

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIV

Capítulo 4

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UM OLHAR SOBRE AS MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais E O EIXO INTESTINO-PELE

BENICIO VARGAS DA ROSA¹
GIOVANNA MANZOCHI SANTOS¹
ISADORA GEHLEN PERUZZO¹
JULIANNA GRIEBELER SWERTS¹
LAURA MACEDO BONATTO¹
LAURA VIEIRA DE SOUZA¹
RAFAEL DA SILVA¹
PHELIPE DOS SANTOS SOUZA²

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.

2. Docente – Departamento de Clínica Médica do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Manifestações Extraintestinais; Pioderma Gangrenoso

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), representadas pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RU), são enfermidades crônicas caracterizadas por inflamação persistente do trato gastrointestinal, cuja etiologia envolve fatores genéticos, ambientais e imunológicos ainda não completamente elucidados (HURTADO *et al.*, 2024; FERREIRA *et al.*, 2025). A incidência crescente dessas doenças, observada globalmente nas últimas décadas, é frequentemente atribuída ao estilo de vida ocidental e a mudanças ambientais que influenciam a suscetibilidade individual (HURTADO *et al.*, 2024). Além do acometimento intestinal, as DII cursam com manifestações sistêmicas que podem preceder, acompanhar ou divergir da atividade inflamatória luminal, revelando sua natureza complexa e multifatorial (NUNES *et al.*, 2013).

Entre essas manifestações, destacam-se as alterações dermatológicas, presentes em aproximadamente 10% dos pacientes com DII (FERREIRA *et al.*, 2025). Dentre elas, o eritema nodoso, o pioderma gangrenoso e a síndrome de Sweet configuram as principais dermatoses associadas, podendo variar desde quadros leves e autolimitados até apresentações graves com significativa morbidade (ANTONELLI *et al.*, 2021; MARZANO *et al.*, 2018; COHEN, 2007). Além disso, terapias utilizadas no tratamento das DII, como agentes biológicos anti-TNF, podem desencadear reações cutâneas paradoxais, ampliando o espectro de possíveis manifestações (CLEYNEN *et al.*, 2016; STINCO *et al.*, 2013).

A compreensão do chamado eixo intestino-pele tem ganhado importância crescente, sustentada pela observação de que intestino e pele compartilham vias imunológicas, mecanismos

inflamatórios e interações moduladas pela microbiota (CALATAYUD *et al.*, 2020; ANDRADE & GUREVICH, 2023). Alterações da permeabilidade intestinal, ativação de vias Th1/Th17, disfunção de neutrófilos e migração aberrante de linfócitos constituem alguns dos mecanismos propostos para explicar a conexão fisiopatológica entre os dois órgãos (HE *et al.*, 2023; JATANA *et al.*, 2023). Assim, o surgimento de lesões cutâneas pode refletir não apenas a atividade intestinal, mas também processos imunológicos sistêmicos relacionados à DII (MARZANO *et al.*, 2019).

Diante da relevância clínica, diagnóstica e prognóstica dessas manifestações, torna-se essencial aprofundar o entendimento sobre sua fisiopatologia e apresentação, bem como sobre sua inter-relação com a atividade da doença intestinal. Assim, o objetivo deste trabalho é revisar as principais manifestações cutâneas associadas às doenças inflamatórias intestinais e analisar os mecanismos do eixo intestino-pele que fundamentam essa relação.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com busca nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), MEDLINE e SciELO. Foram utilizados os seguintes descritores, em português e inglês, de acordo com os DeCS/MeSH: Doenças Inflamatórias Intestinais, Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa, Manifestações Cutâneas, Eritema Nodoso, Pioderma Gangrenoso, Síndrome de Sweet, Dermatoses Neutrofílicas e Eixo Intestino-Pele.

Foram incluídos artigos publicados em português, inglês e espanhol, no período de 2007 a 2025, disponíveis na íntegra e que abordassem as manifestações cutâneas associadas às doenças inflamatórias intestinais, aspectos fisiopatológicos ou a relação entre intestino e pele. Foram

considerados estudos originais, revisões narrativas e sistemáticas, relatos e séries de caso relevantes ao tema.

Foram excluídos artigos duplicados entre as bases, publicações disponíveis apenas em forma de resumo, trabalhos que não abordavam diretamente a temática proposta e estudos cujo foco não se relacionava às manifestações dermatológicas ou aos mecanismos imunológicos envolvidos.

Após a seleção dos textos pertinentes, procedeu-se à leitura analítica e interpretação crítica do material, organizando-se os achados de forma descritiva em categorias temáticas referentes à fisiopatologia das DII, às principais manifestações cutâneas, incluindo eritema nodoso, pioderma gangrenoso e síndrome de Sweet, e às reações cutâneas relacionadas ao tratamento, além das implicações clínicas e terapêuticas discutidas na literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição de DII

As DII, representadas principalmente pela DC e pela RU, constituem enfermidades crônicas caracterizadas por processos inflamatórios de etiologia ainda não completamente esclarecida, que acometem o trato gastrointestinal e figuram entre as principais causas de diarreia crônica. Nas últimas décadas, tem-se observado um aumento significativo na incidência dessas doenças em escala global, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, o que é frequentemente atribuído ao estilo de vida ocidental e a fatores ambientais envolvidos em sua gênese (HURTADO *et al.*, 2024).

