

Elementos básicos de diagnóstico e de terapêutica das:

Manifestações articulares em pacientes com doenças gastroenterológicas

INTRODUÇÃO

Ao procurar descrever uma revisão sumária sobre as principais manifestações articulares em pacientes portadores de doenças gastrointestinais, relataremos destas, entre as mais freqüentes, as doenças inflamatórias intestinais (em particular, a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa), acompanhadas das: doença celíaca, doença de Whipple, enterites infecciosas e artrites pós-cirurgia de bypass intestinal. Acreditamos que esta atualização seja útil tanto para o generalista, como para o reumatologista e o gastroenterologista.

As alterações patológicas no trato gastrointestinal podem estar associadas a queixas clínicas em diversos órgãos, incluindo o sistema músculo-esquelético. Diminuição na função de barreira e mecanismos imunogenéticos estão implicados. E, em algumas ocasiões, a associação entre a patologia gastrointestinal e a doença extra-intestinal é tão importante que o tratamento da primeira resolve as queixas extra-intestinais⁽¹⁻³⁾.

FISIOPATOLOGIA

O intestino tem múltiplos mecanismos que regulam a eficiência da absorção de nutrientes e ao mesmo tempo tem função de barreira, excluindo bactérias e antígenos da dieta. Em várias doenças, como as doenças inflamatórias intestinais (DII) e as espondiloartropatias, há uma disfunção na barreira gastrointestinal e este defeito pode ter um papel importante na patogênese das artropatias^(2,3).

No intuito de comprovar essa possível teoria, alguns trabalhos tentam associar este defeito de barreira na mucosa intestinal com doenças articulares.

Um estudo italiano confirmou inflamação da mucosa intestinal microscópica em 15 pacientes com artrite psoriásica sem sintomas intestinais, sendo que seis destes tinham a mucosa aparentemente normal na colonoscopia⁽⁴⁾.

Alterações na permeabilidade intestinal podem ter um

Silvia Dobes Raymundi

Médica residente (R1) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-SP "FMO").

papel na patogênese das artropatias. A permeabilidade pode ser medida com diferentes marcadores tomados por via oral (EDTA, lactoglobulina, lactoalbumina, partículas de polietilenoglicol, lactulose ou manitol) e depois se mede a excreção urinária destas substâncias. O aumento na permeabilidade da mucosa intestinal pode ser encontrada em todos os tipos de artrite crônica juvenil, correlacionando anormalidades do teste com lactulose/manitol e características histopatológicas da mucosa intestinal, independente da presença ou não de sintomas gastrointestinais^(2,3).

Salmi e cols. concluíram que diferentes populações de leucócitos derivados da mucosa intestinal inflamada com DII se ligam avidamente a veias das sinóvias, usando diferentes moléculas de adesão, sugerindo que sua recirculação pode contribuir para o desenvolvimento de artrite reativa em doença intestinal inflamatória⁽⁵⁾.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII)

Doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) estão associadas a várias doenças inflamatórias crônicas extra-intestinais. Artrite é a manifestação extracolônica mais comum na RCU. Na DC também há um aumento na prevalência de doença articular inflamatória, sendo que a artrite é mais comum quando há acometimento do cólon do que quando acomete intestino delgado isoladamente^(2,6).

Na RCU a colectomia resulta na remissão completa do quadro articular periférico, já no Crohn apenas 50% dos pacientes têm remissão após a cirurgia⁽²⁾.

A artrite associada a doença inflamatória intestinal pode ser periférica ou axial.

O envolvimento axial, que inclui a espondilite e a



Na artrite periférica a histologia da membrana sinovial mostra, em geral, uma reação inflamatória, inespecífica, incluindo hipertrofia de vilosidades, edema e infiltrado linfoistiocitário.



sacroiliíte, tem frequência variável em diversos estudos e é, geralmente, mais comum na DC (5% a 22%) do que na RCU (2% a 6%). Há uma associação com o HLA-B27 (encontrado em 50% a 75%)^(2,6,7). Sacroiliíte subclínica foi detectada em 24% dos pacientes com diagnóstico de DII⁽²⁾. A doença axial freqüentemente precede os sintomas gastrointestinais, seguindo um curso crônico e independente da atividade intestinal. As articulações sacroilíacas têm um padrão de acometimento diferente em cada doença gastrointestinal, nas DII é bilateral e simétrico, semelhante à espondilite anquilosante, já na artrite reativa, na psoriática e na espondiloartropatia indiferenciada é unilateral ou bilateral assimétrica. O tratamento cirúrgico das lesões intestinais não tem efeito sobre a artropatia axial⁽⁷⁾.

