

## Características clínicas, funcionais e sobrevida dos pacientes com pneumonia de hipersensibilidade do Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM)

*Clinical, functional and survival in patients with hypersensitivity pneumonia Center of Pulmonary Interstitial Disease of Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC- UFGM)*

Luisa Silva de Carvalho Ribeiro<sup>1</sup>, Thiago Jose Albuquerque Santana<sup>1</sup>, André Negrelli Reis<sup>1</sup>, Gustavo Heringer Cezar Fortes Silveira<sup>1</sup>, Ricardo de Amorin Côrrea<sup>1</sup>, Eliane Viana Mancuzo<sup>1</sup>

### RESUMO

A pneumonia de hipersensibilidade (PH) constitui síndrome inflamatória causada pela resposta imune exagerada a partículas antigênicas inaladas. Objetivo: descrever características clínicas, radiológicas, funcionais e sobrevida de pacientes com PH. Metodologia: estudo retrospectivo, envolvendo pacientes em acompanhamento no ambulatório de doenças pulmonares intersticiais do HC-UFGM no período de 2011 a 2015. Analisados dados clínicos, radiológicos, funcionais e morfológicos coletados através de um protocolo padronizado. Resultados: Dentre 139 pacientes com doenças intersticiais pulmonares, 34 (24%) tinham PH, com idade de  $60,7 \pm 18,1$  anos. Exposição a mofo foi a etiologia mais frequente (19;55%). A forma crônica foi predominante (100% dos casos), assim como a presença de padrão reticular na tomografia de tórax (100%), com ou sem faveolamento. Observou-se distúrbio restritivo leve ( $CVF=69,00 \pm 17,62L$ ) associado a redução moderada da difusão de monóxido de carbono ( $59,20 \pm 16,99\%$ ). O lavado broncoalveolar não auxiliou no diagnóstico e a biópsia transbrônquica foi diagnóstica em 5 (55%) casos e a biópsia cirúrgica foi conclusiva em 6 (85,7%). A sobrevida mediana foi de 75 meses. Conclusão: Nesta amostra de um ambulatório de referência, a PH respondeu por cerca de um quarto dos pacientes com doença intersticial pulmonar. A exposição a mofo foi a principal etiologia e a mortalidade significativa, o que reforça a importância da adoção de medidas preventivas através do reconhecimento precoce da exposição aos fatores de risco.

**Palavras-chave:** Falveolite alérgica extrínseca; doença pulmonar intersticial; fibrose pulmonar

<sup>1</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil.

#### Instituição:

Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil.

#### \* Autor Correspondente:

Eliane Viana Mancuzo

E-mail: elianevmancuzo@ig.com.br

Recebido em: 28/03/2016.

Aprovado em: 03/01/2018.

## ABSTRACT

Hypersensitivity pneumonitis (HP) inflammatory is a syndrome caused by an excessive immune response to inhaled antigen particles. Objective: To describe clinical, radiological and functional characteristics and survival in patients with HP. Methodology: Retrospective study involving patients followed up at the pulmonary interstitial diseases clinic of the HC-UFGM from 2011 to 2015. Clinical, radiological, functional and morphological data were analysed from a standardized protocol. Results: Among 139 patients with interstitial lung disease, 34 (24%) had HP, aged  $60.7 \pm 18.1$  years. Mold exposure was the most frequent cause (19; 55%). The chronic form predominated (100% donate cases), as well as the presence of reticular pattern on the chest tomography (100%), with or without honeycombing. There was mild restrictive lung disease (FVC =  $69.00 \pm 17,62L$ ) associated with moderate reduction in carbon monoxide diffusion ( $59.20 \pm 16.99\%$ ). Bronchoalveolar lavage did not help in the diagnosis and transbronchial biopsy was diagnostic in 5 (55%) cases; surgical biopsy was conclusive in 6 (85.7%). Median survival was 60 months. Conclusion: In this sample of a reference clinic, HP accounted for about a quarter of the patients with interstitial lung disease. The mold exposure was the main etiology and the mortality rate was significant, what reinforces the importance of adopting preventive measures through early recognition of exposure to risk factors.

