



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA CAROLINA DE CARVALHO E FONSECA

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**FIBROSE PULMONAR COM DIFERENTES FACES: A PROPÓSITO DE UM CASO
CLÍNICO**

Trabalho realizado sob a orientação de:

Dra. Sara Elisabete Marta de Oliveira da Silva Freitas

Prof. Dr. Tiago Manuel Pombo Alfaro

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, abril de 2023

FIBROSE PULMONAR COM DIFERENTES FACES: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Maria Carolina de Carvalho e Fonseca¹, Sara Elisabete Marta de Oliveira da Silva
Freitas^{1,2}, Tiago Manuel Pombo Alfaro^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

Maria Carolina de Carvalho e Fonseca
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
malinaanilorac@gmail.com

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Lista de Abreviaturas	5
Introdução	6
Descrição do caso clínico	7
Discussão	10
Conclusão	15
Agradecimentos	16
Referências	17
Consentimento informado	19
Anexos	20

Resumo

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) são um grupo heterogéneo de doenças que partilham características clínicas, imagiológicas e patológicas, tornando o seu diagnóstico diferencial um processo metuculoso e desafiante. Na evolução natural destas doenças, podemos encontrar diferentes fenótipos e a resposta ao tratamento é muitas vezes inconsistente.

Com este trabalho pretende-se exemplificar a dificuldade diagnóstica no campo das doenças intersticiais, através de um caso clínico que envolve a rara concomitância de dois diagnósticos com potencial de envolvimento pulmonar fibrosante – a Pneumonite da Hipersensibilidade (PH) e a doença pulmonar intersticial secundária a Artrite Reumatoide (AR).

A história clínica apurada e o estudo complementar realizados são inicialmente ponderados em reunião multidisciplinar o que leva a um primeiro diagnóstico de Pneumonite de Hipersensibilidade. O acompanhamento da doente permite, num segundo tempo, conduzir ao diagnóstico de Artrite Reumatoide sendo, neste momento, necessário reequacionar o diagnóstico prévio, bem como as melhores opções terapêuticas que permitam a estabilização de ambas as doenças.

Este caso clínico é, assim, ilustrativo da dificuldade diagnóstica no âmbito das doenças do interstício pulmonar bem como da necessidade de articulação multidisciplinar para aferição diagnóstica e melhor orientação terapêutica, quer à data de diagnóstico quer no seguimento clínico.

Palavras-chave: Pneumonite da hipersensibilidade; Artrite Reumatoide; Doença intersticial fibrosante; Diagnóstico diferencial; Orientação terapêutica

Abstract

Interstitial lung diseases (ILD) are a heterogeneous group of diseases that share clinical, imaging and pathological features, making their differential diagnosis a meticulous and challenging process. In the natural evolution of these diseases, we may encounter different phenotypes and the response to treatment is often inconsistent.

This paper aims to exemplify, through a clinical case, the diagnostic difficulty in the field of interstitial diseases, given the rare concomitance of two diagnoses with potential fibrosing lung involvement - Hypersensitivity Pneumonitis (HP) and interstitial lung disease (ILD) secondary to Rheumatoid Arthritis (RA).

The accurate clinical history and the complementary study performed are initially pondered in a multidisciplinary meeting which leads to a first diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. The follow-up of the patient leads to the diagnosis of Rheumatoid Arthritis and, at this point, it is necessary to re-evaluate the previous diagnosis as well as the best therapeutic options that allow the stabilization of both diseases.

This clinical case illustrates the diagnostic difficulty in the context of pulmonary interstitial diseases as well as the need for multidisciplinary articulation for diagnostic assessment and better therapeutic management, both at the time of diagnosis and during clinical follow-up.

Keywords

Hypersensitivity Pneumonitis; Rheumatoid Arthritis; Interstitial lung diseases; Differential diagnosis; Treatment

Lista de abreviaturas

DPI: Doença Pulmonar Intersticial

PH: Pneumonite da Hipersensibilidade

AR: Artrite Reumatoide

TCAR: Tomografia computadorizada de alta resolução

PFR: Provas de Função Respiratória

CVF: Capacidade vital forçada

VEMS: Volume expiratório máximo no 1º segundo

IT: Índice de Tiffeneau

PO2: Pressão parcial de oxigênio

PCO2: Pressão parcial de dióxido de carbono

LBA: Lavagem broncoalveolar

Anti-CCP: anticorpos anti-peptídeo citrulinado

ATS/JRS/ALAT: ATS - American Thoracic Society; JRS - Japanese Respiratory Society; ALAT - Asociación Latinoamericana del Tórax

FR: Fator reumatoide

ANA: anticorpos anti-nucleares

PCR: Proteína C reativa

UIP: Pneumonia Intersticial usual

DMARD: Drogas antirreumáticas modificadoras de doença

AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides

Introdução

A Pneumonite da Hipersensibilidade (PH) é uma doença pulmonar intersticial na qual existe uma resposta imunológica exagerada face a uma variedade de antigénios inalados repetidamente, para os quais o indivíduo foi previamente sensibilizado. [1,2] A PH desencadeia normalmente uma reação inflamatória mediada por células T, a formação de granulomas e, potencialmente, fibrose pulmonar. [1] Apesar disso, a apresentação clínica da doença depende de variados fatores, como o tempo de exposição ao antigénio, a natureza do mesmo e fatores relacionados com o hospedeiro. [2]

A Artrite Reumatoide é uma doença sistémica autoimune progressiva que se traduz maioritariamente por manifestações articulares, mas também extra-articulares. Relativamente às últimas, o pulmão é um dos órgãos mais afetados, sendo que esta doença pode desencadear doença pulmonar intersticial (com fibrose pulmonar), alterações vasculares, pleurais e/ou das vias aéreas. [3]

O diagnóstico diferencial entre as diferentes DPI é normalmente difícil. [4] O caso clínico que aqui se apresenta destaca-se pela presença simultânea de dois diagnósticos com potencial envolvimento intersticial fibrosante (PH e AR) numa doente com quadro imagiológico de fibrose pulmonar. Este facto obrigou a uma investigação mais complexa do caso, visto que teria de se confirmar se a evolução fibrosante apresentada seria devida apenas a PH possivelmente não controlada com a terapêutica instituída ou se se deveria também a uma contribuição da AR desenvolvida posteriormente. Tendo a doente concomitantemente os dois diagnósticos, houve necessidade de ajuste de medicação para que controlasse ativamente as duas doenças sem potencial efeito deletério de nenhuma delas. Assim, apresenta-se este caso clínico devido à sua complexidade e dificuldade de gestão.

