



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

**Um caso de Envolvimento Pulmonar na Colite
Ulcerosa – manifestação extraintestinal,
toxicidade a fármacos ou infeção?**

Catarina Romão Nabais Correia

Orientadora:

Professora Doutora Joana Torres

Junho de 2022

Resumo

A Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa são as duas principais formas de Doença Inflamatória Intestinal. De etiologia desconhecida e com afeção sistémica, incluem diversas manifestações extraintestinais. Apesar do envolvimento músculo-esquelético ou dermatológico ser comum e melhor estudado, o envolvimento pulmonar é mais raro. Este trabalho analisa o caso de um homem de 56 anos, ex-fumador, com Colite Ulcerosa que desenvolve Insuficiência Respiratória, sendo o diagnóstico diferencial discutido entre manifestação extraintestinal, toxicidade a fármacos ou complicação infecciosa. Ainda que o envolvimento pulmonar seja raro, pode estar associado a morbilidade significativa. Um melhor conhecimento e consciência para esta temática pode ajudar a um reconhecimento precoce e atempado e a uma abordagem mais segura e eficaz, procurando reduzir as sequelas de um diagnóstico tardio.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Colite Ulcerosa; Doença de Crohn; Manifestações pulmonares; Toxicidade farmacológica

Abstract

Crohn's Disease and Ulcerative Colitis are the two main forms of Inflammatory Bowel Disease. Of unknown etiology and with systemic affection, they include several extraintestinal manifestations. Although musculoskeletal or dermatological involvement is common and best studied, pulmonary involvement is rarer.

This paper analyzes the case of a 56-year-old man, ex-smoker, with Ulcerative Colitis who develops Respiratory Failure, with the differential diagnosis being discussed between extraintestinal manifestation, drug toxicity or infectious complication.

Although lung involvement is rare, it can be associated with significant morbidity. A better knowledge and awareness of this issue can help early and timely recognition and a safer and more effective approach, seeking to reduce the sequelae of a late diagnosis.

Key words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative Colitis; Crohn's disease; Pulmonary manifestations; Drug toxicity

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

O consentimento do doente foi obtido verbalmente para apresentação do caso.

ÍNDICE

Abreviaturas	4
Objetivos	5
Introdução	6
Epidemiologia	7
Apresentação clínica e diagnóstico	8
Manifestações extraintestinais	9
Manifestações Pulmonares	11
Envolvimento Subclínico.....	13
Envolvimento da Via Aérea	14
Envolvimento do Parênquima Pulmonar	16
Envolvimento Vascular Pulmonar	17
Doença Pulmonar relacionada com a Medicação	18
Infeções oportunistas	25
Caso clínico	27
Discussão	32
Conclusão	35
Bibliografia	36
Anexos	43

Abreviaturas

5-ASA - 5-Aminosalicilatos

Ac – Anticorpos

Angio-TC - Angiografia por tomografia
computorizada

BAAR - Bacilos álcool-ácido-resistentes

CMV - Citomegalovirus

CO – Monóxido de carbono

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva
Crónica

EBV - Vírus Epstein-Barr

ECCO - Organização Europeia do Crohn
e Colite

FEV1 – Volume expiratório forçado no
1ºsegundo

HBA - Hospital Beatriz Ângelo

IGRA - *Interferon gamma release
assay*

LBA – Lavado broncoalveolar

LDH - Lactato Desidrogenase

MEI – Manifestações extraintestinais

MTX – Metotrexato

NSIP - Pneumonia Intersticial Não
Específica

OP - Pneumonia Organizativa

PCR - Proteína C Reativa

PFR – Provas de função respiratória

TCAR – Tomografia Computorizada de
Alta Resolução

TEP – Tromboembolismo pulmonar

TEV – Tromboembolismo venoso

TNF - Tumour Necrosis Factor

VHA - Vírus da Hepatite A

VHB - Vírus da Hepatite B

VHC - Vírus da Hepatite C

VHS – Vírus Herpes Simplex

VIH - Vírus da Imunodeficiência
Humana

VVZ - Vírus Varicela Zoster

Objetivos

Este Trabalho Final de Mestrado tem como objetivos:

- realizar uma breve descrição da Doença Inflamatória Intestinal (DII)
- abordar as manifestações extraintestinais, com foco nas manifestações pulmonares, seu diagnóstico e abordagem
- apresentar um caso clínico de patologia pulmonar num doente com Colite Ulcerosa, do serviço de Gastreenterologia do Hospital Beatriz Ângelo (HBA) em 2021
- procurar discutir o diagnóstico diferencial neste contexto, integrando o conhecimento teórico revisto

Introdução

A DII é uma doença crónica sistémica, de natureza inflamatória e imunomediada, caracterizada por inflamação recorrente do trato gastrointestinal, podendo também afetar outros órgãos e sistemas. (Torres et al., 2017; Ungaro et al., 2017)

Engloba duas entidades principais - a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU) – com padrões de envolvimento, apresentação clínica e até tratamentos distintos. Enquanto na DC o envolvimento é transmural e descontínuo e pode afetar qualquer nível do trato GI, na CU apenas a mucosa é afetada e o envolvimento é contínuo com início no reto e extensão proximal no cólon. (Flynn et al., 2019; Torres et al., 2017; Ungaro et al., 2017)

A etiologia da DII permanece por esclarecer, sendo considerada uma doença multifatorial. Estão descritos componentes genéticos, imunológicos, ambientais e relacionados com o microbioma, que levam a uma resposta imune disfuncional a nível da mucosa. (Zhang et al., 2015)

Apesar do principal envolvimento ser gastrointestinal, as manifestações extraintestinais (MEI) são comuns e causa de morbilidade. As MEI afetam mais frequentemente as articulações, pele e olhos, mas também podem envolver outros órgãos como o fígado ou pulmões. (Rogler et al., 2021)

As manifestações pulmonares, apesar de raras, são cada vez mais descritas e reportadas, podendo estar associadas a significativa morbilidade. (Massart et al., 2020; Rogler et al., 2021) Estas constituem um desafio diagnóstico, visto poderem ser de 3 principais tipos: relacionadas com a DII, resultado da imunossupressão (infeções oportunistas) ou efeito adverso da terapêutica da DII. (Majewski et al., 2015; Massart et al., 2020)

O tratamento tem como objetivo a indução e manutenção da remissão. Consoante a extensão e gravidade da doença, as opções terapêuticas incluem compostos 5-Aminosalicilatos (5-ASA), corticóides, imunomoduladores e biológicos. Nos últimos anos, o tratamento com biológicos tem vindo a crescer, em especial com anti-TNF alfa (Tumour Necrosis Factor), tal como o conhecimento dos seus efeitos adversos. A cirurgia

também pode ser indicada na doença refratária ou em caso de complicações. (Torres et al., 2017; Ungaro et al., 2017)

Epidemiologia

Considerada uma doença de países industrializados, a DII viu a sua incidência e prevalência global crescer nas últimas décadas. Na Europa estima-se uma prevalência de aproximadamente 0,2% da população. (Windsor et al., 2019; Zhao et al., 2021)

Apesar de a incidência estar a estabilizar em zonas de elevada prevalência, continua a aumentar em países em vias de desenvolvimento; a crescente prevalência é explicada pela idade de início mais jovem e pela baixa mortalidade com aumento da esperança de vida. (Burisch et al., 2013; Windsor et al., 2019)

Sendo uma doença crónica, a DII apresenta elevados custos para os sistemas de saúde, com encargos com novos fármacos, hospitalizações e cirurgias. (Burisch et al., 2013; Windsor et al., 2019) A terapia com anti-TNF e outros fármacos biológicos representa o maior peso na carteira dos doentes e sistemas, embora o seu custo tenha diminuído consideravelmente com o aparecimento dos biossimilares. (van der Valk et al., 2014; van der Valk et al., 2016; van Linschoten et al., 2021) Além destes, existem também consideráveis custos sociais, com maiores taxas de absentismo laboral, desemprego e incapacidade permanente para o trabalho. Com o envelhecimento da população e tratamentos inovadores, é necessária preparação para o impacto económico e social no presente e futuro. (Burisch et al., 2013; van Linschoten et al., 2021; Windsor et al., 2019)

Apresentação clínica e diagnóstico

Sendo uma doença típica do adulto jovem, o início é normalmente entre a 2ª e 4ª década de vida, com um pico menos expressivo na 6ª década. (Torres et al., 2017; Ungaro et al., 2017)

O curso da doença é frequentemente crónico intermitente, com períodos de doença ativa/exacerbações que alteram com períodos de remissão. (Torres et al., 2017; Ungaro et al., 2017)

A CU tem como sintomatologia mais comum a diarreia crónica (incluindo noturna), com presença de sangue e/ou muco, urgência fecal, tenesmo e desconforto abdominal. Consoante a extensão da doença, a sintomatologia pode ser mais típica de proctite ou colite. (Ungaro et al., 2017) A DC apresenta-se normalmente com dor abdominal - classicamente no quadrante inferior direito - e diarreia crónica. A doença perianal, como as fissuras, abscessos e fístulas, é característica da DC. Os sintomas sistémicos, mais marcados na DC, podem incluir cansaço, perda de peso e febre. (Flynn et al., 2019; Torres et al., 2017)