Orchard e cols. avaliaram 976 pacientes com RCU e 483 com DC e encontraram dois tipos de artropatia enteropática periférica, tipo I e tipo II, e classificaram a artrite associada a espondiloartropatia como tipo III^(2,7).

Na artrite periférica a histologia da membrana sinovial mostra, em geral, uma reação inflamatória, inespecífica, incluindo hipertrofia de vilosidades, edema e infiltrado linfoistiocitário⁽⁷⁾.

O tipo I é uma doença autolimitada (90% melhora em seis meses), tende a ser aguda, pauciarticular (menos que cinco articulações – à D+E), associada à atividade da doença intestinal e que não leva a deformidade articular. Os sintomas articulares podem preceder o aparecimento da doença intestinal, sendo que as articulações mais afetadas são os joelhos e tornozelos. Foi descrito um aumento na frequência no HLA-B27, B35 e

DRB1*0103 nos indivíduos com este tipo de acometimento^(2,6,7).

O tipo II é uma doença poliarticular, envolvendo particularmente as metacarpofalangeanas, com um curso independente da doença inflamatória intestinal, sendo que a sinovite ativa pode durar meses e pode recorrer, em episódios de exacerbação e remissão, durante anos. Outras articulações acometidas são os joelhos, tornozelos, cotovelos, ombros, punhos, interfalangeanas proximais, e menos comumente metatarsofalangeanas. Este tipo raramente precede o início da doença intestinal e tem uma associação com o HLA-B44 (até 62% de associação) e não com o HLA-B27^(2,6,7).

O tratamento da artrite nas DII se baseia no bom controle da patologia intestinal de base. Sulfassalazina, 6-mercaptopurina, azatioprina, corticóides e metotrexate são medicamentos comumente prescritos.

O FDA liberou o uso de infliximabe para o tratamento do Crohn, o que resultou numa melhora do quadro articular. Nos quadros em que há acometimento axial principalmente, o uso de antiinflamatório não hormonal deve ser considerado, porém devemos ter muito cuidado, pois pode haver exacerbação do quadro intestinal⁽⁶⁾.

Baixa densidade mineral óssea é uma complicação conhecida das doenças intestinais inflamatórias. Foi realizado um estudo com 34 pacientes com DC e 50 pacientes com RCU e se foi encontrado osteopenia em 36 pacientes (43%), sendo que 27 destes usavam corticóides e seis pacientes apresentavam fraturas vertebrais. Outro estudo mostrou resultados semelhantes e identificou como fatores de risco para uma menor densidade mineral óssea a hipoalbuminemia, exposição aos glicocorticóides, necessidade de nutrição parenteral total e uso de 6-mercaptopurina. O alendronato é seguro para ser usado nestes pacientes⁽²⁾.

DOENÇA CELÍACA

A doença celíaca tem uma prevalência mundial de aproximadamente 1%. É caracterizada por um dano difuso da mucosa do intestino delgado proximal que resulta em atrofia vilosa e linfocitose intraepitelial, levando a alteração na permeabilidade intestinal^(2,8). Está fortemente associado ao HLA classe II: DQ2 e DQ8, que conferem 40% do risco genético de se desenvolver doença celíaca⁽⁸⁾. A artrite é uma complicação bem conhecida em crianças e adultos, sendo tipicamente não erosiva, seja oligo ou poliarticular^(1,2,8).

Estudo internacional mostrou que a artrite estava presente em 52 de 200 adultos celíacos (26%). Era periférica em 19 destes, axial em 15 e superposta em 18 pacientes. A prevalência é menor nos pacientes que seguem a dieta sem glúten^(2,9).