Descrição do Caso Clínico

Doente do sexo feminino, atualmente com 80 anos inicia em 2011 (68 anos) um quadro de tosse irritativa e dispneia progressiva para esforços sucessivamente menores. Inicia estudo em Pneumologista particular e é detetada doença pulmonar intersticial, pelo que é encaminhada para consulta de Pneumologia no Hospital Universitário de Coimbra.

Na observação em primeira consulta, em dezembro de 2011, refere queixas de dispneia para esforços moderados (*Modified Medical Research Council - mMRC 2*), tosse seca ocasional e pieira noturna também ocasional. Nega outros sintomas associados a outros órgãos ou sistemas. Tem exposição doméstica a galinhas e pombos, é doméstica de profissão e não fumadora. Ao exame objetivo, apresenta à auscultação pulmonar, *squeacks* bilaterais e ferveores crepitantes bibasais, sem outras alterações de relevo.

Tem antecedentes de apendicectomia aos 18 anos, obesidade, défice ligeiro de vitamina D, cataratas e insónia. A sua menarca foi aos 17 anos e a menopausa aos 37. G6PA2 (1º trimestre). A medicação habitual inclui alprazolam e etoricoxib 90 em SOS.

Pela suspeita clínica de doença intersticial, complementa o estudo com diversos exames complementares.

Realiza eletrocardiograma que indica ritmo sinusal de 90bpm, radiografia de tórax que revela padrão retículo nodular em ambos os campos pulmonares, mais marcado nos andares médios e inferiores e escoliose. Realiza também tomografia computadorizada torácica de alta resolução (TCAR) em ambulatório, objetivando-se, a toda a altura de ambos os campos pulmonares, espessamento dos septos interlobulares, opacidades reticulares, reticulação intralobular sobretudo à periferia e imagens quísticas subpleurais - áreas compatíveis com fibrose pulmonar. Vêm-se ainda áreas de densificação em vidro despolido, bem como bronquiectasias e espessamento de paredes brônquicas (anexos I, II, III, IV, e V).

A doente é submetida a Provas de Função Respiratória (PFR) que revelam estudo funcional ventilatório normal e difusão alvéolo-capilar pelo monóxido de carbono ligeiramente diminuído. A gasimetria em ar ambiente revela PO₂ de 77 mmHg, PCO₂ de 34 mmHg e pH de 7,48 com saturação de 96% em repouso.

Faz ainda pesquisa de precipitinas para pombos que são positivas (182U/L para N<9.8U/L) e doseamento de autoanticorpos (painel limitado), que é inconclusivo.

É solicitada videobroncoscopia para realização de lavado broncoalveolar (LBA) que revela 200cel/mm³ com 30% de linfócitos e 6% de neutrófilos. A citologia do LBA é inespecífica e a doente é orientada para biópsia cirúrgica que permite constatar que: “a inclusão total do

parênquima pulmonar revela lesões de bronquiolite celular, associadas a marcado infiltrado inflamatório linfoplasmocítico com formação de centros germinativos linfóides reativos assim como pequenos granulomas malformados com histiócitos multinucleados. Associadamente há lesões de fibrose subpleural, que se estendem para o parênquima e envolvem espaços quísticos revestidos por epitélio de tipo bronquiolar. Há escasso parênquima normal, observando-se na interface com as zonas fibróticas, proliferação fibroblástica recente.” A conclusão do patologista é de diagnóstico histopatológico de Pneumonite de hipersensibilidade crónica (atualmente classificada como PH fibrótica) com padrão *UIP-like* (UIP – Pneumonia intersticial usual).

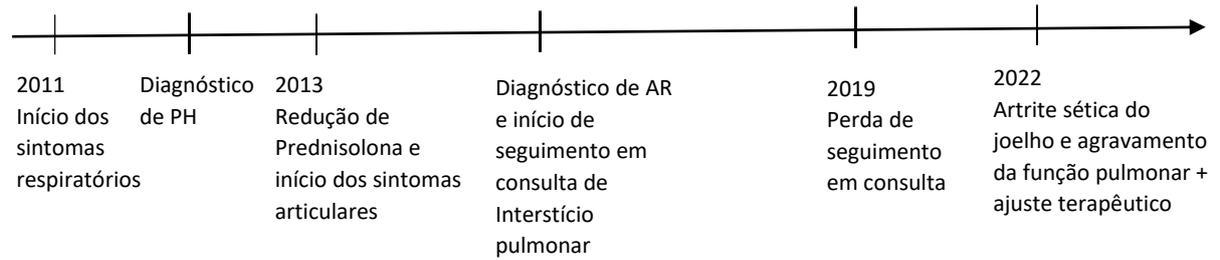
Neste momento é discutido o caso em reunião multidisciplinar e definido o diagnóstico de PH fibrótica, sendo iniciado tratamento com prednisolona em esquema regressivo e azatioprina. Por agravamento de cataratas, é forçada a reduzir de forma célere a corticoterapia sistémica para dose de manutenção.

No início de 2013, surgem queixas osteoarticulares marcadas, que se prolongam por cerca de 6 meses com dor nas pequenas articulações das mãos e pés, tibiotársicas, joelhos e cotovelos, padrão simétrico e aditivo, de ritmo inflamatório, com rigidez matinal com duração superior a 1 hora e é orientada para consulta de Reumatologia. Nessa consulta, é pedido estudo complementar de autoimunidade e proposto internamento, em outubro de 2013, para melhor controlo das queixas álgicas e estudo adicional. Do estudo complementar efetuado, destaca-se positividade para anticorpos anti-peptídeo citrulinado (anti-CCP) que, conjuntamente com observação da doente e constatação de artrite, levam ao diagnóstico de Artrite Reumatoide. Atendendo ao envolvimento pulmonar e não estando ainda esclarecida a contribuição da AR para esse fenómeno nesta doente, é feita revisão do caso com a Pneumologia, Reumatologia, Imagiologia e Anatomia patológica, com revisão de lâminas e ponderação de nova TCAR, que revela agora: reticulação intra-lobular subpleural, associada a bronquiectasias de tração e imagens quísticas subpleurais. Estas alterações envolvem toda a altura de ambos os pulmões, com predomínio inferior. Persistem discretas áreas de densificação em vidro despolido, bem como bronquiectasias e espessamento de paredes brônquicas (anexos VI, VII, VIII, IX e X). É mantido o diagnóstico de PH fibrótica e adicionando agora o diagnóstico de AR, contribuindo provavelmente ambas as doenças para a fibrose pulmonar estabelecida.

Inicia metotrexato para controlo da AR e mantém prednisolona em baixa dose. No entanto, a doente cumpre irregularmente o follow-up e perde seguimento das consultas de Interstício Pulmonar e Reumatologia entre 2019 e 2022, sendo reinternada em 2022 na reumatologia por artrite séptica do joelho. Faz reavaliação pulmonar constatando-se agravamento

imagiológico, funcional e clínico, tendo-se optado por suspender o metotrexato e ficando apenas com prednisolona, salazopirina e tendo iniciado, após discussão em reunião multidisciplinar, anti-fibrótico (nintedanib).

Cronograma:



Discussão

Uma boa abordagem diagnóstica de PH, assim como de quase todas as patologias, deve começar pela história clínica e exame físico do doente. Na PH, tosse e dispneia são os sintomas mais comuns. Os doentes podem apresentar também clínica de toracalgia, perda ponderal e pieira. Ao exame físico é comum encontrar-se, à auscultação pulmonar, crepitações e *squeaks*, que traduzem doença alveolar e das pequenas vias aéreas, respetivamente. Devem também ser feitos testes de função pulmonar, nos quais o padrão restritivo (com CVF (capacidade vital forçada) diminuída relativamente ao previsto) é a alteração mais comum. [1]

Com base nas *guidelines* CHEST, o diagnóstico de PH é feito quando um paciente tem exposição conhecida a antigénios causadores de PH (pode ser feito um teste de deteção de antigénios) e um padrão típico da doença (visível na TCAR). [4,10] Padrão esse que, na PH, quando comparada com outras DPI, compreende alterações como opacidades em vidro despolido, micronódulos ou nódulos centrilobulares, atenuação em mosaico, encarceramento aéreo (mais visível nos cortes em expiração), consolidação parenquimatosa e formações quísticas. Na PH fibrótica podem ainda observar-se opacidades reticulares, bronquiectasias de tração e, ocasionalmente, padrão em “favo-de-mel”, alterações estas que indicam pior prognóstico. [1]

Com base nas *guidelines* ATS/JRS/ALAT (ATS - American Thoracic Society; JRS - Japanese Respiratory Society; ALAT - Asociación Latinoamericana del Tórax), para o diagnóstico definitivo de PH, é necessário também a evidência de linfocitose em LBA. [4,11] Em pacientes com DPI fibróticas, uma contagem linfocitária superior a 30%, é altamente específica para PH. [4]

Quanto ao teste de deteção de antigénio, a positividade de IgG no soro não confirma o diagnóstico, tal como a negatividade não o exclui. [1]

O diagnóstico de PH foi feito nesta doente há vários anos, mas corresponde a um diagnóstico de PH também apoiado pelas *guidelines* atuais, uma vez que apresenta sintomas típicos (tosse e dispneia), *squeaks* e ferveores à auscultação pulmonar, é conhecido o seu contacto com pombos e outras aves na sua habitação, que era também o seu local de trabalho (com positividade para precipitinas para pombos), fez TCAR, objetivando-se algumas alterações compatíveis com PH (alterações descritas acima na página 7). Realizou ainda LBA com contagem linfocitária de 30%. O valor da contagem é *borderline* mas é um fator a favor do diagnóstico de PH fibrótica.

No entanto, estes elementos não eram suficientes para garantir o diagnóstico definitivo de PH pela ausência de alguns dados imagiológicos e presença de valores *borderline*. Nestes casos em que o diagnóstico é incerto mesmo depois dos estudos indicados, é necessária informação histopatológica. [1] Foi então feita uma biópsia cirúrgica cujo resultado anatomopatológico permitiu diagnóstico em conjunto com os outros resultados.

Quanto à AR, a apresentação clínica típica envolve dor e rigidez em diversas articulações. As mais afetadas são as articulações interfalângicas e metacarpofalângicas. A rigidez articular matinal tem normalmente duração superior a 1 hora, o que sugere ritmo inflamatório. [5]

Em 2010, o Colégio Americano de Reumatologia em conjunto com a Liga Europeia Contra o Reumatismo criaram critérios de classificação para AR com o objetivo de diagnosticar a doença em estadios iniciais. [5]

	Score
Target population (who should be tested?): patients who	
1) have at least one joint with definite clinical synovitis (swelling)*	
2) with the synovitis not better explained by another disease†	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A through D; a score of ≥ 6 out of 10 is needed for classification of a patient as having definite RA)‡	
A. Joint involvement§	
One large joint	0
Two to 10 large joints	1
One to three small joints (with or without involvement of large joints)¶	2
Four to 10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
> 10 joints (at least one small joint)**	5
B. Serology (at least one test result is needed for classification)††	
Negative RF and negative ACPA	0
Low positive RF or low positive ACPA	2
High positive RF or high positive ACPA	3
C. Acute phase reactants (at least one test result is needed for classification)‡‡	
Normal CRP and normal ESR	0
Abnormal CRP or normal ESR	1
D. Duration of symptoms§§	
< six weeks	0
≥ six weeks	1

Tabela 1: Critérios de classificação de AR de 2010 segundo o Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia Contra o Reumatismo. [5]

Para o diagnóstico de AR deve ser feito um estudo da autoimunidade, no qual se realiza serologia para avaliar a presença de fator reumatoide (FR) e anti-CCP. Anticorpos anti-CCP são mais específicos de AR do que o FR. Doentes com AR podem ter também positividade para anticorpos anti-nucleares (ANA). Devem quantificar-se os parâmetros inflamatórios - proteína C reativa (PCR) e velocidade de sedimentação (VS) - para seguimento da doença e avaliação de resposta à terapêutica. É ainda importante avaliar a função hepática e renal uma vez que os resultados influenciam as opções terapêuticas. [5]

A doente em questão apresenta 16 articulações dolorosas e 10 tumefactas, incluindo pequenas articulações (A - 5) e rigidez articular matinal com duração superior a 1 hora. A utente tem positividade para anti-CCP (314 U/ml) – título alto) (B – 3). Apresenta também elevação de VS e PCR 2.92 mg/dl (C – 1). Os sintomas têm cerca de 6 meses de evolução (D – 1).

