus direitos, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais.

Contato de urgência: Sr(a).

Domicílio: (rua, praça, conjunto)

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência: