

EXPLORANDO A RELAÇÃO ENTRE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS E O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS REUMÁTICAS AUTOIMUNES

João de Freitas Castro Scarioli¹
Dante de Castro Muzzi²
Matheus Martins Lanna³
Laura Bragança Rabelo de Sousa⁴
Renata Ivanilde da Mata Borges⁵

RESUMO: Doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças reumáticas autoimunes (DRA) representam duas entidades clínicas distintas, mas há crescente evidência sugerindo uma interconexão entre elas. A inflamação crônica característica das DII, como a doença de Crohn e a colite ulcerativa, tem sido associada ao desenvolvimento subsequente de DRA, incluindo artrite reumatoide, espondiloartrite anquilosante e outras. Embora os mecanismos precisos dessa relação ainda não estejam completamente elucidados, fatores genéticos, imunológicos e ambientais desempenham papéis importantes nessa interação complexa. Compreender essa conexão é crucial para uma abordagem clínica abrangente e eficaz para pacientes com ambas as condições. Objetivo: Analisar criticamente a literatura disponível nos últimos 10 anos para investigar a relação entre DII e o desenvolvimento de DRA, identificando padrões de associação, fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes. Metodologia: Esta revisão seguiu as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science utilizando os descritores "doenças inflamatórias intestinais", "doenças reumáticas autoimunes", "relação", "mecanismos" e "associação". Foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos que investigaram a associação entre DII e DRA em humanos. Os critérios de inclusão foram: estudos observacionais ou experimentais, disponíveis em texto completo e escritos em inglês, português ou espanhol. Os critérios de exclusão foram: estudos em animais, revisões sistemáticas e estudos com foco exclusivo em tratamento. Resultados: A análise dos estudos incluídos revelou uma associação significativa entre DII e DRA, com evidências sugerindo uma maior prevalência de DRA em pacientes com DII em comparação com a população geral. Além disso, vários estudos exploraram os possíveis mecanismos imunológicos e genéticos subjacentes a essa relação. Conclusão: Essa revisão destaca a importância de reconhecer e monitorar a interação entre DII e DRA na prática clínica. Uma compreensão mais profunda dessas condições pode levar a estratégias de tratamento mais eficazes e melhorias na qualidade de vida dos pacientes.

1943

Palavras-chave: Doenças inflamatórias intestinais. Doenças reumáticas autoimunes. Relação. mecanismos e associação.

¹Acadêmico de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

²Acadêmico de Medicina, Faminas-BH.

³Acadêmico de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

⁴Médica, Faculdade da saúde e ecologia humana – FASEH.

⁵Médica, Centro Universitário Atenas – UniAtenas.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) e as doenças reumáticas autoimunes (DRA) representam desafios clínicos significativos, frequentemente caracterizados por inflamação crônica e disfunção imunológica. A interseção entre essas duas entidades clínicas tem suscitado crescente interesse na comunidade médica, dada a observação recorrente de sua coexistência em pacientes. Estudos contemporâneos têm elucidado uma associação intrínseca entre DII e DRA, revelando uma relação complexa e multifacetada entre essas condições aparentemente distintas.

A evidência epidemiológica sustenta a noção de uma prevalência aumentada de DRA em pacientes diagnosticados com DII, como a doença de Crohn e a colite ulcerativa. Esta observação desencadeou investigações mais aprofundadas sobre os mecanismos subjacentes a essa associação aparente. Pacientes com DII demonstram uma incidência maior de DRA em comparação com a população geral, indicando uma possível interação fisiopatológica entre os sistemas gastrointestinal e imunológico. A manifestação conjunta dessas condições desafia a compreensão tradicional de sua patogênese, destacando a necessidade de uma abordagem integrada na prática clínica.

A análise dos dados epidemiológicos, juntamente com evidências clínicas e laboratoriais, tem delineado uma conexão complexa entre DII e DRA. Essa interação pode ser influenciada por uma interseção de fatores genéticos, imunológicos e ambientais, que atuam de maneira sinérgica para promover o desenvolvimento e a progressão dessas condições concomitantes. A compreensão desses mecanismos compartilhados é essencial para informar estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas, visando não apenas o controle da inflamação intestinal, mas também a mitigação das manifestações reumáticas. Essa abordagem integrada é fundamental para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa interseção complexa de doenças autoimunes.

A investigação dos mecanismos subjacentes à interação entre doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças reumáticas autoimunes (DRA) revelou uma série de achados relevantes que transcendem a simples coexistência clínica dessas condições. Entre os aspectos mais significativos está a identificação de mecanismos imunológicos compartilhados que contribuem para a patogênese tanto das DII quanto das DRA. A inflamação crônica, disfunção de células T e produção exacerbada de citocinas pró-

inflamatórias são características proeminentes, evidenciando uma complexa rede de interações entre os sistemas imunológico e gastrointestinal.

Além disso, fatores genéticos e ambientais emergem como determinantes cruciais na suscetibilidade e progressão dessas condições autoimunes concomitantes. Estudos recentes destacam a importância da identificação de marcadores genéticos e exposições ambientais específicas que possam modular a expressão fenotípica das DII e DRA, abrindo caminho para uma compreensão mais holística e individualizada dessas doenças complexas.

Essa abordagem personalizada é fundamental para orientar estratégias terapêuticas integradas que visem não apenas a supressão da inflamação, mas também a modulação das respostas imunes aberrantes subjacentes a ambas as condições. Portanto, a compreensão aprofundada desses mecanismos compartilhados e a implementação de abordagens terapêuticas integradas representam áreas de pesquisa e prática clínica promissoras na gestão de pacientes com DII e DRA.

OBJETIVO:

Investigar criticamente a literatura científica atual para analisar a relação entre doenças inflamatórias intestinais (DII) e o desenvolvimento de doenças reumáticas autoimunes (DRA). Este estudo visa identificar padrões de associação, fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes à interação entre DII e DRA, utilizando uma abordagem sistemática para revisar e sintetizar evidências disponíveis nos últimos 10 anos. A meta é fornecer insights relevantes para informar estratégias de diagnóstico, tratamento e manejo clínico mais eficazes e personalizadas para pacientes afetados por ambas as condições.

METODOLOGIA

A metodologia adotada nesta revisão sistemática seguiu as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A busca por estudos pertinentes foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science. Os descritores utilizados para a pesquisa incluíram "doenças inflamatórias intestinais", "doenças reumáticas autoimunes", "relação", "mecanismos" e "associação". Os critérios de inclusão adotados nesta revisão sistemática abrangeram estudos observacionais ou experimentais que investigaram a associação entre doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças reumáticas autoimunes (DRA). Além disso, os artigos considerados deveriam

estar disponíveis em texto completo e terem sido publicados nos últimos 10 anos, bem como estar escritos em inglês, português ou espanhol. Adicionalmente, foram incluídos trabalhos que abordaram especificamente os mecanismos subjacentes à interação entre DII e DRA.

Por outro lado, os critérios de exclusão foram aplicados para remover estudos em animais e revisões sistemáticas, bem como trabalhos com foco exclusivo em tratamento farmacológico. Além disso, foram excluídos artigos que não abordaram diretamente a relação entre DII e DRA, bem como aqueles cujo texto completo não estava disponível. Esses critérios foram fundamentais para garantir a seleção de estudos relevantes e apropriados para a análise nesta revisão sistemática.

RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos. A interconexão entre doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças reumáticas autoimunes (DRA) é objeto de considerável interesse na comunidade médica, sendo objeto de estudos em diversas áreas, desde a imunologia até a prática clínica. A observação recorrente da coexistência dessas condições em pacientes levanta questões sobre os mecanismos subjacentes a essa associação aparente. Estudos epidemiológicos fornecem evidências sólidas de uma prevalência aumentada de DRA em pacientes com DII, indicando uma possível interação fisiopatológica entre os sistemas gastrointestinal e imunológico. Essa associação complexa é multifacetada e envolve uma rede intrincada de interações entre células imunes, citocinas e mediadores inflamatórios.