A doente é diagnosticada com AR com 10 pontos segundo a classificação apresentada na tabela 1, o que permite um elevado grau de confiança.

Após este diagnóstico, torna-se imperativo reequacionar o diagnóstico de doença intersticial fibrosante desta doente, uma vez que DPI é a forma mais comum de manifestação pulmonar da AR. [6] Apesar de, na AR, as manifestações articulares precederem normalmente as manifestações pulmonares, pode ocasionalmente acontecer o contrário. [6]

A abordagem diagnóstica em pacientes com qualquer DPI, neste caso, DPI associada ou provavelmente associada a AR requer uma reunião multidisciplinar envolvendo médicos especialistas em Radiologia, Anatomia Patológica, Reumatologia e Pneumologia. Pretende averiguar-se o contributo da AR e da PH anteriormente diagnosticada para a fibrose pulmonar. [6]

Os fatores de risco associados a DPI por AR incluem tabagismo, seropositividade para FR e anticorpos anti-CCP, AR ativa e sexo masculino. [6]

A realização de TCAR é essencial para detetar diferentes padrões e distribuições de DPI, além de ser usada para monitorização da progressão da doença. [6] Na TCAR, todos os padrões de pneumonia intersticial são manifestações possíveis de DPI associada a AR. O padrão mais comumente encontrado em doentes com AR é o padrão *UIP-like* (padrão semelhante ao apresentado por doentes com pneumonia intersticial usual. [6] Este padrão caracteriza-se por alterações reticulares subpleurais com predominância basal e padrão em “favo-de-mel”, bronquiectasias de tração e menor incidência de opacidades em vidro despolido e encarceramento aéreo quando comparado com outros padrões. [6]

Doentes com AR e padrão *UIP-like* na TCAR não necessitam de LBA para confirmação do diagnóstico, uma vez que a correlação com o padrão *UIP-like* radiográfico está bem documentada. [6] Além disso, nos doentes com DPI secundária a AR, o LBA é frequentemente anormal, embora inespecífico. Podemos encontrar alguma linfocitose nas manifestações não-UIP enquanto no padrão UIP é mais comum um aumento de neutrófilos. Também por ser inespecífico, não se recomenda a realização de LBA para diagnóstico de DPI associada a AR, salvo no caso de haver necessidade de exclusão de outras patologias. [6]

A biopsia cirúrgica apenas é considerada se o diagnóstico de DPI associada a AR não for claramente estabelecido pelos exames prévios (como, por exemplo, quando os sintomas respiratórios precedem os sintomas articulares). Os achados anatomopatológicos típicos incluem um elevado número de centros germinativos e alguns focos fibroblásticos, com infiltrado inflamatório inespecífico.

A doente em questão apresenta um padrão UIP-like na TCAR (com bronquiectasias de tração e reticulação intra-lobar subpleural com predomínio inferior), não tem história de tabagismo ou seropositividade para FR mas apresenta seropositividade para anticorpos anti-CCP, bem como doença AR ativa.

Por esta razão, e porque o padrão *UIP-like* é o mais comumente encontrado na DPI por AR, houve necessidade de discutir em reunião multidisciplinar o contributo desta patologia para as alterações imagiológicas encontradas nesta paciente. Foi assim definido que se mantinha o diagnóstico de PH, embora com risco acrescido de evolução fibrótica mais significativa por contribuição da AR para o mesmo efeito. Tornou-se aqui essencial o contributo histopatológico efetuado previamente.

Para o tratamento de PH, o primeiro passo depois da identificação do antigénio causador dos sintomas é a evicção do mesmo. Adicionalmente, deve ser feita uma limpeza profunda do ambiente (neste caso doméstico) para afastar o maior número possível de partículas antigénicas. [1]

Além deste primeiro passo, não existe um algoritmo de tratamento definido para PH, porém pode ser feita uma abordagem baseada no fenótipo da doença em cada caso. [4] Em doentes com declínio grave da função pulmonar ou doença progressiva apesar da evicção do antigénio causal, devem ser considerados corticosteroides sistémicos.

Em indivíduos com PH fibrótica progressiva deve considerar-se a toma de imunossuppressores e fármacos anti-fibróticos. [4] Nintedanib é um fármaco inibidor intracelular da tirosina cinase que funciona como anti-fibrótico e está indicado no tratamento de DPI crónicas fibrosantes uma vez que abrande o declínio da CVF e diminui o risco de exacerbação aguda de DPI ou morte. [4]

Podem também ser consideradas intervenções não-farmacológicas como reabilitação pulmonar, oxigenoterapia e participação em grupos de suporte a doentes com PH. [4]

O transplante pulmonar aumenta a sobrevivência de doentes selecionados com DPI fibrótica progressiva, mas estes devem ser referenciados para avaliação num estadio inicial da doença para maximizar as hipóteses de serem elegíveis para transplante pulmonar. [4]

A doente em questão foi medicada para PH com prednisolona (um anti-inflamatório esteroide) e azatioprina (imunossupressor). Apesar de a terapêutica ser adequada, por agravamento de cataratas, teve de ser reduzida a corticoterapia mais rapidamente. Nesta altura, a doente inicia queixas articulares que, como relatado anteriormente, levam ao diagnóstico de AR. É possível que a doente tivesse já desenvolvido esta última doença mas sem manifestações clínicas devido à corticoterapia, que atua também como tratamento de AR e mascara os seus sintomas.

Já para o tratamento de AR, incluem-se normalmente drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARD), sendo o metotrexato o fármaco de primeira linha, e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e/ou corticosteroides para controlo da dor e inflamação. [5] Quanto ao tratamento da DPI por AR, a melhor estratégia ainda não está bem definida. [6] Apesar disso, a estratégia usada atualmente inclui agentes imunossupressores e corticosteroides. [6]

O uso de Metotrexato era controverso por estar associado a toxicidade pulmonar. [6] Apesar disso, segundo estudos recentes, o Metotrexato não está associado a maior risco de desenvolvimento ou agravamento de DPI por AR. [7]

Quando é feito o diagnóstico de AR, a doente é medicada com metotrexato (imunossupressor DAMD) para controlo da AR e mantém prednisolona em baixa dose, fármaco corticoesteroide capaz de controlar, tanto PH, como AR.

O seguimento de ambas as doenças em consulta é muito importante para monitorizar a evolução das mesmas e identificar possíveis complicações ou necessidade de alteração da terapêutica. Por perda de seguimento das consultas de Interstício Pulmonar e Reumatologia entre 2019 e 2022 (com possível incumprimento terapêutico), a doente teve um grande declínio do seu estado geral, a culminar num episódio de artrite séptica do joelho em 2022 e agravamento imagiológico, funcional e clínico da sua patologia pulmonar.

Decide-se então fazer suspensão de metotrexato devido ao facto de inibir a ação do sistema imunitário da doente, o que poderia condicionar a artrite séptica do joelho e a sua perpetuação), ficando medicada com prednisolona (para AR e PH), salazoprina (para AR) e, devido à progressão da fibrose pulmonar, com o anti-fibrótico nintedanib (como indicado no tratamento de DPI crónicas fibrosantes).

Conclusão

As doenças intersticiais pulmonares colocam sempre um desafio ao diagnóstico apurado da entidade nosológica subjacente pela partilha de diversas características morfofuncionais. Este aspeto torna-se mais marcado na presença de uma doença fibrosante, muitas vezes em estadio avançado de evolução, o que torna a destrição diagnóstica ainda mais difícil.

O caso clínico apresentado é paradigmático pela presença de duas entidades nosológicas com possível envolvimento pulmonar fibrosantes. À luz dos conhecimentos atuais, assumiu-se o diagnóstico de Pneumonite de Hipersensibilidade fibrótica. No entanto, o contributo da Artrite Reumatoide ou o possível enviesamento diagnóstico por não dispormos de métodos mais apurados é algo que irá toldar a avaliação e o seguimento desta doente.

As opções terapêuticas deverão sempre contemplar os aspetos relacionados com um pior prognóstico e, nesse sentido, apesar da incerteza de diagnóstico e de cumprimento terapêutico prévio, perante uma doença fibrótica de fenótipo progressivo dever-se-á ponderar a introdução de um anti-fibrótico. O ajuste de imunossupressão para qualquer uma das entidades deve igualmente ser otimizado, embora a falta de evidência cientificamente robusta leve a esquemas terapêuticos heterogêneos e pouco estandardizados.

Agradecimentos

À Dra. Sara Freitas e ao Prof. Tiago Alfaro, por me terem acompanhado durante a elaboração deste caso clínico, esclarecendo todas as dúvidas.

À minha madrinha de curso que me ajudou, não só agora, mas desde o início dos meus anos em Coimbra.

À minha querida vizinha de cima e a uma outra pessoa muito especial por me ajudarem sempre a manter o foco e a motivação para continuar a trabalhar.

A todos os meus amigos, a minha família conimbricense, que me acompanharam neste percurso tão importante na minha vida.

E, finalmente, à minha família, em especial aos meus pais, à minha tia e à sua melhor amiga e também aos meus irmãos, por me apoiarem incondicionalmente durante toda a minha vida e me darem todas as condições necessárias à minha formação académica e pessoal.

Obrigada Avô, por plantares este sonho.

Referências

1. Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Streck M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy*. 2022 Feb;77(2):442-453. doi: 10.1111/all.15017. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34293188.
2. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):237-50; quiz follow 250. PMID: 26310038.
3. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 May;41(2):225-36. doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.004. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25836639; PMCID: PMC4415514.
4. Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev*. 2022 Feb 9;31(163):210169. doi: 10.1183/16000617.0169-2021. PMID: 35140104; PMCID: PMC9488722.
5. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011 Dec 1;84(11):1245-52. PMID: 22150658.
6. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021 Jun 23;30(160):210011. doi: 10.1183/16000617.0011-2021. PMID: 34168062; PMCID: PMC9489133.
7. Severo CR, Chomiski C, Valle MBD, Escuissato DL, Paiva EDS, Storrer KM. Assessment of risk factors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *J Bras Pneumol*. 2022 Dec 2;48(6):e20220145. doi: 10.36416/1806-3756/e20220145. PMID: 36477171; PMCID: PMC9720882.
8. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):346-352. doi: 10.1093/rheumatology/keaa327. PMID: 32780828.
9. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021 Feb 11;57(2):2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020. PMID: 32646919; PMCID: PMC8212188.

10. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al.. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Aug;160(2):e97-e156. doi: 10.1016/j.chest.2021.03.066. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33861992.
11. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al.. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):e36-e69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):150-151. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Aug 15;206(4):518. PMID: 32706311; PMCID: PMC7397797.

Consentimento Informado para Publicação de material identificável na revista XXXX

Dou permissão para que o seguinte material apareça na versão impressa e eletrônica da revista XXXX.

Título ou Assunto do artigo, ou fotografia, vídeo: fibrose pulmonar com
DIFERENTES FACES - A PROPOSITO DE UM CASO CLÍNICO

Compreendo que o meu nome não será publicado, mas que o completo anonimato pode não ser garantido.

Li o manuscrito ou uma descrição geral do que o manuscrito contém e revi as fotografias, ilustrações, vídeo, que serão publicadas e nas quais estou incluído.

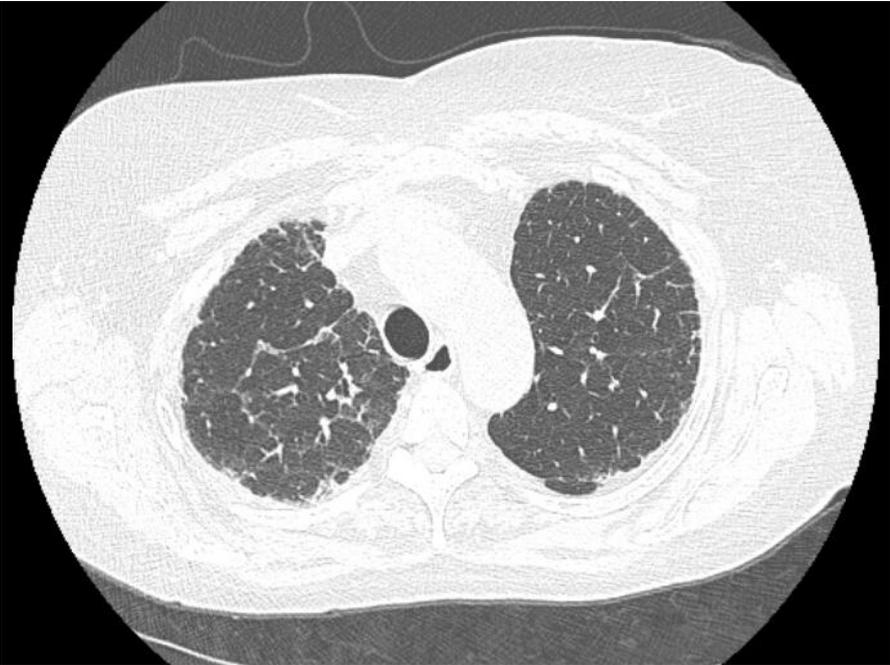
Ou

Foi-me dada a oportunidade de ler o manuscrito e ver todas as fotografias, ilustrações, vídeo nas quais estou incluído, e renunciei o meu direito de o fazer.

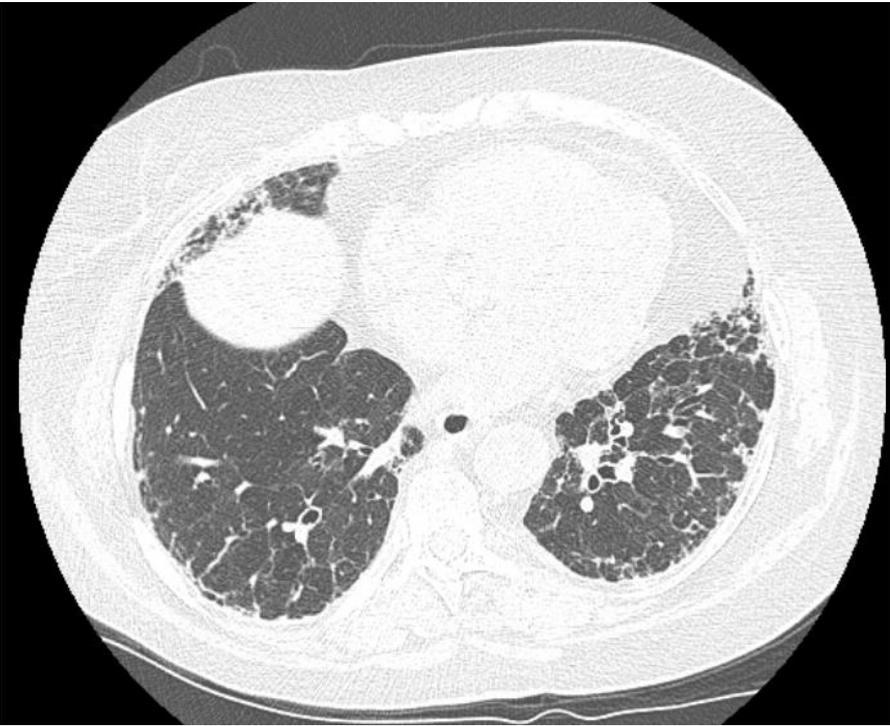
Assinatura Manz Helena B.C. Pereira Data: 15.03.2023