O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, endoscópicos, histológicos, analíticos e radiológicos. A colonoscopia até ao íleon terminal continua a ser o gold standard para diagnóstico, complementada com biópsias do intestino. (Flynn et al., 2019)

Manifestações extraintestinais

As manifestações sistêmicas e extraintestinais são comuns na DII com uma incidência altamente variável consoante os estudos. Um estudo italiano retrospectivo com 811 doentes reportou que 41% apresentavam MEI, com predomínio na DC (55,1%), comparativamente com a CU (35,3%). (Zippi et al., 2014) Os doentes com DII podem ter mais que 1 MEI, e quando são afetados por uma, aumenta a probabilidade de desenvolverem MEI adicionais. (Vavricka et al., 2015)

Quanto ao seu início, desenvolvem-se mais frequentemente após o diagnóstico da DII, apesar de cerca de 10% poder preceder o diagnóstico e de 20% surgir simultaneamente. (Levine et al., 2011; Zippi et al., 2014) Um estudo prospetivo suíço de 2015 observou que 26% das MEI surgem antes do diagnóstico de DII, com uma mediana de 5 meses antes. Nestes casos de MEI típicas precoces, é importante os profissionais estarem alertas para a possibilidade do diagnóstico de uma DII, reduzindo um possível atraso diagnóstico. (Vavricka et al., 2015)

Quanto ao tipo, as manifestações músculo-esqueléticas e as dermatológicas são as mais frequentes, apesar de as MEI poderem envolver praticamente qualquer órgão e sistema. (Levine et al., 2011; Zippi et al., 2014). Outros sistemas com possível envolvimento são o ocular, hepatopancreatobiliar, renal ou até pulmonar. A Tabela 1 adaptada de Rogler et al e Garber et al resume o envolvimento sistémico da DII. (Garber et al., 2019; Rogler et al., 2021)

A relação das MEI com a inflamação intestinal é variável, tal como a sua resposta à terapêutica para a DII. Manifestações como a artrite periférica, úlceras aftosas orais, episclerite e eritema nodoso podem estar associadas à inflamação intestinal ativa e assim responder à terapêutica base dirigida à inflamação intestinal. Contudo, a colangite esclerosante primária, espondilite anquilosante e uveíte anterior normalmente são independentes dos períodos de exacerbação intestinal. (Rogler et al., 2021) Algumas MEI podem necessitar de tratamento específico, ou pelo menos que o tratamento base do doente seja decidido de modo a responder tanto ao envolvimento intestinal como extraintestinal. (Garber et al., 2019)

Tabela 1 - Manifestações extraintestinais da DII (adaptado de Rogler et al e Garber et al)

Sistema	Manifestações
Musculoesquelético	Eritema nodoso Pioderma gangrenoso Úlceras aftosas orais Síndrome de Sweet
Mucocutâneo	Artrite relacionada com DII Artrite periférica Artrite axial Entesite
Hepatopancreatobiliar	Colangite esclerosante primária Pancreatite autoimune Hepatite autoimune
Ocular	Uveíte anterior Episclerite e esclerite
Pulmonar	Bronquiectasias Bronquite crónica Bronquiolite Doença intersticial pulmonar Doença granulomatosa Pneumonia organizativa
Vascular	Tromboembolismo Trombose da veia porta

Manifestações Pulmonares

As primeiras referências de manifestações pulmonares remontam a 1976, quando Kraft et al descreveu 6 casos de patologia pulmonar grave após o diagnóstico de DII. (Kraft et al., 1976) Atualmente, o envolvimento pulmonar é consensual.

As manifestações pulmonares ainda são descritas como raras, quando comparadas com as restantes MEI, mas o seu reconhecimento tem vindo a crescer. A sua verdadeira prevalência ainda é desconhecida. (Massart et al., 2020)

Os mecanismos patogénicos sugeridos são vários, desde a origem embrionária comum entre intestino e pulmões do intestino primitivo anterior até à translocação bacteriana do cólon, apesar de não haver consenso. (Majewski et al., 2015)

Este tipo de envolvimento constitui um desafio diagnóstico, visto poderem ser de 3 principais tipos: manifestações relacionadas com a DII, infeções oportunistas resultado da imunossupressão ou toxicidade da terapêutica da DII. (Kröner et al., 2021)

A apresentação clínica é inespecífica, e pode incluir sintomas como a dispneia, tosse, disfonia, dor torácica, sibilos e/ou sintomas constitucionais. (Kröner et al., 2021)

Na investigação, o exame inicial deve ser uma Radiografia de tórax, seguida por Tomografia Computorizada de Alta Resolução (TCAR) nos casos de patologia pulmonar ou se a suspeita se mantiver alta, e ainda broncofibroscopia. Para um diagnóstico definitivo pode ser necessária biópsia pulmonar. (Basseri et al., 2010; Massart et al., 2020)

A abordagem da patologia pulmonar na DII inclui a exclusão de causa infecciosa, cessação de fármaco se suspeita de toxicidade e corticoterapia (inalada ou sistémica), ou em casos refratários, imunossupressores (como a ciclofosfamida ou anti-TNF). Está recomendada avaliação imagiológica de follow-up para monitorizar a evolução. (Basseri et al., 2010; Harbord et al., 2016; Garber et al., 2019) e envolvimento de pneumologista e/ou infeciologista.

Profissionais de saúde, como os gastroenterologistas ou pneumologistas devem estar alertas para este possível envolvimento, procurando um reconhecimento precoce e atempado e redução do risco de complicações e morbilidade, com a prevenção de alterações destrutivas e irreversíveis. (Yilmaz et al., 2010)

Em relação às MEI pulmonares propriamente ditas (as relacionadas com a DII), diferentes tipos de envolvimento estão descritos: via aérea, parênquima pulmonar, vasculatura pulmonar ou serosa (o mais raro) – além do envolvimento subclínico. (Massart et al., 2020)

Uma vez que o caso clínico descreve um doente com envolvimento pulmonar, de difícil diagnóstico e impacto em termos de morbilidade, em seguida descrevem-se mais pormenorizadamente os diferentes padrões e causas de lesão pulmonar associada à DII.

Envolvimento Subclínico

Com o estudo deste tipo de envolvimento, hoje é sabido que apesar de as manifestações clínicas serem raras, o envolvimento subclínico é mais frequente do que se pensava. Alterações nas Provas de função respiratória (PFR) ou na TCAR são comuns. (Ellrichmann et al., 2021; Harbord et al., 2016)

Em relação às alterações nas PFR, a prevalência de resultados alterados nos doentes com DII é variável, estando recentemente descritos valores desde 52% até cerca de 90%. (Ji et al., 2016; Zhao et al., 2017) Não são descritas variações significativas entre a DC e CU. (Ji et al., 2016; Zhao et al., 2017) As PFR como teste de *screening* destas alterações têm a vantagem de serem testes não invasivos e sem exposição a radiação, podendo ser futuros indicadores de envolvimento pulmonar ainda subclínico. As alterações mais comuns são a diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (CO) e a diminuição do Volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1). Outras alterações estão descritas, como um padrão obstrutivo ou restritivo e a hiperreatividade brônquica. A alteração da difusão pulmonar pode sugerir um processo intersticial. Embora não seja consensual, alguns estudos mostraram que estas alterações são mais prevalentes e pronunciadas durante os períodos de exacerbação da doença, apesar de também poderem ser detetadas nas remissões. (Ellrichmann et al., 2021; Ji et al., 2016) Assim, as PFR podem ser um meio não invasivo de deteção de envolvimento pulmonar ainda latente. (Ji et al., 2016; Zhao et al., 2017) embora não existam recomendações de quando devem ser solicitadas, na ausência de sintomas pulmonares.