A DC caracteriza-se por uma inflamação granulomatosa que pode acometer qualquer segmento do tubo digestivo, com predileção pelo íleo terminal e pelo cólon, enquanto a RU

apresenta inflamação contínua, restrita ao cólon e reto, limitada à mucosa e à lâmina própria (FERREIRA *et al.*, 2025; HU *et al.*, 2022). Entre os pacientes diagnosticados com DII, até 40% podem desenvolver manifestações extraintestinais, sendo as cutâneas observadas em mais de 10% dos casos. Essas manifestações têm importância clínica significativa, pois impactam a qualidade de vida e podem estar associadas comorbidades graves, como colangite esclerosante primária e tromboembolismo venoso (FERREIRA *et al.*, 2025).

Manifestações extraintestinais

As principais manifestações dermatológicas associadas às DII incluem eritema nodoso, pioderma gangrenoso, lesões relacionadas ao tratamento e síndrome de Sweet, também conhecida como dermatose neutrofílica febril aguda, que se apresenta clinicamente como uma dermatose distinta e potencialmente grave.

Embora geralmente associada à atividade inflamatória intestinal, pesquisas recentes apontam que fatores genéticos e imunológicos estão envolvidos no desenvolvimento dessas manifestações, havendo genes específicos relacionados à presença de lesões cutâneas, além de possíveis associações com o uso de agentes anti-TNF utilizados no tratamento da doença (FERREIRA *et al.*, 2025). Diante da relevância clínica e social dessas manifestações, o reconhecimento precoce das alterações dermatológicas associadas às DII é fundamental para o diagnóstico oportuno e o manejo terapêutico adequado, contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, estudos voltados à identificação e caracterização das manifestações cutâneas em portadores de DII, tornam-se essenciais para aprimorar o cuidado clínico e ampliar o conhecimento acerca da magnitude dessas afecções no contexto regional e nacional.

O eixo intestino-pele

A pele e o intestino compartilham características estruturais e funcionais importantes, sendo ambos ricos em suprimento vascular, habitados por comunidades microbianas diversificadas e atuando como interfaces vitais entre o corpo humano e o ambiente externo. A microbiota intestinal desempenha papel central nesse eixo, contribuindo não apenas para digestão e fornecimento de nutrientes essenciais, como vitaminas e ácidos graxos, mas também modulando a resposta imunológica, a permeabilidade intestinal e os processos inflamatórios sistêmicos. Esse equilíbrio microbiano é altamente individualizado e dinâmico, influenciado por fatores genéticos, ambientais e hábitos de vida, do nascimento até idade adulta e envelhecimento, refletindo-se na composição e estabilidade da microbiota. Perturbações nesse ecossistema podem levar a desregulações imunológicas que afetam órgãos distantes, incluindo a pele, ilustrando o chamado eixo intestino-pele (CALATAYUD *et al.*, 2020; ANDRADE *et al.*, 2023).

Assim, em pacientes com DII, alterações na microbiota e na barreira intestinal podem estar associadas ao surgimento de manifestações cutâneas, funcionando tanto como indicadores da atividade da doença quanto como expressões sistêmicas da inflamação intestinal. Compreender essas interações é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas integrativas que promovam a homeostase intestinal e cutânea, prevenindo complicações e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (CALATAYUD *et al.*, 2020; ANDRADE *et al.*, 2023).

Fisiopatologia das DIIs

A fisiopatologia das DII envolve a interação entre predisposição genética, resposta imu-

ne desregulada e fatores ambientais que comprometem a integridade da barreira intestinal. A ativação exacerbada de células do sistema imune inato e adaptativo, particularmente linfócitos T helper (Th1, Th17) e neutrófilos, leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-23, promovendo inflamação crônica da mucosa intestinal (MARZANO *et al.*, 2019; CLEYNEN *et al.*, 2016). Essa resposta inflamatória sistêmica pode ultrapassar o trato gastrointestinal e atingir outros órgãos, explicando o aparecimento das manifestações extra-intestinais, especialmente as cutâneas (NUNES *et al.*, 2013; HURTADO *et al.*, 2024).