Usai e cols. encontraram inflamação articular axial em 63% dos pacientes com doença celíaca. Foram submetidos a cintilografia 22 pacientes, 14 tinham sacroilíte e, destes, 11 tinham dor lombar. Tinham cintilografia negativa, cinco pacientes com queixa de dor lombar. Radiografias foram realizadas em quatro pacientes e todos tinham sacroilíte bilateral. Um paciente estava acometido de artrite reumatóide; todos eram HLA-B27 negativos^(2,10).

Outro estudo mostrou que 3,3% dos pacientes celíacos tinham síndrome de Sjögren⁽²⁾.

A densidade mineral óssea medida em 55 pacientes celíacos detectou osteoporose em 50% dos homens e 47% das mulheres (na época do estudo o ponto de corte era um T-score de -2,0). A doença celíaca é um fator de risco independente para o desenvolvimento de osteoporose⁽²⁾.

DOENÇA DE WHIPPLE

É uma doença multissistêmica rara causada por infecção pelo bacilo *Tropheryma whippelii*. Pode envolver qualquer órgão, mas o intestino delgado é o local mais acometido. A fonte da infecção é desconhecida e não há documentação de transmissão interpessoal. Pode ocorrer em qualquer idade, mas acomete mais homens brancos entre a quarta e a sexta década de vida^(1,2,6).

Queixas mais comuns são diarreia, dor abdominal, perda de peso, febre e artrite. Linfadenopatia cervical e axilar e hiperpigmentação generalizada são comuns. Perda de proteínas pelo intestino e sistema linfático levam a hipoalbuminemia e edema. Manifestações extra-intestinais são comuns e geralmente começam antes das manifestações gastrointestinais. Artrite ou artralguas podem aparecer anos antes do quadro clínico. Os joelhos, tornozelos e punhos são afetados freqüentemente^(2,6).

Num estudo retrospectivo de 52 pacientes com doença de Whipple, 35 (67%) apresentavam manifestações articulares; 8 (15%), por sua vez, tinham apenas queixas gastrointestinais. Num estágio mais avançado, 44 pacientes (85%) desenvolveram diarreia e má absorção e, também, 8 (15%) não desenvolveram sintomas gastrointestinais. O quadro clínico clássico é uma oligo ou



A doença de Whipple é uma doença multissistêmica rara causada por infecção pelo bacilo *Tropheryma whippelii*. Pode envolver qualquer órgão, mas o intestino delgado é o local mais acometido. A fonte da infecção é desconhecida e não há documentação de transmissão interpessoal. Pode ocorrer em qualquer idade, mas acomete mais homens brancos entre a quarta e a sexta década de vida.



poliartrite soronegativa, de longa duração, não explicada, com curso recorrente ou não. Poliartrite destrutiva e espondiloartropatia também foram relatados⁽²⁾.

O diagnóstico é feito por biópsia duodenal ou de linfonodo, que mostra uma infiltração na lâmina própria com macrófagos PAS-positivo que contém o bacilo gram-positivo⁽²⁾.

O'Duffy e cols. relataram dois pacientes com poliartrite e biópsia de mucosa intestinal negativa para Whipple e com PCR positiva no líquido sinovial e outro no tecido sinovial para *T. Whippelii*⁽¹¹⁾.

O tratamento é através de antibiótico (sulfametoxazol + trimetoprim) por um ano, com bons resultados. Sintomas articulares desaparecem em poucos dias, a diarreia e a má absorção em duas a três semanas⁽²⁾.

ARTRITE REATIVA ENTÉRICA (ARe)

A ARe é uma das artrites mais comuns em pacientes jovens. A ARe segue infecções urogenitais ou intestinais e, no caso da diarreia, quanto mais prolongada for, maior a chance de desenvolver a artrite⁽²⁾.

A incidência varia conforme o agente causal: 2% a 3% com *Shigella*, *Salmonella* e *Campylobacter* e uma proporção maior por *Yersinia*, principalmente em associação ao HLA-B27^(2,6).