Em relação aos exames imagiológicos, a TCAR é a melhor e mais acessível opção de estudo, podendo identificar envolvimento intersticial e das vias aéreas latente. (Harbord et al., 2016) O achado mais frequente é o espessamento peri-brônquico (possível significado de inflamação local). (Yilmaz et al., 2010)

Envolvimento da Via Aérea

Das MEI pulmonares, as que resultam de patologia das vias aéreas são as mais frequentes. Qualquer nível da via aérea pode ser afetado, desde a laringe até aos bronquíolos terminais. (Harbord et al., 2016; Kröner et al., 2021; Yilmaz et al., 2010)

O início do envolvimento é variável, podendo ser meses a anos após o diagnóstico da DII, estando inclusivamente casos descritos após colectomia na CU. Predominantemente ocorre nos doentes com CU. (Black et al., 2007; Majewski et al., 2015; Rogler et al., 2021)

As vias aéreas de grande calibre são as mais frequente afetadas, correspondendo até 39% das MEI pulmonares devido a DII; com as bronquiectasias a serem a MEI das grandes vias aéreas mais comum. A sintomatologia principal inclui tosse crónica produtiva com expectoração mucopurulenta abundante, dispneia e hemoptises, com períodos de exacerbação. (Black et al., 2007; Cozzi et al., 2018; Harbord et al., 2016) O principal meio de confirmação do diagnóstico é a TCAR, que pode revelar um espessamento da parede da via aérea e dilatações brônquicas; e que pode ser complementada com broncofibroscopia. (Cozzi et al., 2018; Harbord et al., 2016)

A 2ª forma de envolvimento das grandes vias aéreas mais comum é a bronquite crónica. Outras formas de envolvimento da via aérea mais raras incluem bronquiolite e estenose subglótica e da traqueia. (Black et al., 2007; Garber et al., 2019)

A pneumonia organizativa criptogénica (previamente conhecida por pneumonia organizativa com bronquiolite obliterante) é uma entidade com envolvimento tanto da via aérea como do parênquima, e tem sido descrita como uma MEI da DII, além de estar também associada a toxicidade da terapêutica. Quando desenvolvida no contexto da DII, está associada a uma idade mais jovem. O diagnóstico classicamente recorria a biópsia, mas atualmente há padrões imagiológicos sugestivos, com consolidações dispersas e opacidades em vidro despolido. (Cozzi et al., 2018; Harbord et al., 2016; Kröner et al., 2021)

A abordagem terapêutica consiste principalmente em corticóides, inalados na doença ligeira das grandes vias aéreas ou sistêmicos na doença moderada a grave. (Majewski et al., 2015)

A associação no sentido contrário também é evidente, ou seja, o envolvimento da via aérea não é sempre uma MEI, além disso acontece como patologia pulmonar primária, apesar de ser difícil esta distinção. A incidência da DII apresenta-se mais elevada na população com Doenças das Vias Aéreas, como a Asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), comparativamente com a restante população. (Garber et al., 2019; Harbord et al., 2016; Vutcovici et al., 2016) Ekbom *et al.*, num estudo populacional, mostrou que os doentes com DPOC tinham um risco significativamente superior de desenvolver DC (independente do risco de ser fumador) e CU. (Ekbom et al., 2008)

Envolvimento do Parênquima Pulmonar

O envolvimento intersticial como MEI pulmonar propriamente dita não é comum, estando mais frequentemente associado a efeitos secundários da terapêutica. Este envolvimento é mais comum na CU. (Black et al., 2007; Eliadou et al., 2020; Kröner et al., 2021)

A apresentação clínica pode incluir dispneia, febre, dor torácica pleurítica ou insuficiência respiratória aguda. (Harbord et al., 2016)

Os padrões conhecidos incluem a pneumonia organizativa criptogénica (o mais comum e já abordado anteriormente), pneumonia eosinofílica, pneumonia linfocítica intersticial, pneumonia intersticial não específica, entre outros. Outro padrão intersticial mais raro é a doença granulomatosa pulmonar, que pode ser vista na DC e mimetizar a sarcoidose. (Black et al., 2007; Eliadou et al., 2020; Harbord et al., 2016)

A abordagem diagnóstica é semelhante à anterior, com maior relevo da biópsia pulmonar para a classificação dos diferentes padrões de doença intersticial. (Harbord et al., 2016)

O tratamento inclui corticoides sistémicos, com a maioria dos doentes com resposta favorável, sendo por vezes nos casos refratários necessário adicionar imunomoduladores ou biológicos. Pior prognóstico está associado aos casos que evoluem para fibrose pulmonar, com má resposta aos corticóides, estando descritos casos em que foi necessário referenciar para transplante pulmonar. Estes doentes frequentemente necessitam de serem hospitalizados. (Eliadou et al., 2020; Harbord et al., 2016; Majewski et al., 2015)

Envolvimento Vascular Pulmonar

O risco de desenvolver um tromboembolismo venoso (TEV) é cerca de 2 a 3 vezes superior nos doentes com DII, principalmente trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar (TEP), e especialmente em doentes com doença intestinal ativa. Perante um doente com DII e com sintomas respiratórios de início súbito, como dispneia e dor torácica, os profissionais de saúde devem estar alertas e deve ser excluído um TEP. (Arvanitakis et al., 2021; Black et al., 2007; Cheng et al., 2020; Massart et al., 2020)

Fatores de risco acrescido para TEV incluem os períodos de doença ativa, hospitalizações, cirurgia, gravidez, corticoterapia, e mais recentemente a utilização de fármacos inibidores das JAKs. (Black et al., 2007; Cheng et al., 2020; Harbord et al., 2016) Também o tabagismo e o índice de massa corporal elevado foram associados a maior risco. (Arvanitakis et al., 2021)

A investigação diagnóstica de TEP inclui uma angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC) ou cintigrafia de ventilação-perfusão, assim como a pesquisa de fatores de risco adicionais para eventos trombóticos (estudo da coagulação, etc). O tratamento na DII não difere do tratamento standard do TEP, com anticoagulação parentérica inicial, frequentemente com enoxaparina, com possibilidade de transição para oral, com varfarina ou novos anticoagulantes orais (como o apixabano). (Harbord et al., 2016)

A profilaxia para TEV está recomendada nos doentes com DII hospitalizados, exceto se risco hemorrágico de relevo. A importância desta medida prende-se com a associação desta condição a significativa morbilidade e mortalidade. (Cheng et al., 2020; Harbord et al., 2016)

Doença Pulmonar relacionada com a Medicação

Diversos fármacos usados no tratamento da DII estão associados a lesão pulmonar, como a Sulfasalazina e Mesalamina, Azatioprina, Metotrexato ou anticorpos (Ac) monoclonais anti-TNF. (Kröner et al., 2021; Massart et al., 2020) E de facto, a manifestação pulmonar mais comum é a doença pulmonar induzida por fármacos. O reconhecimento precoce destes efeitos adversos através de um alto índice de suspeição clínica é crucial, pois a cessação imediata pode ser suficiente para interromper o processo patológico e promover a sua regressão. (Basseri et al., 2010; Eliadou et al., 2020; Harbord et al., 2016; Massart et al., 2020) O risco da perpetuação do fármaco indutor de lesão pode ser uma insuficiência respiratória com um fim fatal. (Johkoh et al., 2021; Massart et al., 2020)

De realçar que este tipo de envolvimento pulmonar não é uma MEI propriamente dita, pois não estão diretamente relacionados com a DII, mas sim com a terapêutica. (Massart et al., 2020)

No entanto, o diagnóstico diferencial entre uma manifestação relacionada com a DII e um efeito adverso da terapêutica pode ser complicado. A patologia pulmonar induzida por um fármaco tende mais frequentemente a ser de envolvimento parenquimatoso, comparativamente com uma MEI pulmonar que mais frequentemente envolve a via aérea. Além disso, é essencial investigar fatores precipitantes, como o início recente de um novo fármaco, no caso da doença induzida por fármacos. Por outro lado, a sintomatologia não apresenta diferenças significativas entre patologias. Muitas vezes, um diagnóstico definitivo pode ser difícil visto a maioria dos achados serem inespecíficos, e ser frequente a combinação de múltiplos fármacos, por vezes com mais que um passível de induzir lesão pulmonar. (Basseri et al., 2010; Massart et al., 2020)

Atualmente, existe uma ferramenta online, www.pneumotox.com, que agrega e organiza publicações de toxicidade pulmonar induzida por fármacos, inclusivamente de acordo com o grau de evidência.

O primeiro passo, de extrema importância, é sempre excluir infeção, nomeadamente através de hemoculturas e culturas de expectoração (se a tosse for produtiva), visto a abordagem terapêutica ser radicalmente diferente. Este passo é particularmente

importante se o doente estiver febril, ou apresentar outros sinais ou sintomas de infecção. (Harbord et al., 2016) A opção de iniciar antibioterapia empírica pode ser escolhida até resultados de exames e culturas estarem disponíveis. (D'Andrea et al., 2010)

Posteriormente, a avaliação passa por um exame de imagem e eventual broncofibroscopia. Se necessário para estabelecer o diagnóstico definitivo, pode estar indicada a realização de lavado broncoalveolar (LBA) ou de biópsia: por broncofibroscopia ou cirúrgica por toracoscopia assistida por vídeo. (Basseri et al., 2010; Eliadou et al., 2020; Harbord et al., 2016; Massart et al., 2020) Assim, este é um diagnóstico de exclusão. (Johkoh et al., 2021)

A abordagem inicial inclui sempre a interrupção imediata do fármaco suspeito e se necessário, corticoterapia sistémica (por exemplo, se sintomatologia grave, compromisso funcional ou insuficiência respiratória). Medidas de suporte como a oxigenoterapia e cuidados intensivos estão também incluídas. (Harbord et al., 2016; Johkoh et al., 2021; Majewski et al., 2015) O principal indicador que sugere causalidade neste processo é a melhoria com a suspensão da terapêutica em causa e recorrência com a reintrodução. (Kröner et al., 2021)

Alguns doentes recuperam completamente após a cessação do fármaco responsável, enquanto outros ficam com lesão pulmonar crónica. O risco de dano permanente é maior com Azatioprina, 6-Mercaptopurina e Metotrexato, comparativamente com os compostos 5-ASA ou anti-TNF. (Massart et al., 2020)

Cada fármaco pode estar associado a mais que um padrão de lesão e envolvimento pulmonar. (Eliadou et al., 2020). De seguida revê-se os tipos de doença pulmonar associados a fármacos.

> Mesalamina e Sulfasalazina (Compostos 5-ASA)

Os 5-ASA são a 1ª linha na terapêutica da CU ligeira a moderada, quer na indução da remissão, quer na manutenção. (Raine et al., 2022) Apesar do seu bom perfil de segurança, têm sido descritas lesões pulmonares induzidas por esta classe de fármacos, ainda que com baixa incidência. (Inoue et al., 2014; Oi et al., 2020)

O tempo de latência é variável, desde dias a anos após o início da terapêutica, sendo mais frequente passados 2 a 6 meses. A sintomatologia mais comum inclui dispneia, febre, tosse não produtiva e dor pleurítica, ainda que sejam todos sintomas inespecíficos. (Inoue et al., 2014; Kröner et al., 2021; Majewski et al., 2015)

Os padrões de lesão incluem pneumonia eosinofílica, pleurite exsudativa (com derrame pleural com eosinófilos) e, menos frequentes, pneumonia organizativa criptogénica e granulomatose pulmonar. (Abraham et al., 2013; Harbord et al., 2016)

Durante a investigação diagnóstica, é possível encontrar infiltrados bilaterais nos exames de imagem e eosinofilia (sérica, no LBA, ou em ambos) ou linfocitose. Um indicador útil para distinguir de uma pneumonia bacteriana é a eosinofilia, normalmente ausente na patologia bacteriana. Também está descrito um possível aumento ligeiro da Lactato Desidrogenase (LDH) e aumento ligeiro a moderado da Proteína C Reativa. (Inoue et al., 2014; Massart et al., 2020)

O achado imagiológico típico da pneumonite eosinofílica são infiltrações bilaterais periféricas, predominantes nos lobos superiores, na TCAR, também conhecidas por “edema pulmonar invertido”. Outra característica típica é a boa resposta à corticoterapia. (Inoue et al., 2014)

> Azatioprina e 6-Mercaptopurina

De acordo com as últimas Guidelines da Organização Europeia do Crohn e Colite (European Crohn's and Colitis Organization – ECCO), os análogos das purinas são fármacos imunomoduladores que estão recomendados na manutenção da remissão na CU e DC cortico-dependente, devido ao seu início de ação lento. Podem também ser usados em combinação no início do Infliximab para induzir remissão na DC moderada a grave refratária. Outro uso das tiopurinas é nos doentes sem resposta a um primeiro anti-TNF em monoterapia, por desenvolvimento de Ac contra o fármaco, e para prevenir a formação de Ac

contra o novo anti-TNF, é possível usar a Azatioprina em adição a um novo anti-TNF. (Raine et al., 2022; Torres et al., 2020)

Apesar de muito raras, existem descrições de possível toxicidade pulmonar secundária a esta classe de fármacos.

O início dos sintomas é mais frequente 1 a 4 meses após o início do fármaco. As primeiras manifestações clínicas incluem dispneia, tosse seca e febre posteriormente à introdução do fármaco, com possível risco de insuficiência respiratória grave e necessidade de ventilação mecânica. (Ananthakrishnan et al., 2007; Massart et al., 2020)

Diversos padrões de envolvimento estão descritos, sendo os mais comuns a pneumonite intersticial, doença pulmonar restritiva e pneumonia organizativa criptogénica. (Ananthakrishnan et al., 2007; Kröner et al., 2021; Majewski et al., 2015)

> Metotrexato (MTX)

O MTX, um fármaco conhecido da Artrite Reumatóide, está recomendado na manutenção da remissão da DC cortico-dependente, administrado por via parentérica (subcutânea ou intramuscular). Pode também ser considerado na indução da DC moderada a grave cortico-dependente sem outras alternativas de tratamento médico ou cirúrgico. (Torres et al., 2020)

Apesar da toxicidade pulmonar pelo MTX ser rara, pode ser grave e irreversível, com risco de vida para o doente. A maioria dos casos não estão descritos em doentes com DII, visto o MTX ser mais usado em outras patologias, como a Artrite Reumatóide ou Psoríase. (Majewski et al., 2015; Massart et al., 2020)

A apresentação clínica inclui dispneia progressiva, tosse seca e febre, com possível progressão para taquicardia, hipoxemia e insuficiência respiratória. À auscultação pulmonar, podem ser audíveis crepitações. O início do quadro pode ser agudo, subagudo ou, mais raramente, crónico, e apresenta um período de latência de meses após o início do fármaco, mais frequentemente no 1º ano,

embora possa surgir após a 1ª dose. (Imokawa et al., 2000; Kröner et al., 2021; Majewski et al., 2015) A Pneumonite Intersticial é o padrão mais descrito, com risco de progressão para fibrose pulmonar. Os mecanismos envolvidos na patogénese desta condição são a hipersensibilidade e a toxicidade direta do fármaco. (Imokawa et al., 2000; Kröner et al., 2021)

Os exames de imagem podem revelar um infiltrado intersticial difuso ou misto (intersticial e alveolar) na radiografia de tórax (apesar de também poder ser normal), e opacidades em vidro despolido na TCAR, predominante nos campos pulmonares inferiores. As PFR habitualmente mostram um padrão restritivo com diminuição da capacidade de difusão do CO. O LBA pode apresentar linfocitose e/ou eosinofilia e aumento do rácio CD4/ CD8. No caso de ser realizada biópsia pulmonar (raramente necessária), esta pode revelar um infiltrado intersticial celular, granulomas e/ou dano alveolar extenso, além de ajudar na exclusão de infeção através de análise microbiológica. Estes achados, quer clínicos, imagiológicos ou histológicos, não são específicos para a pneumonite induzida pelo MTX. (D'Andrea et al., 2010; Kröner et al., 2021; Imokawa et al., 2000)

Em caso de suspeita de toxicidade, as medidas mais importantes são a interrupção do MTX e medidas de suporte, como a oxigenoterapia. A maioria dos doentes responde rapidamente à paragem do fármaco, com melhoria clínica em dias e imagiológica em semanas. Alguns doentes podem beneficiar de corticoterapia sistémica, apesar do seu papel não ser tão claro como em outras lesões pulmonares induzidas por fármacos. (D'Andrea et al., 2010; Imokawa et al., 2000; Kröner et al., 2021)

> Anti-TNF

Os anti-TNF, como o Infliximab, são recomendados quer na DC quer na CU, moderada a grave, resistente à terapêutica, e tanto na indução como na manutenção da remissão. Nos últimos tempos, o seu uso tem vindo a crescer e

a ser amplificado, tal como a descrição de efeitos adversos. (Raine et al., 2022; Torres et al., 2020)

Associados à diminuição da imunidade celular mediada pelas células T e outras células do sistema imune, esta classe de fármacos aumenta a suscetibilidade de desenvolver neoplasias (como linfoma), infeções bacterianas, fúngicas e virais e a reativação de infeções latentes, que são abordadas no capítulo “Infeções oportunistas”. (Kröner et al., 2021; Kucharzik et al., 2021)

Além das complicações infecciosas, também outros diferentes padrões de lesão pulmonar estão associados, tais como pneumonite intersticial (o mais descrito), hemorragia alveolar difusa, pneumonia eosinofílica, granulomatose, pneumonia organizativa criptogénica e pleurite/derrame pleural. A Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda é uma possível apresentação ou evolução dos casos de toxicidade por um anti-TNF. A maioria dos estudos destes casos são na Artrite Reumatóide, enquanto que na DII a informação é mais limitada, sendo a maioria das referências apenas de casos clínicos. (Kröner et al., 2021; Lee et al., 2015; Perez-Alvarez et al., 2011; Rofaiel et al., 2017; Schoehl et al., 2016)

A doença pulmonar intersticial induzida pelos anti-TNF é uma complicação grave e potencialmente fatal. (Perez-Alvarez et al., 2011; Rofaiel et al., 2017) Pensa-se que os doentes com CU são mais suscetíveis a este tipo de efeito adverso, pois dos casos descritos, este tipo de complicação pulmonar intersticial é mais frequente nos doentes com CU, apesar de o consumo de anti-TNF ser mais elevado na DC. Outro fator de risco especulado é a idade avançada à data da 1ª administração do anti-TNF. Também o uso prévio ou simultâneo de outros fármacos com potencial de lesão pulmonar pode ser um fator de confusão, ou ainda levar a um efeito sinérgico e aumentar o risco deste tipo de complicação. (Lee et al., 2015)

A sintomatologia à apresentação inclui dispneia, febre e/ou tosse. O período de latência desde o início da administração do fármaco até à manifestação da doença pulmonar é curto, normalmente após as primeiras doses, equivalente aos primeiros 2 meses. Os exames de imagem podem revelar consolidações,

infiltrações bilaterais e/ou opacidades em vidro despolido, e, quando realizada broncofibroscopia, esta pode mostrar um aumento dos leucócitos do LBA, em particular dos linfócitos. O diagnóstico definitivo e classificação de doença intersticial pulmonar só é possível com biópsia pulmonar. (Kröner et al., 2021; Lee et al., 2015; Perez-Alvarez et al., 2011)

Os casos descritos ocorreram inclusivamente em doentes sem patologia pulmonar prévia conhecida, o que reforça a atenção acrescida com que os profissionais devem avaliar estes doentes. (Lee et al., 2015)

A maioria mostra melhoria clínica e imagiológica após a interrupção do fármaco (e se a situação clínica justificar, corticoterapia sistémica), num período de semanas a meses. (Lee et al., 2015)

A interrupção de um anti-TNF não implica a não tentativa de introduzir um novo anti-TNF, se a situação clínica o justificar, estando descritos casos em que tal foi feito sem recorrência de complicações pulmonares; apesar de não existirem estudos que demonstrem segurança em trocar para um anti-TNF alternativo. (Lee et al., 2015)

Infeções oportunistas

Devido à elevada percentagem de doentes a realizarem terapêutica com fármacos imunossuppressores, as infeções oportunistas são uma entidade a que os profissionais que lidam com doentes com DII devem estar atentos. Além da terapêutica imunossupressora, outros fatores de risco infecciosos nos doentes com DII incluem a má-nutrição, obesidade, idade avançada, comorbilidades e doença intestinal ativa. (Kucharzik et al., 2021; Singh et al., 2020; Toruner et al., 2008)

Os fármacos imunossuppressores incluem os corticoides sistémicos, metotrexato, tiopurinas (ex.: azatioprina), inibidores da calcineurina (ex.: ciclosporina), anti-TNF, Ac contra IL-12/IL-23 e inibidores JAK. (Kucharzik et al., 2021; Toruner et al., 2008)

Diferentes terapêuticas estão associadas a diferentes graus de imunossupressão, assim tal como diferentes doses, durações da terapêutica e vias de administração. Por exemplo, a corticoterapia sistémica é considerada significativamente imunossupressora com doses $\geq 20\text{mg}$ durante mais de 2 semanas e, de todos, os anti-TNF são o grupo com maior risco infeccioso, tanto em monoterapia como quando combinados com outros, especialmente os corticoides. Em caso de terapêutica imunossupressora combinada, o risco associado é ainda maior. Também diferentes grupos de fármacos estão associados a agentes específicos, por exemplo os corticoides, anti-TNF e inibidores JAKs às infeções bacterianas e fúngicas, e as tiopurinas às virais. (Kucharzik et al., 2021; Singh et al., 2020; Toruner et al., 2008)

Assim, num doente a fazer terapêutica imunossupressora, e que surja com sintomas respiratórios, deve-se sempre excluir uma infeção pulmonar. O risco inclui a reativação de infeções latentes, como a tuberculose e Citomegalovirus (CMV), ou infeções oportunistas virais e fúngicas, como Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum* ou *Aspergillus* spp. (Ali et al., 2013; Kröner et al., 2021; Kucharzik et al., 2021; Toruner et al., 2008)

Previamente ao início de um anti-TNF, deve-se fazer um estudo pré-imunossupressão, que pode incluir uma radiografia de tórax, serologias virais para Vírus da Hepatite A (VHA), Vírus da Hepatite B (VHB), Vírus da Hepatite C (VHC), Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), CMV, Vírus Epstein-Barr (EBV), Vírus Varicela Zoster (VVZ) e Vírus do

Sarampo, e, para investigação de tuberculose latente, o teste IGRA (*interferon gamma release assay*) e/ou a prova cutânea da tuberculina. (Kucharzik et al., 2021)

Em caso de suspeita de etiologia infecciosa, as serologias, a análise microbiológica do LBA e/ou a biópsia são opções úteis para a investigação do doente. Por exemplo, para confirmação ou exclusão de Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* pode ser útil a colheita e análise com colorações específicas do LBA, ou em alternativa, análise molecular por PCR (Reação em cadeia da polimerase - polymerase chain reaction) da amostra. Outros estudos para excluir infeção incluem hemoculturas; pesquisa na urina de antígenos de *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella* e *Histoplasma*; com amostras de LBA ou expectoração, o exame microscópico direto e para bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR), culturas brônquicas, incluindo para micobactérias ou fungos, e PCR para Influenza, Vírus Herpes Simplex (VHS) e CMV. (Ali et al., 2013; Rofaiel et al., 2017)

Num doente com sintomatologia respiratória, febre, leucocitose, com quadro clínico a agravar, é prática iniciar antibioterapia de largo-espectro, assumindo uma infeção respiratória, até resultados de exames e culturas estarem disponíveis. (D'Andrea et al., 2010; Rofaiel et al., 2017)

Em relação à prevenção das infeções respiratórias, a vacinação anual contra o Influenza é recomendada nos doentes a fazer imunossuppressores, e a vacina antipneumocócica nos doentes com DII. A ECCO recomenda também a vacina contra o SARS-CoV-2 para os doentes com DII. (Kucharzik et al., 2021)

Caso clínico

Homem de 56 anos, ex-fumador (30 UMA), com antecedentes pessoais de patologia hemorroidária e antecedentes familiares de DC (em familiar em 2º grau). Sem outros antecedentes de relevo, nomeadamente de patologia pulmonar prévia.

Diagnosticado em fevereiro de 2020 com CU, após quadro de diarreia com sangue e urgência defecatória, com avaliação endoscópica a revelar Proctite ulcerosa com atividade Mayo 2, medicado com 5-ASA via enema, com boa resposta inicial.

Em outubro de 2020, a reavaliação do doente revelou um agravamento clínico, laboratorial e endoscópico (Figura 1), com mais de 6 dejeções diárias com sangue e perda ponderal, anemia com hemoglobina de 12.2g/dL, trombocitose com 535×10^9 plaquetas/L, calprotectina fecal de 691mcg/g e extensão proximal da doença com



Figura 1 - Colonoscopia de outubro de 2020

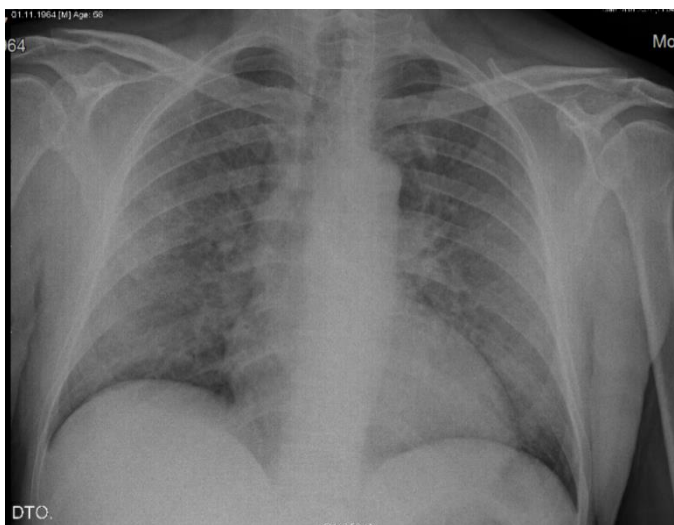
úlceras, com Mayo 3. Tal agravamento para colite ulcerosa esquerda, motivou início de 5-ASA oral (4g), 5-ASA em espuma e budesonide, sem resposta, com necessidade de iniciar corticoterapia oral com prednisolona 40mg/dia, também sem resposta.

Em novembro de 2020, internado por CU grave, com múltiplas dejeções diárias com sangue, temperatura de 37.9°C, agravamento da anemia com hemoglobina de 8.9g/dL, sem leucocitose ($7.10 \times 10^9/L$), 442×10^9 plaquetas/L e PCR de 7.08mg/dL. As coproculturas e pesquisa da toxina do *Clostridium difficile* foram negativas. Iniciou corticoterapia endovenosa com hidrocortisona 100mg 6/6h e foi pedida avaliação pela cirurgia geral.

De acordo com o score de Oxford ao 3º dia, foi verificada apenas uma resposta parcial, o que levou à decisão de escalar a terapêutica, tendo feito um estudo pré-imunossupressão que revelou IGRA positivo e serologias negativas para VHA, VHB, CMV, EBV e VVZ. Por diagnóstico de tuberculose latente, e após discussão com a infeciologia, e atendendo à impossibilidade de cumprir 4 semanas de profilaxia da TL, a 7 de novembro iniciou isoniazida e piridoxina e, pela CU grave corticorretratária,

posteriormente a 9 de novembro, iniciou esquema de indução do Infiximab (5mg/kg) que completou a 21 de dezembro, atingindo a remissão clínica e endoscópica.

Em janeiro de 2021, deu entrada no Serviço de Urgência, com quadro de dispneia de esforço com 1 mês e febre com 1 semana de evolução; polipneico em repouso; com gasimetria arterial em ar ambiente com pH 7.42, pCO₂ 32mmHg, pO₂ 45mmHg, HCO₃ 21mmol/L e lactatos 1.8mmol/L, revelando



Insuficiência Respiratória. Iniciou oxigenoterapia com máscara de alto débito. Analiticamente apresentava hemoglobina 10.8g/dL, leucócitos de $7.10 \times 10^9/L$, 200×10^9 plaquetas/L e Proteína C Reativa 16.3mg/dL. Atendendo ao contexto pandêmico, realizou-se PCR para SARS-CoV-2 que foi negativo. A radiografia de tórax (Figura 2) revelou reforço hilar bilateral e opacidades bilaterais dispersas.

Por este quadro de insuficiência respiratória e elevação de parâmetros inflamatórios, foi internado no HBA na Unidade de Cuidados Intermédios. A angio-TC de tórax (Figura 3) mostrou TEP bilateral e padrão de densificação difuso em vidro despolido, poupando apenas e de forma relativa, as regiões apicais, basais e subpleurais. Dada a evolução,



Figura 3 - Angio-TC à admissão (18 de janeiro)

admitiu-se pneumonia da comunidade, iniciou antibioterapia empírica com amoxicilina-ácido clavulânico e azitromicina, anticoagulação com enoxaparina em dose terapêutica (80mg bid) e oxigenoterapia.

Por manutenção da Insuficiência respiratória grave apesar de máscara de alto débito, o doente foi transferido para uma Unidade de Cuidados Intensivos a 19 de janeiro. Pela ausência de melhoria clínica e pelo padrão imagiológico pulmonar num doente imunodeprimido, optou-se por adicionar trimetoprim/sulfametoxazol e corticoterapia, por suspeita de pneumocistose.

Devido à elevada probabilidade de infeção oportunista em doente imunossuprimido, realizou-se broncofibroscopia com pesquisa no LBA de DNA *Pneumocystis jirovecii* e antígeno *Galactomanan* negativas, exame bacteriológico e micológico negativo, exame direto e cultural de micobactérias negativos e DNA *Mycobacterium* negativo. Sem eosinofilia periférica e estudo de autoimunidade também negativo. Por melhoria clínica e redução progressiva da oxigenoterapia, após 5 dias nos cuidados intensivos, o doente foi transferido novamente para enfermaria a 23 de janeiro.



Figura 4 - TC de tórax de 10 de fevereiro

Contudo por apresentar novo agravamento clínico, repetiu TC de tórax (Figura 4) a 10 de fevereiro que revelou densificações bilaterais extensas, num padrão de atingimento intersticial de predomínio axial, com mais componente organizativo e de vidro despolido em comparação com TC prévia, compatível com Pneumonia Organizativa (OP – *Organizing Pneumonia*) / Pneumonia Intersticial Não Específica (NSIP – *Nonspecific*

Interstitial Pneumonia) e evidência de bronquiectasias com componente de tração, posteriores e inferiores; não sugestiva de COVID, nem de padrão habitual das pneumocistoses, sendo mais sugestiva de pneumonite a fármacos; sem evidência de TEP.

Realizou nova broncofibroscopia a 17 de fevereiro com BAAR, exame bacteriológico, SARS-Cov2 e DNA *Pneumocystis jirovecii* negativos; imunofenotipagem que revelou neutrofilia acentuada e linfócitos T com inversão da razão CD4/CD8.

O caso foi discutido em equipa multidisciplinar, como hipóteses de diagnóstico, tinha-se pneumocistose, manifestação pulmonar da CU ou toxicidade pulmonar a fármacos, admitindo-se a última, e com o Infliximab como hipótese mais provável.

Tendo como hipótese uma doença intersticial pulmonar aguda/subaguda inclassificável, com padrão radiológico sugestivo de OP/NSIP, por provável toxicidade pulmonar a fármacos, optou-se por descontinuar os 3 fármacos (Infliximab, Isoniazida e 5-ASA) e iniciar corticoterapia sistémica (com necessidade inicial de pulsos de 1g de metilprednisolona), e em associação com azatioprina, com resposta favorável.

A TC de tórax de reavaliação a 10 de março revelou um parênquima pulmonar sobreponível à anterior de fevereiro, com densificações num padrão predominantemente intersticial de predomínio axial, OP/NSIP, com evidência de algumas bronquiectasias com componente de tração, posteriores e inferiores, indiciando a presença de fibrose pulmonar. Após estabilização clínica, teve alta a 26 de março, a fazer azatioprina e corticoterapia em regime de desmame, com necessidade de oxigénio apenas para deambulação, que posteriormente suspendeu. Manteve-se em seguimento em consulta de Pneumologia, sem tosse, expetoração ou dispneia e com tolerância progressivamente melhor para atividade física moderada a intensa, com terapêutica com azatioprina.

Contudo, em setembro de 2021, foi novamente internado, desta vez por agudização da CU. Apresentava novamente quadro de diarreia com sangue, dor abdominal e temperatura subfebril (37.9°C), analiticamente uma hemoglobina de 12.5mg/dL e Proteína C Reativa de 14.10mg/dL. As coproculturas e pesquisa da toxina do *Clostridium*

foram negativas. A retossigmoidoscopia revelou uma colite ulcerosa esquerda, com um score Mayo 2. Iniciou corticoterapia endovenosa sem resposta, pelo que foi submetido a colectomia total com ileostomia terminal. Em fevereiro de 2022, submetido a cirurgia eletiva para construção de bolsa íleo-anal e ileostomia derivativa.

Em resumo, descrevemos o caso de um homem de 56 anos, ex-fumador, sem antecedentes de patologia pulmonar, diagnosticado com CU, que por agravamento em novembro de 2020, é internado e inicia corticoterapia endovenosa, apenas com resposta parcial. Por diagnóstico de tuberculose latente, inicia isoniazida e posteriormente infliximab, com remissão completa da CU. Em janeiro de 2021, internado por febre e insuficiência respiratória grave, com parâmetros inflamatórios e angio-TC tórax a revelar TEP e densificações em vidro despolido. Iniciou antibioterapia para pneumonia, anticoagulação e oxigenoterapia. Realizou broncofibroscopia com investigação microbiológica do LBA negativa. Repetiu TC tórax que revelou densificações bilaterais extensas, num padrão intersticial, compatível com OP/NSIP. Após discussão multidisciplinar, e exclusão de causas infecciosas, assumiu-se toxicidade pulmonar a fármacos. Suspendeu o infliximab, iniciou corticoterapia sistémica e azatioprina, com resposta favorável.

Discussão

Neste trabalho apresenta-se um caso de insuficiência respiratória num doente com CU, com a investigação a revelar doença pulmonar intersticial, assumida como resultado de toxicidade a fármacos. Sendo um tipo de envolvimento raro, a prevalência é atualmente desconhecida, mas está mais associada à CU do que à DC. (Eliadou et al., 2020)

A apresentação clínica do doente com febre e dispneia progressiva foi inespecífica, tal como a avaliação laboratorial. A imagiologia, com especial destaque para a TC, foi uma ferramenta fundamental que revelou inicialmente TEP bilateral e padrão de densificação difuso em vidro despolido. Assim, além do principal envolvimento do parênquima pulmonar descrito, neste caso havia uma dupla afeção respiratória pelo também envolvimento vascular com o TEP. A angio-TC de tórax permitiu um diagnóstico atempado de ambas as situações.

Atendendo ao grave contexto pandémico à data, especialmente vivido em Portugal durante o mês de janeiro de 2021, a infeção por SARS-CoV2 foi considerada no diagnóstico diferencial, tendo o doente feito testes PCR tanto à entrada no SU como durante o internamento, com resultado sempre negativo. Na primeira angio-TC (à admissão), apesar da situação epidemiológica de risco e a apresentação clínica a favor, o padrão imagiológico foi descrito como não sendo o habitualmente observado na COVID.