Dermatoses neutrofílicas, como a síndrome de Sweet, representam um exemplo clássico dessa ligação imunológica, na qual o recrutamento anômalo de neutrófilos, mediado por citocinas e quimiocinas intestinais, resulta em infiltração dérmica e formação de lesões dolorosas e eritematosas (COHEN, 2007; MATOS *et al.*, 2009; VON DEN DRIESCH, 1994). Além disso, a utilização de agentes biológicos, principalmente os anti-TNF, embora eficazes na redução da inflamação intestinal, pode desencadear reações paradoxais de pele, como psoríase ou pioderma gangrenoso, fenômeno possivelmente relacionado à modulação desequilibrada das vias TNF/IL-23 (STINCO *et al.*, 2013; CLEYNEN *et al.*, 2016; MENTER *et al.*, 2008). Desse modo, a fisiopatologia das DII reflete um eixo intestino-pele interligado, em que mediadores inflamatórios sistêmicos e predisposição genética convergem para manifestações clínicas além do trato gastrointestinal.

Mecanismos imunológicos compartilhados

As manifestações extraintestinais são observadas em uma parcela significativa dos pacientes e a pele é um órgão-alvo com forte associa-

ção imunológica com o intestino. A compreensão dos mecanismos imunopatológicos que sustentam essa associação é fundamental para a compreensão dos pacientes que apresentam essas manifestações, para o manejo clínico e o desenvolvimento de terapias direcionadas. Esses mecanismos compartilhados envolvem a migração aberrante de linfócitos, a ativação de vias de células T e macrófagos, a reatividade cruzada antigênica entre o eixo intestino-pele, os autoanticorpos, a disfunção de neutrófilos e outros fatores que reduzem a integridade anti-inflamatória (CALATAYUD *et al.*, 2020). A migração aberrante de linfócitos (“*aberrant homing*”) é quando linfócitos ativados no intestino podem migrar para a pele por expressarem moléculas de adesão e quimiocinas comuns aos dois sítios. Em condições fisiológicas, normalmente, moléculas como MAd-CAM-1, $\alpha 4\beta 7$ integrina, CCL25/CCR9 guiam os linfócitos ao intestino. Na DII, a expressão ectópica dessas moléculas e de quimiocinas como CCL20, CCL27 e CXCL9–11 em outros tecidos, como a pele, permite que os linfócitos intestinais Th1, Th17, $\gamma\delta T$ se direcionem ao tegumento, gerando inflamação cutânea. Assim, há um “tropismo cruzado” entre intestino e pele mediado por interações entre linfócitos e endotélio (HE *et al.*, 2023).

Além disso, há a ativação das vias Th1, Th17 e TNF- α , que são vias centrais na DII e também estão presentes nas lesões cutâneas. A ativação de macrófagos e células T auxiliares leva à liberação de TNF- α , IL-12, IL-23, IL-17 e IFN- γ . O excesso dessas citocinas provoca inflamação tanto intestinal quanto cutânea e esse processo é comprovado pela eficácia terapêutica de anti-TNF (infiximabe) e anti-IL12/23 (ustekinumabe) nas lesões de pele e reforça o mecanismo patogênico compartilhado entre intestino e tegumento. A disbiose

intestinal é outro fator que comprova essa resposta compartilhada através de células T auxiliares, quando a reatividade cruzada antigênica do eixo intestino-pele é capaz de gerar antígenos bacterianos semelhantes aos da pele, promovendo mimetismo molecular e reatividade cruzada imune. Esse processo ocorre quando células T ativadas no intestino reconhecem antígenos semelhantes na pele, como citado anteriormente. Além da expressão de antígenos, os autoanticorpos circulantes, produzidos contra proteínas colônicas que compartilham epítomos com antígenos cutâneos, formam complexos imunes capazes de induzir inflamação da pele (LEVINE & BURAKOFF, 2011). A disfunção dos neutrófilos na DII diz respeito à ativação persistente dessas células, com produção elevada de TNF- α , IL-1 β e espécies reativas de oxigênio. Esses neutrófilos ativados podem migrar e ser reativados na pele, causando lesões neutrofilicas como pioderma gangrenoso (PG) e eritema nodoso (EN). O eixo IL-1 β –neutrófilo é particularmente relevante no pioderma gangrenoso associado à DII. Já o papel do TNF- α é visto como mediador comum entre lesões psoriáticas e intestinais, pois exibem altas concentrações de TNF- α , indicando um eixo imunológico compartilhado. Essa sobreposição também explica porque anti-TNF- α , como infiximabe, podem tratar simultaneamente as manifestações intestinais e cutâneas, como citado anteriormente (JATANA *et al.*, 2023).

Também, existem outros fatores sistêmicos, como citocinas circulantes e aumento da permeabilidade intestinal, que permitem o trânsito de produtos microbianos e metabólitos, alterando a imunidade inata da pele, juntamente com a redução de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e moléculas como hialuronano que quebram o equilíbrio anti-inflamatório (HE *et al.*, 2023).

Genética e ambiente

As DIIs decorrem de uma interação complexa entre predisposição genética, fatores ambientais e resposta imune anômala à microbiota intestinal. Estudos demonstram que polimorfismos em genes relacionados à via da interleucina-23 (IL-23R) e ao reconhecimento de padrões microbianos, como o NOD2/CARD15, aumentam a susceptibilidade às DII e influenciam o risco de manifestações extra-intestinais, especialmente as cutâneas (CLEY-NEN *et al.*, 2016; MARZANO *et al.*, 2019). Essas alterações genéticas modulam a resposta inflamatória sistêmica e favorecem a ativação neutrofílica, mecanismo central nas dermatoses neutrofílicas, como a síndrome de Sweet, frequentemente associada à doença de Crohn e à colite ulcerativa (VON DEN DRIESCH, 1994; COHEN, 2007; MATOS *et al.*, 2009).