Anexos

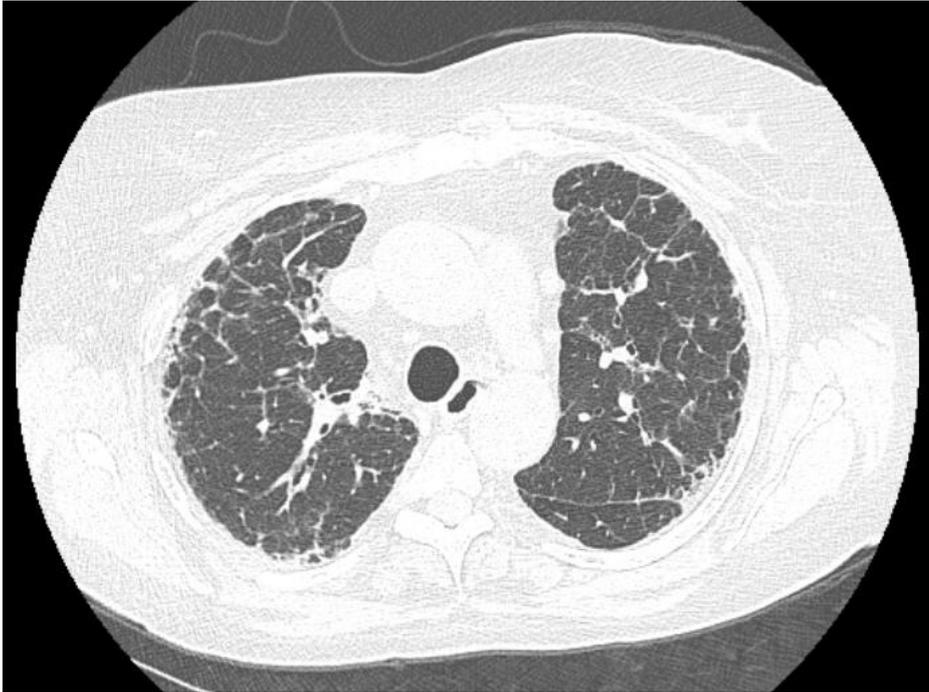
I. TCAR 2013



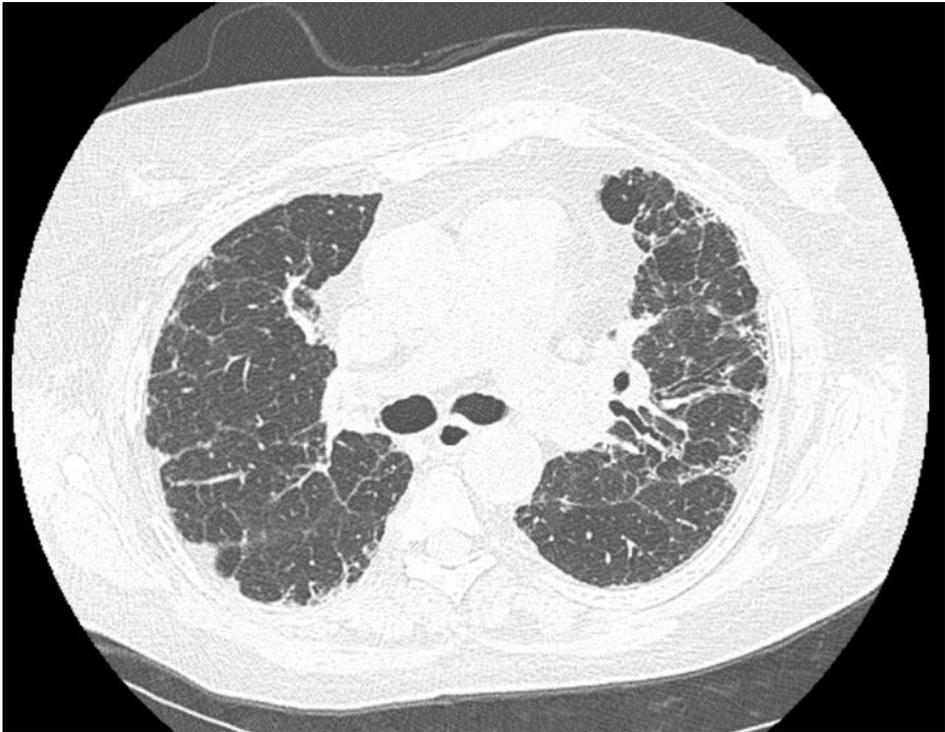
II. TCAR 2013



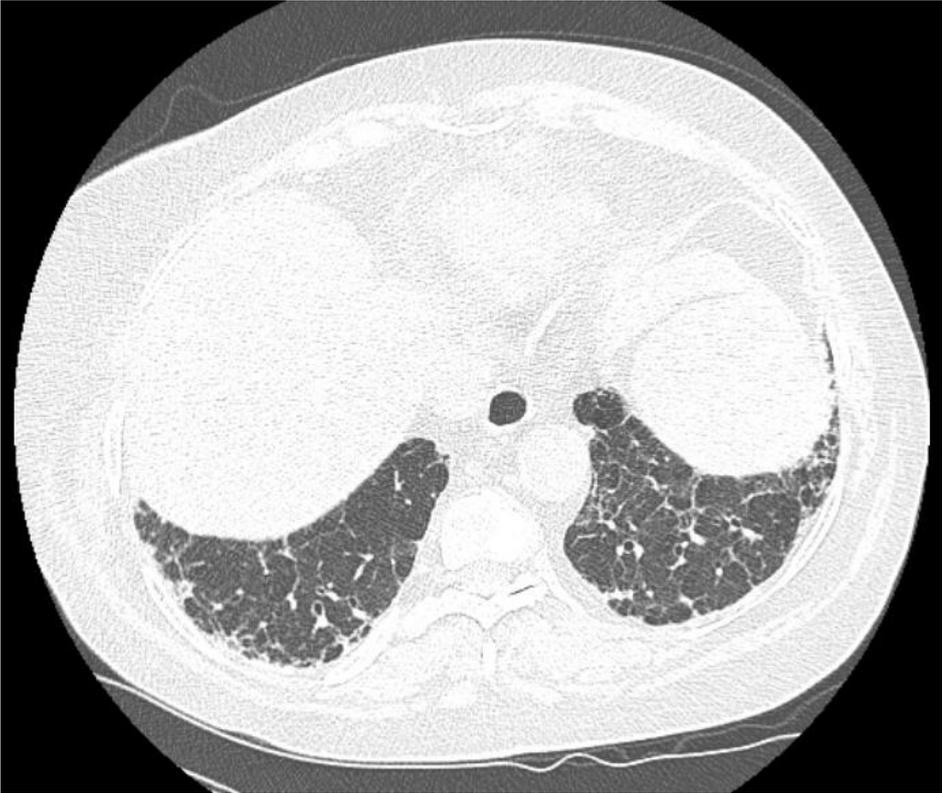
III. TCAR 2013



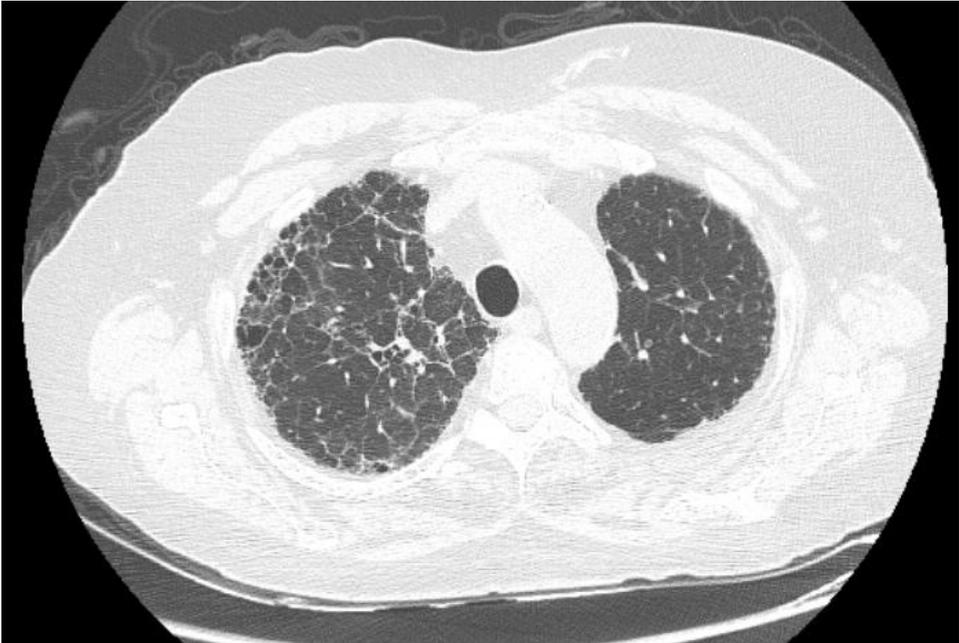
IV. TCAR 2013