Perante um doente com história farmacológica com potencial imunossupressor (corticóides e infliximab) e que desenvolve um quadro respiratório, deve ser sempre excluída etiologia infecciosa. Numa primeira abordagem, pelo quadro de febre e dispneia com aumento dos parâmetros inflamatórios, assumiu-se tratar de uma pneumonia da comunidade e iniciou-se antibioterapia de largo espetro enquanto se aguardava a investigação microbiológica, que posteriormente se revelou negativa, além de não se ter verificado melhoria clínica com a terapêutica. Em seguida, e na ausência de evolução favorável, suspeitou-se de Pneumocistose, uma infeção fúngica oportunista, classicamente em indivíduos imunossuprimidos como o doente do caso, com progressiva dispneia e hipoxémia e TC compatível (com padrão em vidro despolido), para a qual se dirigiu a terapêutica com trimetoprim/sulfametoxazol; mas a análise do

LBA foi negativa por 2 vezes para DNA de *Pneumocystis jirovecii*. Devido à história de tuberculose latente e ao estado de imunossupressão, com início do infliximab antes de completar pelo menos 1 mês de isoniazida (o mínimo recomendado para diminuir o risco de ativação da tuberculose), investigou-se também a hipótese de reativação de tuberculose, mas tanto as culturas do LBA, como exame de BAAR e DNA *Mycobacterium* negativo. (Hasan et al., 2018) Para diminuir o risco de reativação, está recomendado o uso de antibacilares para a tuberculose latente pelo menos 1 mês antes do início da terapêutica biológica, contudo devido à urgência do tratamento da DII, este prazo nem sempre é possível de cumprir, sendo essencial uma apertada vigilância pneumológica destes casos. No caso de infecção ativa, 2 meses é o tempo mínimo recomendado de terapia antibacilar. (Chebli et al., 2014; Fonseca et al., 2006)

A abordagem do envolvimento pulmonar em doente com DII, por vezes complexa, deve ser multidisciplinar, e pode incluir internistas, gastroenterologistas, pneumologistas e/ou infectiologistas. (Massart et al., 2020) Assim, sem uma evolução favorável e após repetição da TC com agravamento da lesão intersticial, o caso foi discutido em equipa multidisciplinar que considerou que o diagnóstico diferencial devia incluir infecção respiratória baixa, particularmente pneumocistose em doente imunossuprimido (com infliximab e curso recente de corticoides); pneumonite a fármacos, e em último caso e menos provável, manifestação pulmonar da CU.

A hipótese diagnóstica considerada mais provável foi doença intersticial pulmonar aguda/subaguda, com padrão radiológico sugestivo de OP/NSIP, e com o Infliximab como principal causador, considerando a relação temporal no caso (cerca de 2 meses entre início da terapêutica e início do envolvimento pulmonar) e o período de latência habitualmente curto do Infliximab. (Lee et al., 2015) No entanto, foi também considerada como possível causa a isoniazida e 5-ASA, tendo sido descontinuados estes 3 fármacos. De realçar que o envolvimento pulmonar está mais frequentemente associado a efeitos secundários da terapêutica, do que a MEI pulmonar relacionada com a doença. (Abraham et al., 2013; Harbord et al., 2016)

A abordagem padrão em caso de doença pulmonar relacionada com a medicação foi seguida, e além da suspensão do fármaco, iniciou-se corticoterapia sistémica e posteriormente azatioprina, com resposta favorável. Deste modo, a maior

acessibilidade e uso crescente dos tratamentos biológicos na DII, em especial dos anti-TNF, deve ser também acompanhado de significativa suspeição clínica em caso de patologia pulmonar intersticial. No entanto, a evidência ainda está pouco consolidada, com a maioria da informação resultante de casos clínicos e estudos com pequenas amostras, retrospectivos. Com este trabalho, torna-se evidente a necessidade de investigação dos efeitos das novas terapêuticas na DII, até porque os estudos mais robustos encontram-se noutras doenças como a Artrite Reumatóide, que apresenta uma população com características diferentes, nomeadamente mais velha, com mais comorbilidades e maior risco de base de doença pulmonar, não compatível com a população com DII. No futuro, seria de interesse desenvolver estudos em maior escala e prospetivos.

Conclusão

Apesar das manifestações extraintestinais na DII serem conhecidas, o envolvimento pulmonar, ainda que menos frequente, é subvalorizado. O seu reconhecimento atempado prende-se com a morbidade e mortalidade associadas a esta patologia do sistema respiratório.

Perante um doente com diagnóstico de DII e sintomas respiratórios, é essencial excluir infeção, se suspeita investigar TEP, e ainda avaliar fármacos potencialmente indutores de toxicidade pulmonar, e se necessário ponderar suspender o seu uso.

A apresentação clínica é na sua maioria inespecífica, sendo os exames de imagem uma ferramenta essencial no estudo desta patologia. A abordagem multidisciplinar é fundamental, com colaboração de gastroenterologistas, pneumologistas e infeciologistas.

Este trabalho descreve um caso de doença pulmonar intersticial num doente com CU, com necessidade de hospitalização e internamento em unidade de cuidados intensivos, em que após investigação etiológica extensa, se admitiu toxicidade pulmonar a fármacos, com infliximab como mais provável.

Procurou-se assim realçar que apesar de raro, o envolvimento pulmonar tem importância clínica, nomeadamente com a utilização crescente das novas terapêuticas biológicas, que se têm associado a patologia pulmonar intersticial, e para a qual o grau de suspeição clínica deve ser elevado.

Bibliografia

- Abraham, A., & Karakurum, A. (2013). Acute respiratory failure secondary to mesalamine-induced interstitial pneumonitis. *BMJ case reports*, 2013, bcr2013009834. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009834>
- Ali, T., Kaitha, S., Mahmood, S., Ftesi, A., Stone, J., & Bronze, M. S. (2013). Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug, healthcare and patient safety*, 5, 79–99. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S28801>
- Ananthakrishnan, A. N., Attila, T., Otterson, M. F., Lipchik, R. J., Massey, B. T., Komorowski, R. A., & Binion, D. G. (2007). Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 41(7), 682–688. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225577.81008.ee>
- Arvanitakis, K. D., Arvanitaki, A. D., Karkos, C. D., Zintzaras, E. A., & Germanidis, G. S. (2021). The risk of venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of gastroenterology*, 34(5), 680–690. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0631>
- Basseri, B., Enayati, P., Marchevsky, A., & Papadakis, K. A. (2010). Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: case presentations and review. *Journal of Crohn's & colitis*, 4(4), 390–397. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.03.008>
- Black, H., Mendoza, M., & Murin, S. (2007). Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest*, 131(2), 524–532. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1074>
- Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., Lakatos, P. L., & ECCO -EpiCom (2013). The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & colitis*, 7(4), 322–337. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>
- Chebli, J. M., Gaburri, P. D., Chebli, L. A., da Rocha Ribeiro, T. C., Pinto, A. L., Ambrogini Júnior, O., & Damião, A. O. (2014). A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- α therapy. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 487–498. <https://doi.org/10.12659/MSM.890331>

- Cheng, K., & Faye, A. S. (2020). Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, *26*(12), 1231–1241. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i12.1231>
- Cozzi, D., Moroni, C., Addeo, G., Danti, G., Lanzetta, M. M., Cavigli, E., Falchini, M., Marra, F., Piccolo, C. L., Brunese, L., & Miele, V. (2018). Radiological Patterns of Lung Involvement in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology research and practice*, *2018*, 5697846. <https://doi.org/10.1155/2018/5697846>
- D'Andrea, N., Triolo, L., Margagnoni, G., Aratari, A., & Sanguinetti, C. M. (2010). Methotrexate-induced pneumonitis in Crohn's disease. Case report and review of the literature. *Multidisciplinary respiratory medicine*, *5*(5), 312–319. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-5-5-312>
- Ekbom, A., Brandt, L., Granath, F., Löfdahl, C. G., & Egesten, A. (2008). Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD. *Lung*, *186*(3), 167–172. <https://doi.org/10.1007/s00408-008-9080-z>
- Eliadou, E., Moleiro, J., Ribaldone, D. G., Astegiano, M., Rothfuss, K., Taxonera, C., Ghalim, F., Carbonnel, F., Verstockt, B., Festa, S., Maia, L., Berrozpe, A., Zagorowicz, E., Savarino, E., Ellul, P., Vavricka, S. R., Calvo, M., Koutroubakis, I., Hoentjen, F., Salazar, L. F., ... ECCO CONFERENCE COMMITTEE (2020). Interstitial and Granulomatous Lung Disease in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Journal of Crohn's & colitis*, *14*(4), 480–489. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz165>
- Ellrichmann, M., Bethge, J., Boesenkoetter, J., Conrad, C., Noth, R., Bahmer, T., Nikolaus, S., Aden, K., Zeissig, S., & Schreiber, S. (2021). Subclinical Pulmonary Involvement in Active IBD Responds to Biologic Therapy. *Journal of Crohn's & colitis*, *15*(8), 1339–1345. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab024>
- Flynn, S., & Eisenstein, S. (2019). Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *The Surgical clinics of North America*, *99*(6), 1051–1062. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001>
- Fonseca, J. E., Lucas, H., Canhão, H., Duarte, R., Santos, M. J., Villar, M., Faustino, A., Raymundo, E., Sociedade Portuguesa de Reumatologia, & Sociedade Portuguesa de Pneumologia (2006). Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a

tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa. *Revista portuguesa de pneumologia*, 12(5), 603–613.