Além dos fatores genéticos, o ambiente exerce papel determinante (dieta, tabagismo, infecções, estresse e uso de medicamentos modulam o eixo intestino-pele), alterando a permeabilidade intestinal e o equilíbrio imunológico (CALATAYUD *et al.*, 2020; HURTADO *et al.*, 2024). A terapêutica biológica, especialmente com agentes anti-TNF, também se insere nesse contexto, podendo controlar manifestações inflamatórias e induzir reações cutâneas paradoxais, fenômeno parcialmente explicado por variações genéticas individuais (STINCO *et al.*, 2013; CLEYNEN *et al.*, 2016). Assim, compreender a interação entre fatores genéticos e ambientais é essencial para elucidar a heterogeneidade clínica das DII e aprimorar o manejo das manifestações dermatológicas associadas.

Eritema nodoso

O eritema nodoso representa a manifestação cutânea que mais se associa às DII. Cabe

definir que trata-se de uma paniculite, se apresentando clinicamente como nódulos dolorosos e eritematosos localizados em região pré-tibial de forma bilateral (ANTONELLI *et al.*, 2021).

O eritema nodoso acomete cerca de 4 a 15% dos pacientes diagnosticados com qualquer uma das DII, sendo mais comum na DC do que na colite ulcerativa (ANNESE, 2019). Embora possa ocorrer em qualquer faixa etária e em ambos os sexos, é mais frequente em mulheres jovens, dos 20 aos 40 anos (ANNESE, 2019). Seu aparecimento pode acompanhar a atividade da doença intestinal em si, podendo recidivar junto das crises intestinais ou não (ANTONELLI *et al.*, 2021).

Embora muito associado com DII, o EN pode estar associado com outras causas medicamentosas, oncológicas e infecciosas como infecção estreptocócica, sarcoidose e tuberculose (UNGUREANU *et al.*, 2019).

Em relação à fisiopatologia, o EN é uma paniculite imunomediada, desencadeada pela resposta inflamatória sistêmica da DII, envolvendo múltiplas citocinas pró-inflamatórias, infiltração celular nos septos da gordura subcutânea e formação de complexos imunes, resultando na lesão característica da pele (HE *et al.*, 2023). A reação imunológica envolvida é complexa e se caracteriza por paniculite septal sem vasculite primária. O EN ocorre por uma resposta de hipersensibilidade tardia do tipo IV, mediada por células T, onde a resposta imune sistêmica é desencadeada pelos antígenos advindos da atividade inflamatória intestinal (HE *et al.*, 2023).

A DII libera citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1, IL-6 e interferon- γ , que favorecem um estado de inflamação sistêmica. As citocinas favorecem a infiltração de células inflamatórias no tecido adiposo subcutâneo, com maior prevalência nos septos, o que causa edema, necrose dos adipócitos e infiltração do tecido por neutrófilos, histiócitos e linfócitos, resultando

nos nódulos subcutâneos (ANTONELLI *et al.*, 2021).

No tocante ao quadro clínico, a manifestação se dá por nódulos subcutâneos palpáveis, dolorosos, firmes e eritematosos, com tamanho variável de 2 a 6 cm, localizados na face anterior dos membros inferiores, com maior prevalência nas regiões pré-tibiais. As lesões são súbitas e geralmente bilaterais, de coloração vermelha intensa variando até o púrpura, com evolução posterior para acastanhado (ANNESE, 2019).

As lesões costumam desaparecer de forma espontânea em 3 a 6 semanas e não costumam ulcerar (ANTONELLI *et al.*, 2021). Na presença das lesões, pacientes referem sintomas sistêmicos como febre, mal-estar, artralgia com predominância em tornozelos e joelhos, além de dor abdominal nos pacientes com DII ativa (ANTONELLI *et al.*, 2021).

O diagnóstico é realizado, em sua maior parte, de forma clínica com base nas características das lesões e no contexto clínico apresentado pelo paciente, principalmente se houver histórico de DII. Quando necessário, a biópsia de pele pode ser solicitada para confirmação histopatológica (ANNESE, 2019). Exames laboratoriais podem ser solicitados para identificar outras causas associadas e avaliar a atividade da DII. Neste caso, solicita-se hemograma, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, provas de função hepática, provas infecciosas (HE *et al.*, 2023).

Embora seja mais associado à DII, o eritema nodoso pode se apresentar devido a outras condições, como infecções, uso de medicamentos, doenças autoimunes e oncológicas. Assim, é de suma importância o rastreamento completo quando o diagnóstico não se mostra de forma clara (UNGUREANU *et al.*, 2019).