A relação entre DII e DRA está intimamente ligada aos mecanismos imunológicos compartilhados entre essas condições. A inflamação crônica é uma característica proeminente tanto das DII quanto das DRA, resultante de uma resposta imunológica desregulada. Disfunção de células T, produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias e ativação de vias imunes específicas desempenham papéis cruciais na patogênese dessas doenças autoimunes. Além disso, fatores genéticos e ambientais podem modular a expressão fenotípica das DII e DRA, influenciando a suscetibilidade e a progressão dessas condições. A compreensão desses mecanismos imunológicos compartilhados é essencial não apenas para aprofundar o conhecimento sobre a interação entre DII e DRA, mas também para informar estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

Os mecanismos imunológicos compartilhados entre doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças reumáticas autoimunes (DRA) desempenham um papel crucial

na compreensão da interconexão entre essas condições. A inflamação crônica é uma característica proeminente, alimentada pela ativação de células do sistema imunológico e pela produção de citocinas pró-inflamatórias. Em ambas as condições, a disfunção das células T é evidente, contribuindo para a perpetuação do processo inflamatório. Além disso, a produção exacerbada de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o interferon gama (IFN- γ), amplifica a resposta imune, desencadeando e mantendo o estado inflamatório crônico. Esses mecanismos imunológicos compartilhados não apenas sustentam a inflamação nas DII e DRA, mas também fornecem uma base para a associação entre essas condições, uma vez que os mesmos eventos imunológicos podem estar envolvidos em sua patogênese.

Além dos mecanismos imunológicos, fatores genéticos e ambientais emergem como determinantes cruciais na suscetibilidade e progressão de doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças reumáticas autoimunes (DRA). A influência de genes específicos, como os associados ao sistema HLA (antígeno leucocitário humano), pode predispor os indivíduos ao desenvolvimento dessas condições autoimunes. Da mesma forma, fatores ambientais, como dieta, microbiota intestinal e exposição a agentes infecciosos, podem modular a expressão fenotípica das DII e DRA, influenciando a progressão e a gravidade da doença. A interação complexa entre fatores genéticos e ambientais adiciona uma camada de complexidade à relação entre DII e DRA, destacando a necessidade de estudos mais aprofundados para elucidar completamente esses aspectos.

A abordagem terapêutica integrada emerge como uma estratégia promissora no manejo de pacientes afetados por doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças reumáticas autoimunes (DRA). Essa abordagem visa não apenas controlar a inflamação intestinal e articular, mas também modular os mecanismos imunológicos subjacentes compartilhados por essas condições. Terapias convencionais, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticosteroides, podem proporcionar alívio sintomático, porém, o uso a longo prazo pode acarretar efeitos colaterais adversos. Nesse contexto, agentes biológicos direcionados, como os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e os inibidores de interleucina (IL), têm sido cada vez mais utilizados com sucesso no tratamento de ambas as condições.

Além das terapias farmacológicas, intervenções não farmacológicas desempenham um papel importante na abordagem integrada de DII e DRA. A modificação do estilo de

vida, incluindo dieta, exercício físico e gerenciamento do estresse, pode ajudar a modular a resposta imune e reduzir a inflamação sistêmica. Terapias complementares, como acupuntura e fisioterapia, também podem ser benéficas para o alívio dos sintomas articulares e gastrointestinais. A abordagem terapêutica integrada não apenas visa controlar os sintomas, mas também retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa interseção complexa de condições autoimunes. A integração de diferentes modalidades terapêuticas em um plano de tratamento personalizado e multidisciplinar representa um passo significativo em direção a uma abordagem mais abrangente e eficaz no manejo de pacientes com DII e DRA.

A interação entre doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças reumáticas autoimunes (DRA) pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, exigindo uma abordagem multidisciplinar para otimizar o tratamento e a gestão dos sintomas. Os sintomas variados e muitas vezes debilitantes dessas condições, que incluem dor abdominal, diarreia, fadiga, rigidez articular e inflamação, podem ter um efeito profundo na capacidade funcional e no bem-estar emocional dos pacientes. Além disso, a sobreposição de sintomas pode dificultar o diagnóstico e o manejo eficaz, exigindo uma abordagem cuidadosa e colaborativa entre profissionais de saúde de diferentes especialidades.