**Keywords:** extrinsic allergic alveolitis; interstitial lung disease; pulmonary fibrosis

## INTRODUÇÃO

A pneumonia de hipersensibilidade (PH), previamente conhecida como alveolite alérgica extrínseca, é uma doença pulmonar intersticial (DPI) que compreende afecções pulmonares causadas pela inalação repetida de antígenos, que variam de bactérias a substâncias químicas, a partir da exposição em ambiente profissional, domiciliar ou mesmo recreativo, por indivíduos susceptíveis e previamente sensibilizados<sup>1,2</sup>. Apesar de no passado a PH ter sido classificada majoritariamente como uma doença ocupacional, atualmente o ambiente domiciliar tem se tornado a principal fonte de exposição aos antígenos indutores, devido, entre outros, ao avanço de normas e tecnologias que prezam pela segurança do trabalhador.<sup>3</sup> No Brasil, as principais causas de PH são a exposição, em ambiente doméstico, a mofo e proteínas animais provenientes, principalmente, de pássaros e pena de ganso usados como enchimento de travesseiros. A PH acomete mais frequentemente indivíduos não fumantes, devido, entre outros, ao fato de a nicotina provavelmente reduzir a ativação de macrófagos e a proliferação de linfócitos, mas quando ocorre em pacientes tabagistas o prognóstico é pior.<sup>1,2</sup>

Apesar da existência de diversos agentes capazes de induzir à PH, apenas a minoria dos expostos desenvolve a doença, sugerindo que, além da exposição ambiental, a predisposição genética tenha um papel muito importante para determinar o seu surgimento, bem como a sua progressão.<sup>2</sup>

A resposta imunológica envolvida na PH é complexa e ainda pouco esclarecida, apesar de apresentar similaridade para diferentes antígenos.<sup>2,4</sup> A PH apresenta-se clinicamente nas formas aguda, subaguda e crônica e os exames de imagem, características histológicas e função pulmonar variam para cada uma dessas classificações.

Clinicamente a forma aguda caracteriza-se por sintomas semelhantes aos da gripe que surgem algumas horas após exposição. Já as formas subaguda e crônica têm como sintomas dispnéia progressiva, tosse seca, fadiga e a perda de peso.<sup>2</sup> Na subaguda os sintomas aparecem semanas ou meses após uma exposição não muito intensa, mas prolongada. Na PH crônica a manifestação clínica pode surgir anos após a exposição. Uma história detalhada sobre a exposição ambiental e ocupacional é mandatória, visto que a exposição conhecida é um critério diagnóstico imprescindível no diagnóstico. Crepitações semelhantes ao som de velcro e *squawks* (sibilos inspiratórios), são achados comuns da PH. O baqueteamento digital sugere doença crônica. Os principais achados à tomográficos de tórax (TT) são a opacidade em vidro fosco, presença de nódulos centrolobulares mal definidos e áreas de aprisionamento aéreo lobular. O acometimento ocorre preferencialmente em lobos superiores e médio. À histopatologia, predomina uma pneumonia intersticial crônica temporalmente uniforme com predomínio peribronquiolar, granulomas não necróticos e/ou acúmulo de histiócitos epitelioides e focos de bronquiolite obliterante, padrão considerado diagnóstico de PH<sup>1,2,5,6,7</sup>. Embora característicos, esses

sintomas e achados tomográficos não são patognomônicos da doença, o que alerta para a dificuldade do diagnóstico diferencial, que deve ser feito de forma rápida, fundamental para um melhor prognóstico, visto que o afastamento da exposição é uma das medidas mais importantes - talvez a principal - a serem adotadas no tratamento, pois pode levar à resolução completa do quadro. Identificada tardiamente, a doença pode evoluir para fibrose pulmonar, incapacidade e morte. Em casos selecionados, necessita-se do uso de corticosteroides, sendo a prednisona, a droga mais utilizada atualmente<sup>1-2</sup>.

O objetivo deste estudo foi o de analisar as características clínicas, radiológicas, funcionais e sobrevida de pacientes com PH em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFGM), retratando os aspectos da doença localmente e possibilitando sua comparação com dados publicados de outras séries.

## MÉTODOS

### POPULAÇÃO

Trata-se de estudo retrospectivo, realizado no Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais (DPI) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM). Os dados foram obtidos através de consulta dos prontuários e registrados em um questionário desenvolvido para essa pesquisa. Dentre 139 prontuários de DPI revisados, foram identificados e incluídos 34 pacientes com PH, em acompanhamento regular no ambulatório no período de janeiro de 2011 a junho de 2015. Foram excluídos pacientes com acompanhamento irregular. O diagnóstico dos pacientes seguiu os critérios estabelecidos pelas diretrizes de DPI da ATS/ERS/SBPT.<sup>1</sup>

### VARIÁVEIS ANALISADAS

Variáveis demográficas: data da primeira consulta, idade na primeira consulta, sexo, índice de massa corpórea (IMC) e carga tabagística (maços.ano).