O tratamento consiste no controle sintomático local e sistêmico e manejo adequado da doença desencadeadora (ANNESE, 2019).

Quando tratado adequadamente, o EN responde bem apresentando resolução espontânea em semanas a meses, sem sequelas importantes (ANTONELLI *et al.*, 2021). Repouso, elevação de membros inferiores e uso de compressas frias são medidas não farmacológicas essenciais para o alívio dos sintomas locais de dor e edema (ANTONELLI *et al.*, 2021). Anti-inflamatórios não esteroidais são a primeira escolha no tratamento, com foco na indometacina e naproxeno. Nos casos mais graves ou persistentes, os corticosteroides sistêmicos são indicados considerando o risco de imunossupressão (ANNESE, 2019). A inflamação na pele pode ser reduzida com o uso de iodeto de potássio via oral (HE *et al.*, 2023).

O tratamento adequado da DII com imunomoduladores e terapias biológicas é fundamental para controle dos sintomas extracolônicos e prevenção de recidivas (HE *et al.*, 2023). Para casos refratários, alternativas terapêuticas incluem a colchicina, dapsona e hidroxicloroquina (ANTONELLI *et al.*, 2021).

Pioderma gangrenoso

Dentre as lesões cutâneas, o PG é uma lesão inflamatória rara, ulcerativa e dolorosa, que está fortemente associada a doenças sistêmicas, especialmente à DII. O PG pertence ao grupo das dermatites neutrofilicas e se caracteriza por ulcerações crônicas com bordas violáceas irregulares de rápida progressão (MARZANO *et al.*, 2018).

O pioderma gangrenoso acomete de 1 a 3% dos pacientes diagnosticados com DII, sendo mais comuns nos pacientes com DC. É uma manifestação extracolônica significativa que ocorre em qualquer fase da DII, mas que se relaciona de forma mais frequente à atividade da doença. Costuma acometer adultos jovens independente do sexo, além de poder se relacionar com outras doenças autoimunes e hematológicas (FUJITA *et al.*, 2020).

Trata-se de uma dermatose neutrofílica inflamatória rara multifatorial, de fisiopatologia não completamente esclarecida. Acredita-se que envolva disfunções da imunidade inata e adaptativa, especialmente relacionada com a resposta dos neutrófilos, ocorrendo quimiotaxia alterada destas células. O acúmulo de leucócitos na derme e em tecidos subjacentes provoca necrose tecidual e formação de úlceras características da doença. Nas lesões, ocorre superexpressão de citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL-1 alfa e beta, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-23, IL-36 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além de ativação exacerbada de vias JAK2/STAT1 que se relacionam com imunidade inata e adaptativa. Uma característica importante ocorrida nas lesões é a patergia, presente em cerca de 30% dos pacientes, o que demonstra hiperatividade inflamatória local. A patergia se caracteriza pelo desenvolvimento ou agravamento das lesões após traumas cutâneos mínimos (MARZANO *et al.*, 2018; FUJITA *et al.*, 2020).

A manifestação costuma iniciar com aparecimento rápido de pápulas, pústulas, vesículas ou nódulos inflamados que evoluem para úlceras de característica dolorosa, base necrótica, bordas irregulares, de coloração violácea, com extensão variável e borda solapada. As úlceras da PG são extremamente dolorosas e progredem de forma rápida, podendo atingir grandes superfícies com coalescência de lesões múltiplas. As lesões costumam surgir nos membros inferiores, tronco, região glútea e no períneo, embora possa ocorrer em qualquer parte do corpo. A patergia é peça fundamental no diagnóstico, sendo representada por lesões agravadas após trauma cutâneo mínimo.

O pioderma gangrenoso pode se apresentar de diversas formas, sendo elas: PG ulcerativo clássico, PG pustuloso, PG vegetativo, PG periestomal, PG genital e extracutâneo. O ulcera-

tivo clássico é o subtipo mais comum e se apresenta com úlceras necróticas dolorosas e de bordas elevadas. O pustuloso inicia com pústulas e costuma ser o mais associado com as exacerbações da DII, também apresentando febre e artralgias. O vegetativo é o mais superficial, apresentando uma úlcera indolente e bordas menos definidas. O PG periestomal ocorre em pacientes com estomas, e os dois últimos são as formas mais raras da doença.

O diagnóstico se dá, na maior parte, pela clínica e por exclusão em decorrência da ausência de exames laboratoriais ou histopatológicos diagnósticos específicos. A história clínica com presença de úlceras dolorosas de progressão rápida, associada com DII ou outras doenças imunomediadas e patergia, é fundamental para o diagnóstico correto. A biópsia cutânea é realizada a fim de excluir infecções, neoplasias e outras causas possíveis. Expõe infiltrado inflamatório denso em derme e tecido subcutâneo com predominância de neutrófilos, necrose e alterações vasculares mas sem padrão patognomônico, o que dificulta o diagnóstico de forma isolada. Exames laboratoriais podem auxiliar na busca e exclusão de diagnósticos diferenciais possíveis. Neste caso, são solicitados exames laboratoriais de rotina, juntamente de provas inflamatórias, culturas e sorologias. A exclusão de causas infecciosas é fundamental para evitar tratamentos inadequados de imunossupressão (MARZANO *et al.*, 2018; FUJITA *et al.*, 2020).