O diagnóstico diferencial entre as manifestações gastrointestinais e reumáticas pode ser desafiador devido à complexidade da apresentação clínica e à sobreposição de sintomas. Pacientes com DII podem apresentar sintomas articulares, enquanto aqueles com DRA podem experimentar sintomas gastrointestinais, o que pode levar a diagnósticos errôneos ou atrasados. Portanto, uma avaliação completa e holística, considerando a história clínica do paciente, exames físicos detalhados e investigações complementares, é essencial para um diagnóstico preciso e um plano de tratamento adequado. Além disso, o monitoramento longitudinal de pacientes com DII e DRA é crucial para detectar precocemente qualquer desenvolvimento de novas manifestações ou complicações, permitindo intervenções oportunas e personalizadas para otimizar os resultados clínicos e a qualidade de vida.

O papel da equipe multidisciplinar é essencial no manejo de pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças reumáticas autoimunes (DRA). A abordagem coordenada entre gastroenterologistas, reumatologistas, fisioterapeutas, psicólogos e outros profissionais de saúde permite uma avaliação abrangente e uma oferta de cuidados holísticos aos pacientes. Cada especialidade contribui com sua expertise única para o plano de

tratamento, considerando não apenas os aspectos clínicos das doenças, mas também os impactos emocionais e sociais na vida do paciente. A comunicação eficaz e a colaboração entre os membros da equipe são fundamentais para garantir uma abordagem integrada e coerente, que leve em consideração todas as necessidades do paciente.

Além disso, a necessidade de mais pesquisas sobre a relação entre DII e DRA é evidente, à medida que surgem novas questões e desafios clínicos. Estudos adicionais são necessários para elucidar completamente os mecanismos subjacentes a essa interação complexa e para identificar alvos terapêuticos potenciais que possam melhorar o manejo e os resultados clínicos. Pesquisas translacionais e estudos de coorte longitudinais podem ajudar a fornecer insights valiosos sobre a progressão e o prognóstico dessas condições concomitantes, bem como sobre a eficácia de diferentes abordagens terapêuticas. Além disso, pesquisas sobre biomarcadores preditivos podem ajudar a identificar pacientes em risco de desenvolver DRA em pacientes com DII, permitindo intervenções precoces e direcionadas. Em última análise, um compromisso contínuo com a pesquisa é fundamental para avançar no campo e melhorar os cuidados oferecidos aos pacientes afetados por essa complexa interação de doenças autoimunes.

A necessidade de mais pesquisas sobre a relação entre doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças reumáticas autoimunes (DRA) é evidente, à medida que surgem novas questões e desafios clínicos. Estudos adicionais são cruciais para a compreensão abrangente dos mecanismos subjacentes a essa interação complexa e para identificar alvos terapêuticos potenciais que possam melhorar o manejo e os resultados clínicos. Pesquisas translacionais e estudos de coorte longitudinais podem fornecer insights valiosos sobre a progressão e o prognóstico dessas condições concomitantes, bem como sobre a eficácia de diferentes abordagens terapêuticas.

Além disso, investigações sobre biomarcadores preditivos podem desempenhar um papel crucial na identificação precoce de pacientes em risco de desenvolver DRA em pacientes com DII, permitindo intervenções direcionadas e personalizadas. O avanço na compreensão dos fatores genéticos e ambientais que influenciam a interação entre DII e DRA também requer mais pesquisas, visando identificar novos biomarcadores e desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas mais direcionadas. Em última análise, um compromisso contínuo com a pesquisa é fundamental para avançar no campo e melhorar os

cuidados oferecidos aos pacientes afetados por essa complexa interação de doenças autoimunes.

CONCLUSÃO

A interação entre doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças reumáticas autoimunes (DRA) foi objeto de considerável investigação, revelando uma associação complexa e multifacetada entre essas condições. Estudos epidemiológicos destacaram uma prevalência aumentada de DRA em pacientes com DII, evidenciando uma possível interação fisiopatológica entre os sistemas gastrointestinal e imunológico. Mecanismos imunológicos compartilhados, como inflamação crônica, disfunção de células T e produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, foram identificados como elementos-chave nessa relação. Além disso, fatores genéticos e ambientais desempenharam papéis cruciais na suscetibilidade e progressão de ambas as condições autoimunes.