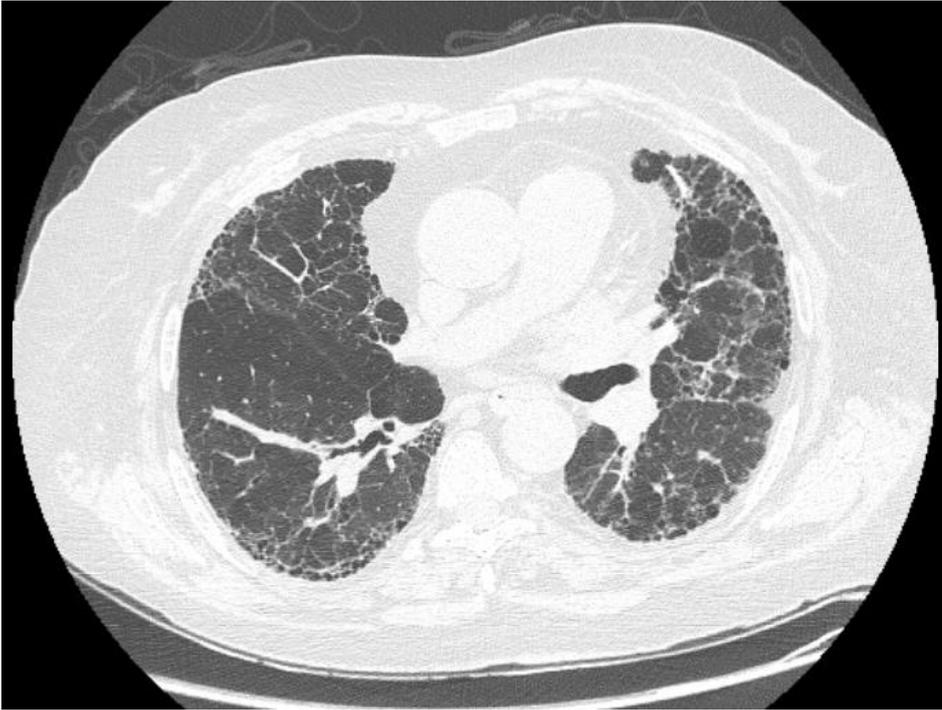
V. TCAR 2013



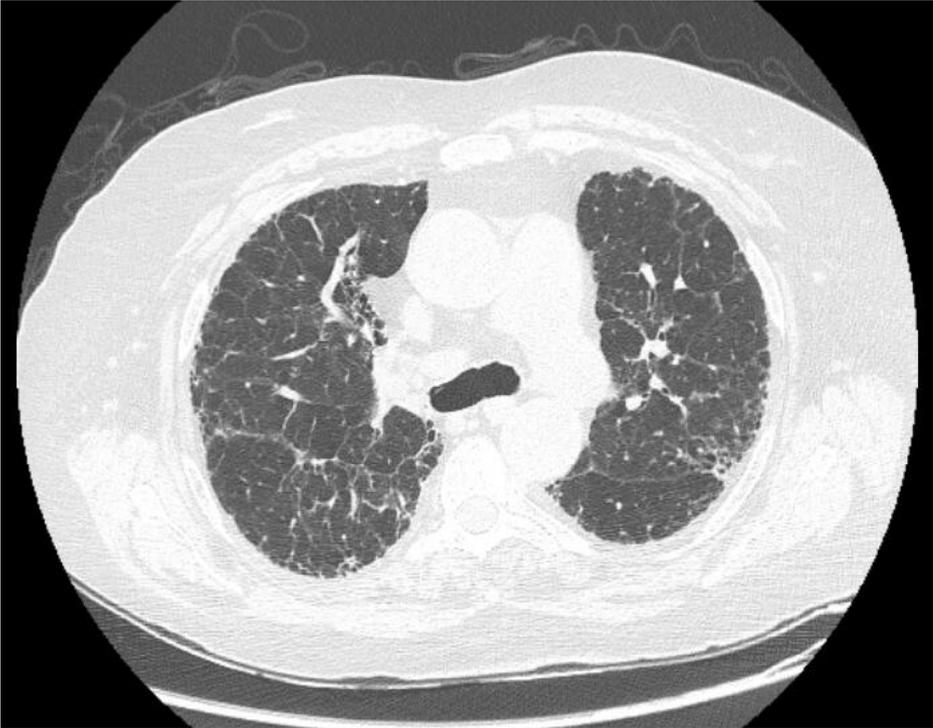
VI. TCAR 2022



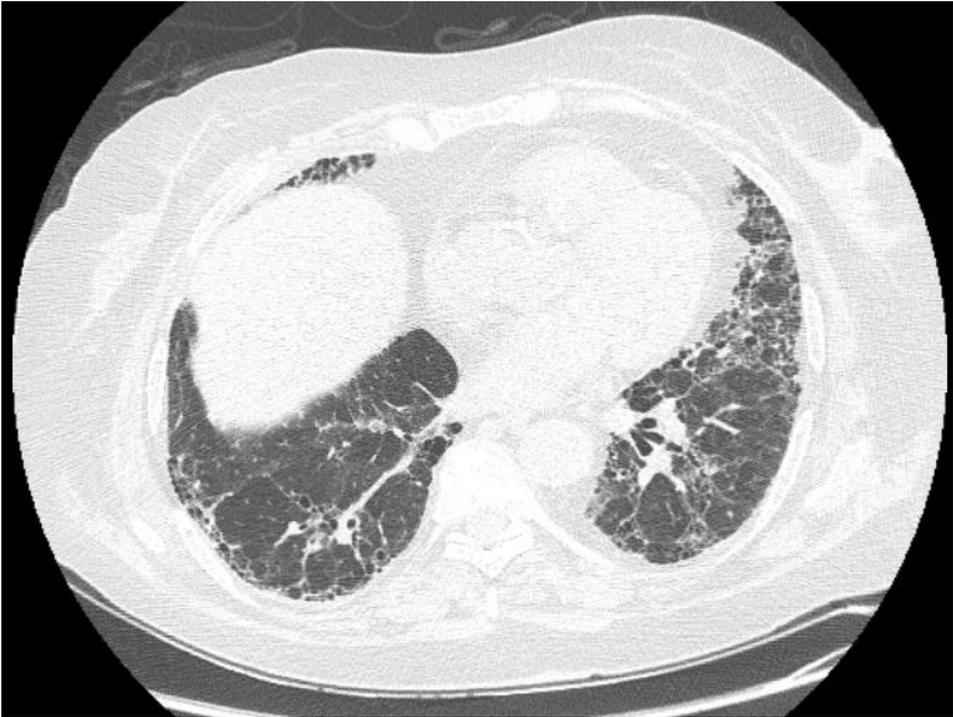
VII. TCAR 2022



VIII. TCAR 2022



IX. TCAR 2022



X. TCAR 2022