- Garber, A., & Regueiro, M. (2019). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Current gastroenterology reports*, 21(7), 31. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0698-1>
- Harbord, M., Annese, V., Vavricka, S. R., Allez, M., Barreiro-de Acosta, M., Boberg, K. M., Burisch, J., De Vos, M., De Vries, A. M., Dick, A. D., Juillerat, P., Karlsen, T. H., Koutroubakis, I., Lakatos, P. L., Orchard, T., Papay, P., Raine, T., Reinshagen, M., Thaci, D., Tilg, H., ... European Crohn's and Colitis Organisation (2016). The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 10(3), 239–254. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>
- Hasan, T., Au, E., Chen, S., Tong, A., & Wong, G. (2018). Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ open*, 8(9), e022445. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022445>
- Imokawa, S., Colby, T. V., Leslie, K. O., & Helmers, R. A. (2000). Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *The European respiratory journal*, 15(2), 373–381. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15b25.x>
- Inoue, M., Horita, N., Kimura, N., Kojima, R., & Miyazawa, N. (2014). Three cases of mesalazine-induced pneumonitis with eosinophilia. *Respiratory investigation*, 52(3), 209–212. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2013.12.002>
- Ji, X. Q., Ji, Y. B., Wang, S. X., Zhang, C. Q., & Lu, D. G. (2016). Alterations of pulmonary function in patients with inflammatory bowel diseases. *Annals of thoracic medicine*, 11(4), 249–253. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.191877>
- Kraft, S. C., Earle, R. H., Roesler, M., & Esterly, J. R. (1976). Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Archives of internal medicine*, 136(4), 454–459.
- Kröner, P. T., Lee, A., & Farraye, F. A. (2021). Respiratory Tract Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 27(4), 563–574. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa112>

- Kucharzik, T., Ellul, P., Greuter, T., Rahier, J. F., Verstockt, B., Abreu, C., Albuquerque, A., Allocca, M., Esteve, M., Farraye, F. A., Gordon, H., Karmiris, K., Kopylov, U., Kirchgessner, J., MacMahon, E., Magro, F., Maaser, C., de Ridder, L., Taxonera, C., Toruner, M., ... Vavricka, S. (2021). ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*, *15*(6), 879–913. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab052>
- Lee, H. S., Jo, K. W., Shim, T. S., Song, J. W., Lee, H. J., Hwang, S. W., Park, S. H., Yang, D. H., Kim, K. J., Ye, B. D., Byeon, J. S., Myung, S. J., Kim, J. H., & Yang, S. K. (2015). Six Cases of Lung Injury Following Anti-tumour Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*, *9*(11), 1053–1057. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv135>
- Levine, J. S., & Burakoff, R. (2011). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*, *7*(4), 235–241.
- Majewski, S., & Piotrowski, W. (2015). Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Archives of medical science: AMS*, *11*(6), 1179–1188. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56343>
- Massart, A., & Hunt, D. P. (2020). Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *The American journal of medicine*, *133*(1), 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.07.007>
- Oi, H., Suzuki, A., Yamano, Y., Yokoyama, T., Matsuda, T., Kataoka, K., Suzuki, Y., Kimura, T., & Kondoh, Y. (2020). Mesalazine-induced lung injury with severe respiratory failure successfully treated with steroids and non-invasive positive pressure ventilation. *Respiratory medicine case reports*, *31*, 101157. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101157>
- Perez-Alvarez, R., Perez-de-Lis, M., Diaz-Lagares, C., Pego-Reigosa, J. M., Retamozo, S., Bove, A., Brito-Zeron, P., Bosch, X., & Ramos-Casals, M. (2011). Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Seminars in arthritis and rheumatism*, *41*(2), 256–264. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.11.002>
- Raine, T., Bonovas, S., Burisch, J., Kucharzik, T., Adamina, M., Annese, V., Bachmann, O., Bettenworth, D., Chaparro, M., Czuber-Dochan, W., Eder, P., Ellul, P., Fidalgo, C., Fiorino, G., Gionchetti, P., Gisbert, J. P., Gordon, H., Hedin, C., Holubar, S., Iacucci,

- M., ... Doherty, G. (2022). ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis*, *16*(1), 2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
- Rofaiel, R., Kohli, S., Mura, M., & Hosseini-Moghaddam, S. M. (2017). A 53-year-old man with dyspnoea, respiratory failure, consistent with infliximab-induced acute interstitial pneumonitis after an accelerated induction dosing schedule. *BMJ case reports*, *2017*, bcr2017219956. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219956>
- Rogler, G., Singh, A., Kavanaugh, A., & Rubin, D. T. (2021). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*, *161*(4), 1118–1132. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042>
- Schoehl, J., Mechie, N. C., Schwoerer, H., Moerer, O., Quintel, M., Buck, C., Ellenrieder, V., Neesse, A., & Amanzada, A. (2016). Severe Acute Respiratory Distress Syndrome during Infliximab Therapy in a Patient with Crohn Disease. *Case reports in gastroenterology*, *10*(3), 574–580. <https://doi.org/10.1159/000450676>
- Singh, S., Facciorusso, A., Dulai, P. S., Jairath, V., & Sandborn, W. J. (2020). Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, *18*(1), 69–81.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.02.044>
- Torres, J., Bonovas, S., Doherty, G., Kucharzik, T., Gisbert, J. P., Raine, T., Adamina, M., Armuzzi, A., Bachmann, O., Bager, P., Biancone, L., Bokemeyer, B., Bossuyt, P., Burisch, J., Collins, P., El-Hussuna, A., Ellul, P., Frei-Lanter, C., Furfaro, F., Gingert, C., ... Fiorino, G. (2020). ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis*, *14*(1), 4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *Lancet (London, England)*, *389*(10080), 1741–1755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
- Toruner, M., Loftus, E. V., Jr, Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., Orenstein, R., Sandborn, W. J., Colombel, J. F., & Egan, L. J. (2008). Risk factors for opportunistic infections

in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 134(4), 929–936.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.012>

Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J. F. (2017). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*, 389(10080), 1756–1770.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)

van der Valk, M. E., Mangen, M. J., Leenders, M., Dijkstra, G., van Bodegraven, A. A., Fidler, H. H., de Jong, D. J., Pierik, M., van der Woude, C. J., Romberg-Camps, M. J., Clemens, C. H., Jansen, J. M., Mahmmod, N., van de Meeberg, P. C., van der Meulen-de Jong, A. E., Ponsioen, C. Y., Bolwerk, C. J., Vermeijden, J. R., Siersema, P. D., van Oijen, M. G., Oldenburg, B., & COIN study group and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis (2014). Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*, 63(1), 72–79. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303376>

van der Valk, M. E., Mangen, M. J., Severs, M., van der Have, M., Dijkstra, G., van Bodegraven, A. A., Fidler, H. H., de Jong, D. J., van der Woude, C. J., Romberg-Camps, M. J., Clemens, C. H., Jansen, J. M., van de Meeberg, P. C., Mahmmod, N., van der Meulen-de Jong, A. E., Ponsioen, C. Y., Bolwerk, C., Vermeijden, J. R., Siersema, P. D., Leenders, M., ... COIN study group and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis (2016). Evolution of Costs of Inflammatory Bowel Disease over Two Years of Follow-Up. *PloS one*, 11(4), e0142481.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142481>

van Linschoten, R., Visser, E., Niehot, C. D., van der Woude, C. J., Hazelzet, J. A., van Noord, D., & West, R. L. (2021). Systematic review: societal cost of illness of inflammatory bowel disease is increasing due to biologics and varies between continents. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 54(3), 234–248.
<https://doi.org/10.1111/apt.16445>

Vavricka, S. R., Rogler, G., Gantenbein, C., Spoerri, M., Prinz Vavricka, M., Navarini, A. A., French, L. E., Safroneeva, E., Fournier, N., Straumann, A., Froehlich, F., Fried, M., Michetti, P., Seibold, F., Lakatos, P. L., Peyrin-Biroulet, L., & Schoepfer, A. M. (2015). Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease

- Cohort. *Inflammatory bowel diseases*, 21(8), 1794–1800.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000429>
- Vutcovici, M., Brassard, P., & Bitton, A. (2016). Inflammatory bowel disease and airway diseases. *World journal of gastroenterology*, 22(34), 7735–7741.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7735>
- Yilmaz, A., Yilmaz Demirci, N., Hoşgün, D., Uner, E., Erdoğan, Y., Gökçek, A., & Çağlar, A. (2010). Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 16(39), 4952–4957. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i39.4952>
- Zhang, Y. Z., & Li, Y. Y. (2014). Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World journal of gastroenterology*, 20(1), 91–99. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>
- Zhao, Y., Wang, J., Liu, Z., Lin, H., Shi, Y., & Sun, X. (2017). Pulmonary dysfunction in 114 patients with inflammatory bowel disease. *Medicine*, 96(18), e6808.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006808>
- Zhao, M., Gönczi, L., Lakatos, P. L., & Burisch, J. (2021). The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's & colitis*, 15(9), 1573–1587.
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029>
- Zippi, M., Corrado, C., Pica, R., Avallone, E. V., Cassieri, C., De Nitto, D., Paoluzi, P., & Vernia, P. (2014). Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World journal of gastroenterology*, 20(46), 17463–17467. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i46.17463>

Anexos



Consentimento Informado

Lisboa, 30 de maio de 2022

Declaro que foi solicitado o consentimento informado para consulta e apresentação de dados do processo clínico, para realização do Trabalho Final do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, garantindo o anonimato e confidencialidade.

O consentimento foi obtido verbalmente.

A Orientadora do Trabalho Final de Mestrado


Dra. Joana Toste

A Direção do Serviço de Gastreenterologia


Dra. Luísa Garcia