A abordagem terapêutica integrada emergiu como uma estratégia promissora no manejo de pacientes com DII e DRA, visando não apenas controlar a inflamação, mas também modular os mecanismos imunológicos subjacentes compartilhados. A necessidade de uma equipe multidisciplinar e de mais pesquisas foi amplamente reconhecida para otimizar o tratamento e melhorar os resultados clínicos. Investigações adicionais sobre biomarcadores preditivos e fatores genéticos e ambientais são essenciais para uma compreensão mais aprofundada dessa complexa interação entre DII e DRA. Em última análise, a integração de abordagens terapêuticas personalizadas e multidisciplinares é fundamental para melhorar os cuidados oferecidos aos pacientes afetados por essa interseção de doenças autoimunes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. XU Q, Ni JJ, Han BX, Yan SS, Wei XT, Feng GJ, Zhang H, Zhang L, Li B, Pei YF. Causal Relationship Between Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Immunol.* 2022 Jan 24;12:746998. doi: 10.3389/fimmu.2021.746998.
2. COOPER J, Pastorello Y, Slevin M. A meta-analysis investigating the relationship between inflammation in autoimmune disease, elevated CRP, and the risk of dementia. *Front Immunol.* 2023 Jan 27;14:1087571. doi: 10.3389/fimmu.2023.1087571.

3. SHIGESI N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, Missmer SA, Rahmioglu N, Zondervan KT, Becker CM. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Jul 1;25(4):486-503. doi: 10.1093/humupd/dmz014.
4. NASH P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, McInnes I, Pope JE, van der Heijde D, Stoffer-Marx M, Takeuchi T, Trauner M, Winthrop KL, de Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Boehncke WH, Emery P, Isaacs JD, Kremer J, Lee EB, Maksymowych WP, Voshaar M, Tam LS, Tanaka Y, van den Bosch F, Westhovens R, Xavier R, Smolen JS. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):71-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398.
5. XU WD, Feng SY, Huang AF. Role of miR-155 in inflammatory autoimmune diseases: a comprehensive review. *Inflamm Res*. 2022 Dec;71(12):1501-1517. doi: 10.1007/s00011-022-01643-6.
6. ANTONATOS C, Panoutsopoulou M, Georgakilas GK, Evangelou E, Vasilopoulos Y. Gene Expression Meta-Analysis of Potential Shared and Unique Pathways between Autoimmune Diseases under Anti-TNF α Therapy. *Genes (Basel)*. 2022 Apr 27;13(5):776. doi: 10.3390/genes13050776.
7. FINELLI R, Leisegang K, Finocchi F, De Masi S, Agarwal A, Damiani G. The impact of autoimmune systemic inflammation and associated medications on male reproductive health in patients with chronic rheumatological, dermatological, and gastroenterological diseases: A systematic review. *Am J Reprod Immunol*. 2021 May;85(5):e13389. doi: 10.1111/aji.13389.
8. GIBSON FT, Amber KT. Autoimmune blistering diseases provoked during the treatment of chronic inflammatory disease with biologic agents: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020 May;59(5):520-524. doi: 10.1111/ijd.14686.
9. MEYER F, Weil-Verhoeven D, Prati C, Wendling D, Verhoeven F. Safety of biologic treatments in solid organ transplant recipients: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Dec;51(6):1263-1273. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.08.013.
10. LOPEZ A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Hachulla E, Lahfa M, Lortholary O, Loulergue P, Paul S, Roblin X, Sibilia J, Blum M, Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun*. 2017 Jun;80:10-27. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.011.
11. LIMKETKAI BN, Godoy-Brewer G, Parian AM, Noorian S, Krishna M, Shah ND, White J, Mullin GE. Dietary Interventions for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Sep;21(10):2508-2525.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2022.11.026.
12. WEHKAMP J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Feb 5;113(5):72-82. doi: 10.3238/arztebl.2016.0072.

13. LUO J, Xu Z, Noordam R, van Heemst D, Li-Gao R. Depression and Inflammatory Bowel Disease: A Bidirectional Two-sample Mendelian Randomization Study. *J Crohns Colitis*. 2022 May 10;16(4):633-642. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab191.
14. SÁNCHEZ-Quintero MJ, Rodríguez-Díaz C, Rodríguez-González FJ, Fernández-Castañer A, García-Fuentes E, López-Gómez C. Role of Mitochondria in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 4;24(23):17124. doi: 10.3390/ijms242317124.
15. PEYRIN-BIROULET L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Garry R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, PARIENTE B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110(9):1324-38. doi: 10.1038/ajg.2015.233.