A recidiva está intimamente ligada à atividade da DII, sendo fundamental o controle da doença intestinal a fim de evitar novos episódios da doença (MARZANO *et al.*, 2018; FUJITA *et al.*, 2020).

Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda)

Em primeira análise, vale ressaltar que a síndrome de Sweet (SS), ou dermatose neutrofílica febril aguda, representa uma das manifestações

cutâneas mais intrigantes associadas às DII. Sob essa lógica, apesar de ser uma doença rara, sua ocorrência chama atenção, na medida em que expressa uma profunda interação entre o sistema imunológico intestinal e as manifestações cutâneas (COHEN, 2007).

No que tange à epidemiologia, estudos observacionais mostram que a SS ocorre em menos de 1% dos pacientes com DII, com maior associação à DC em contraponto à RU (COHEN *et al.*, 2022). Tal predominância pode estar relacionada às diferenças imunológicas entre ambas as doenças. A RU tem predomínio de vias Th2 e a DC envolve resposta Th1 e Th17 mais exacerbada, com maior liberação de citocinas como TNF- α , IL-17 e IL-23, moléculas estas que estão diretamente relacionadas na fisiopatologia da SS (MARZANO *et al.*, 2019). Por conseguinte, relatos de casos apresentados por Matos *et al.* (2019) apontam que a SS pode preceder o diagnóstico da DII, representando a primeira manifestação clínica e um processo inflamatório intestinal subjacente em alguns pacientes. Desse modo, reforça-se a necessidade de investigação multidisciplinar, na qual a dermatologia não apenas trata a lesão, mas pode levantar a hipótese de uma doença sistêmica que não foi descoberta.

Dado o mecanismo fisiopatológico da SS, este é multifatorial, uma vez que a ativação exacerbada da imunidade inata, com predomínio de neutrófilos na derme, ocorre em resposta a citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α (COHEN, 2007; MARZANO *et al.*, 2019). Ademais, pacientes com DII apresentam níveis elevados dessas citocinas na mucosa intestinal, sugerindo um espelhamento cutâneo do processo inflamatório intestinal. Outro ponto relevante é o papel da microbiota intestinal: na DII, podem liberar produtos microbianos que estimulam o sistema imune, atravessam a barreira epitelial e alcançam a circulação, ativando neutrófilos à distância, como na

pele (MARZANO *et al.*, 2019). Tal hipótese reforça o conceito do “eixo intestino-pele”, já aceito em condições como psoríase e dermatite atópica, entretanto, infelizmente, ainda pouco explorado na DII.

Em relação à apresentação, a SS apresenta-se tipicamente com placas eritematosas, edematosas, dolorosas e de evolução súbita, conjuntamente a sintomas sistêmicos como febre, mal-estar, artralgias e leucocitose. Deve-se salientar que as lesões costumam localizar-se em face, pescoço e membros superiores (VON DEN DRIESCH, 1994). No que concerne ao diagnóstico, este é confirmado por biópsia de pele, que revela infiltrado dérmico neutrofilico denso, sem evidência de vasculite verdadeira (COHEN, 2007). Assim, critérios clínicos e histológicos, como os propostos por Von Den Driesch, permanecem como ferramenta fundamental para diferenciar a SS de diagnósticos diferenciais como pioderma gangrenoso, eritema nodoso, vasculites e infecções cutâneas.

O manejo da SS na DII continua como um desafio terapêutico, no qual corticoides sistêmicos representam a terapia de primeira linha, com resposta geralmente rápida (COHEN, 2007). Todavia, em pacientes com DII, há a preocupação de que o uso prolongado de corticoides pode agravar a dependência do fármaco e comprometer o controle intestinal. Dessa maneira, em casos refratários, as opções como colchicina, dapsona, ciclosporina e até agentes biológicos têm sido utilizados (MATOS *et al.*, 2009). Sob essa perspectiva, relatos contemporâneos descrevem resposta favorável ao ustekinumabe, um antagonista da IL-12/23, em pacientes com DC e SS subcutânea, o que reforça o papel da via IL-23/Th17 na patogênese da doença (COHEN *et al.*, 2022).

Por fim, do ponto de vista clínico, o prognóstico geralmente é favorável, mas a SS apresenta alta taxa de recorrência (de cerca de 30%), muitas vezes acompanhando os picos de atividade

da DII (MARZANO *et al.*, 2019). Tal fato indica que a remissão intestinal deve ser entendida como parte essencial do tratamento da manifestação cutânea.