Tem um início súbito de uma oligo ou poliartrite inflamatória, assimétrica que, geralmente, envolve articulações dos membros inferiores como joelhos, tornozelos. Pequenas articulações no pé também podem ser afetadas, além das articulações sacroilíacas. Um pequeno grupo se apresenta com monoartrite duas a três semanas do início da diarreia, podendo seguir um curso crônico ou agudo. Dor lombar baixa é vista em 30% a 90% dos pacientes com ARe^(1,2,6).

Mais de dois terços dos pacientes caucasianos com ARe são HLA-B27 positivos, comparado com menos de 10% dos controles. O mecanismo pelo qual o HLA-B27 aumenta a suscetibilidade da ARe é desconhecido⁽²⁾.

O tratamento é sintomático com antiinflamatórios não hormonais, porém deve ter um uso restrito. Há possibilidade de infiltração articular com corticosteróide, não tendo resposta tão boa como na artrite reumatóide e não há trabalhos formais confirmando a eficácia para o uso nas ARe⁽¹⁾.

Há casos descritos mostrando a presença de partículas da *Chlamydia*, DNA de *Salmonella* e antígenos da *Yersinia* no fluido sinovial de pacientes com ARe que levantam a questão se o uso de antibiótico prolongado mudaria o curso da doença⁽²⁾.

Pacientes com sintomas persistentes podem responder a sulfasalazina⁽²⁾.

Um trabalho com limeciclina (do grupo das tetraciclina) mostrou diferença apenas na ARe causada por *Chlamydia*, que diminuiu o curso da doença em aproximadamente 24 semanas, em 50% dos pacientes⁽²⁾.

SÍNDROME DA ARTRITE-DERMATITE PÓS-BYPASS INTESTINAL

O tratamento cirúrgico da obesidade através da confecção de uma alça cega, uma cirurgia disabsortiva, era

freqüentemente complicado por um quadro de artrite associado à dermatite e devido a estas e outras complicações, foi abandonado. Esta cirurgia criou um “modelo” humano para se estudar a complicações a distância de um quadro de hiperproliferação bacteriana intestinal⁽¹⁾.

O quadro clínico, geralmente, é de uma oligoartrite com dor intensa, de grandes e pequenas articulações e, às vezes, da coluna vertebral, sem deformidade estrutural, associada a um *rash* papulopustular recorrente⁽¹⁾.

O líquido sinovial mostra contagem de leucócitos entre 500 e 27.000, predominando os polimorfonucleares. E na biópsia sinovial encontramos sinovite crônica com presença de linfócitos mas sem folículos linfóides. Fator reumatóide, anticorpos antinucleares e HLA-B27 são negativos nestes casos, mas imunocomplexos circulantes foram encontrados (componentes dos microrganismos intestinais, anticorpos e proteínas do sistema do complemento)^(1,6).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wollheim FA. Enteropathic arthritis. In: Kelley's Textbook of Rheumatology. 17ed, Ed Elsevier Saunders, 2005, v2, p1165-71.
2. Alghafeer IS, Sigal LH. Rheumatic manifestations of gastrointestinal diseases. Bull Rheum Dis, 51(1), 2002.
3. Wollheim FA. Enteropathic arthritis: how do the joints talk with the gut? Curr Opin Rheumatol 13:305-9, 2001.
4. Scarpa R. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel syndrome. J Rheumatol, 27:1241-6, 2000.
5. Salmi M, Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. J Immunol, 66:4650-7, 2001.
6. Schur PH. Arthritis associated with gastrointestinal disease. Up to Date, nov, 2006.
7. Lanna CCD, Ferrari MLA, Carvalho MAP, Cunha AS. Manifestações articulares em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. Rev Bras Reumatol, 46(1):45-51, 2006.
8. Lee SK, Green PHR. Celiac sprue (the great modern-day imposter). Curr Opin Rheumatol, 18:101-107, 2006.
9. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, et al. The arthritis of celiac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. Br J Rheumatol, 35:1314-8, 1996.
10. Usai P. Adult celiac disease is frequently associated with sacroiliitis. Dig Dis Sci, 40:1906-8, 1995.
11. O'Duffy JD, Griffing WL, Li CY, et al. Whipple's arthritis: direct detection of *Tropheryma whippelii* in synovial fluid and tissue. Arthritis Rheum, 42:812-7, 1999.