Lesões relacionadas ao tratamento

Por outro lado, fora das manifestações próprias da DII, diversas lesões cutâneas podem estar relacionadas ao uso de medicamentos empregados no tratamento. Dentre eles, os principais agentes implicados são tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina), metotrexato e biológicos anti-TNF (CLEYNEN *et al.*, 2016).

Em relação às tiopurinas, estas podem desencadear reações de hipersensibilidade cutânea, fotossensibilidade e até mesmo dermatites graves, embora sejam pouco frequentes. Os anti-TNF, por sua vez, estão associados a um amplo espectro de manifestações, sendo descritas em até 25% dos pacientes em uso crônico (NUNES *et al.*, 2013).

Dentre as lesões mais comuns associadas a agentes biológicos, destacam-se:

- Dermatite eczematosa e xerose, que podem surgir de forma precoce, respondendo bem a corticoides tópicos e hidratantes (STINCO *et al.*, 2013).
- Psoríase paradoxal, considerada uma reação imunológica adversa paradoxal, já que o anti-TNF é terapia para psoríase, mas pode induzir lesões semelhantes em alguns pacientes (CLEYNEN *et al.*, 2016).
- Infecções cutâneas oportunistas, como micoses e herpes-zóster, que refletem o estado de imunossupressão (NUNES *et al.*, 2013).
- Neoplasias cutâneas (melanoma e não-melanoma), cujo risco parece estar aumentado em pacientes sob uso prolongado de imunossuppressores e biológicos, embora os dados ainda sejam controversos (MENTER *et al.*, 2008).

Desse modo, o manejo depende do tipo e gravidade da reação: manifestações leves geralmente não exigem suspensão do fármaco, mas, em casos graves, como psoríase paradoxal extensa ou infecções severas, podem requerer troca de classe terapêutica (CLEYNEN *et al.*, 2016).

Correlação entre atividade da doença e manifestações cutâneas

A relação entre atividade inflamatória intestinal e manifestações cutâneas é bem documentada, embora nem sempre linear (FERREIRA *et al.*, 2020; HURTADO *et al.*, 2024). No eritema nodoso, observa-se forte correlação temporal com a atividade da DII, sendo as lesões frequentemente coincidentes com surtos intestinais (NUNES *et al.*, 2013). Já no PG e na SS, a associação é mais variável, podendo ocorrer tanto em fases ativas quanto em remissão da doença intestinal (COHEN, 2007; MARZANO *et al.*, 2019).

Esse comportamento sugere que, além da inflamação luminal, fatores imunológicos sistêmicos e predisposições genéticas desempenham papel determinante na patogênese das dermatoses (CLEYNEN *et al.*, 2016; CALATAYUD *et al.*, 2020). A liberação de citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17 e IL-23 e a ativação neutrofílica sustentam um estado inflamatório sistêmico contínuo, mesmo na ausência de atividade intestinal significativa (MARZANO *et al.*, 2019; HURTADO *et al.*, 2024).

Portanto, o surgimento ou agravamento de lesões cutâneas deve ser interpretado como potencial marcador de desregulação imunológica global, exigindo reavaliação do controle terapêutico da DII. O reconhecimento precoce dessa correlação possibilita intervenção oportuna e previne complicações sistêmicas e cutâneas de maior gravidade (STINCO *et al.*, 2013).

Perspectivas futuras

Os avanços recentes no entendimento do eixo intestino-pele e na imunopatogênese das DII abrem caminho para abordagens terapêuticas mais específicas e integradas. O estudo da microbiota intestinal e sua influência sobre a resposta imune cutânea representa um dos campos mais promissores, com potenciais aplicações em terapias probióticas, simbióticas e moduladores de barreira intestinal (CALATAYUD *et al.*, 2020).

A expansão do uso de biológicos e novas moléculas, como os inibidores de JAK e antagonistas da IL-23, tende a refinar o manejo das manifestações cutâneas refratárias, reduzindo efeitos paradoxais e ampliando as opções personalizadas de tratamento (CLEYNEN *et al.*, 2016; MENTER *et al.*, 2008).

Adicionalmente, a integração entre dermatologia, gastroenterologia e imunologia deve se consolidar como eixo fundamental no acompanhamento desses pacientes, com ênfase em protocolos multidisciplinares e monitoramento longitudinal. Estudos prospectivos multicêntricos são necessários para melhor elucidar a cronologia entre atividade intestinal e manifestações cutâneas, assim como para definir biomarcadores confiáveis de inflamação sistêmica e cutânea (MARZANO *et al.*, 2019).

Em síntese, o futuro do manejo das DII e de suas manifestações cutâneas caminha para uma medicina de precisão, voltada ao equilíbrio imunológico global e à restauração da homeostase entre intestino e pele.

CONCLUSÃO

As manifestações cutâneas associadas às DII representam um importante componente do espectro sistêmico dessas enfermidades, refletindo a complexa interação entre o trato gastrointestinal, o sistema imunológico e a pele. Ao longo do capítulo, observou-se que condi-

ções como eritema nodoso, pioderma gangrenoso e síndrome de Sweet não apenas são relativamente frequentes, mas também podem acompanhar ou anteceder a atividade intestinal, reforçando seu papel como marcadores clínicos relevantes. Além disso, reações paradoxais induzidas por terapias biológicas ampliam ainda mais o conjunto de apresentações cutâneas, evidenciando a necessidade de compreensão abrangente desses fenômenos.

A fisiopatologia dessas manifestações demonstra a existência de um eixo intestino-pele dinâmico, sustentado por vias imunológicas compartilhadas, ativação de células inflamatórias, disfunção de neutrófilos, migração aberrante de linfócitos e influência da microbiota intestinal. Esses mecanismos evidenciam que as dermatoses relacionadas às DII extrapolam o conceito de manifestações isoladas e refletem um estado inflamatório sistêmico, no qual fatores genéticos e ambientais modulam tanto a expressão clínica quanto a gravidade das lesões cutâneas. Dessa forma, o entendimento integrado entre imunologia, gastroenterologia e dermatologia torna-se essencial para interpretação adequada dos casos.

Por fim, o reconhecimento precoce das manifestações cutâneas, associado ao manejo conjunto entre as especialidades, é fundamental para reduzir a morbidade, otimizar o controle da DII e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A literatura demonstra avanços consistentes na compreensão desses mecanismos e no desenvolvimento de terapias direcionadas, mas também evidencia lacunas que merecem investigação futura, especialmente no que diz respeito à modulação da microbiota e à personalização terapêutica. Assim, o aprofundamento no eixo intestino-pele e nas dermatoses associadas às DII representa não apenas um campo de crescente interesse científico, mas também uma ferramenta essencial para o cuidado integrado e humanizado desses indivíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, I.F.G. & GUREVICH, L. Relação microbiota intestinal e pele saudável: uma revisão sistemática CONCISA. *BWS Journal*, v. 6, p. 1, 2023.
- ANNESE, V. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*, v. 7, p. 66, 2019. doi: 10.4103/sjmms.sjmms_81_18.
- ANTONELLI, E. *et al.* Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, 2021. doi: 10.3390/jcm10020364.
- CALATAYUD, P.A. *et al.* O papel do intestino nas doenças dermatológicas: revisão de literatura. *BWS Journal*, v. 3, 2020.
- CLEYNEN, I. *et al.* Anti-TNF induced skin lesions in IBD patients are associated with genetic polymorphisms in the IL23R pathway. *Gut*, v. 65, p. 437, 2016.
- COHEN, N.L. *et al.* Subcutaneous Sweet syndrome successfully treated with ustekinumab in a patient with Crohn's disease. *ACG Case Reports Journal*, v. 9, e00821, 2022.
- COHEN, P.R. Sweet's syndrome: a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 2, 2007. doi: 10.1186/1750-1172-2-34.
- FERREIRA, I.F. *et al.* Manifestações cutâneas na doença de Crohn: diagnóstico e prognóstico. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 13, e4690, 2020. doi: 10.25248/reac.e4690.20.
- FUJITA, H. *et al.* Pathogenesis and treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 600233, 2020.
- HE, R. *et al.* Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease: basic characteristics, therapy, and potential pathophysiological associations. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1234535.
- HURTADO, T.A. *et al.* Estudo das alterações dermatológicas em pacientes com doença inflamatória intestinal e sua associação com a doença de base ou ao seu tratamento. *Delos*, v. 17, p. 270, 2024. doi: 10.55905/rdelosv17.n51-016.
- HU, K.A. *et al.* Subcutaneous Sweet syndrome successfully treated with Ustekinumab in a patient with ulcerative colitis. *ACG Case Reports Journal*, v. 9, n. 11, e00881, 2022. doi: 10.14309/crj.0000000000000881.
- JATANA, S.S. *et al.* A novel murine model of pyoderma gangrenosum reveals that inflammatory skin-gut crosstalk is mediated by IL-1 β -primed neutrophils. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148893.
- MARZANO, A.V. *et al.* Cutaneous involvement in inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Autoimmunity Reviews*, v. 18, p. 201, 2019. doi: 10.1097/01.MIB.0000436959.62286.f9.
- MARZANO, A.V. *et al.* Neutrophilic dermatoses: clinical features and therapeutic perspectives. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v.32, p. 889, 2018.
- MATOS, C. *et al.* Sweet's syndrome associated with Crohn's disease: case report and review of the literature. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, v. 39, p. 122, 2009.
- MENTER, A. *et al.* Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 58, p. 826, 2008. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057.
- NUNES, T. *et al.* Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, v. 20, p. 199, 2013.
- STINCO, G. *et al.* Cutaneous adverse reactions to biologic drugs in patients with inflammatory bowel diseases: a clinical study. *Digestive and Liver Disease*, v. 45, p. 20, 2013.
- UNGUREANU, L. *et al.* Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 20, p. 31, 2020. doi: 10.3892/etm.2019.8321.
- VON DEN DRIESCH, P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 31, p. 535, 1994. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70215-2.