### VARIÁVEIS CLÍNICAS

Foram coletados dados da primeira consulta: sintomas respiratórios na primeira consulta (tosse, expectoração, dor torácica e dispnéia - segundo a escala do *Medical Research Council* modificada (mMRC). [7] uso de oxigênio suplementar em litros/min, saturação periférica de oxigênio, investigação da exposição a drogas e animais, exposição ambiental (ar condicionado, mofo, banheira de hidromassagem, travesseiro de pena), exposição profissional (lavoura, indústria, poeira, gases ou vapores químicos), existência de comorbidades de acordo com registro médico em prontuário (HAS, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, osteoporose, depressão, anemia, doença do refluxo gastroesofágico, obesidade, síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, hipotireoidismo e hipertensão arterial pulmonar).

### VARIÁVEIS FUNCIONAIS

Foram registradas a partir do primeiro exame do paciente e, posteriormente, dentro de 6 - 12 meses, 13 - 24 meses, 25 - 36 meses, 37 - 60 meses e 61 - 80 meses. Os

testes foram realizados seguindo as diretrizes da *American Thoracic Society*<sup>8</sup> considerando-se a capacidade vital lenta (CV), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e relação VEF1/CVF, tendo como referência os valores previstos por Pereira et al.<sup>9</sup> A difusão de monóxido de carbono (DLCO) foi considerada reduzida quando menor do que 75% do valor previsto, de acordo com Crapo et al.<sup>10</sup> O teste de caminhada de seis minutos foi realizado seguindo as recomendações da *American Thoracic Society*<sup>11,12</sup> e coletados a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) medida por oximetria de pulso, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), escore de dispneia no início e ao final do teste e a distância percorrida ao final do teste (DTC6).

### ANÁLISE DA TOMOGRAFIA DO TÓRAX

As tomografias de tórax (TT) foram avaliadas por um radiologista e por dois pneumologistas por meio de análises sistemáticas dos padrões (reticular com faveolamento, reticular sem faveolamento, consolidação/vidro fosco sem fibrose, consolidação/vidro fosco com fibrose, nódulo, cisto, mosaico, enfisema, gânglios), agrupando-os segundo sua predominância, dada a frequência com que se apresentam com mais de um padrão.

### AValiação MORFOLÓGICA

Verificou-se a proporção de pacientes submetidos à fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia transbrônquica (BTB) e/ou biópsia cirúrgica e os resultados obtidos: 1 - diagnóstico; 2 - achados compatíveis; 3 - anormalidade inespecífica, e 4 - normal.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada no *Statistical Package for the Social Sciences*, (SPSS) 18 e Minitab 16. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequência e porcentagem e as variáveis contínuas segundo a média e desvio padrão, quando de distribuição paramétrica, ou mediana (mínimo-máximo) quando de distribuição não paramétrica. A curva de sobrevida de Kaplan Meier foi apresentada para descrever o tempo de sobrevida dos pacientes após o diagnóstico (em meses). Foram considerados estatisticamente significativos os valores de  $p < 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) parecer: 1.114.306, em 17/06/2015. O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado pelo COEP

## RESULTADOS

Trinta e quatro (24,4%) de 139 pacientes receberam o diagnóstico de PH, com distribuição de gêneros semelhante. A média de idade observada na primeira consulta foi de  $60,7 \pm 18,1$ . Segundo o índice de massa corporal (IMC) trata-se de uma população com sobrepeso. O tabagismo foi quantificado numa mediana de 20 maços.ano (Tabela 1).

Em relação às características clínicas, os pacientes apresentavam mediana de 94% (52%-99%) de SpO<sub>2</sub> na primeira consulta (Tabela 1). Todos os 34 participantes do estudo apresentavam dispneia, em sua maioria graus 2 e 3 (23/67,7%). A tosse foi o segundo sintoma mais presente, ocorrendo em 31 (90%) dos indivíduos. Apenas seis

**Tabela 1.** Características basais dos pacientes com pneumonia de hipersensibilidade (n=34)

| Variáveis  | Número               |
|--|----------------------|
| Sexo, feminino/masculino, n(%)                         | 18 (47,1)/ 16 (52,9) |
| Idade, anos *  | 60,7±18,1            |
| IMC  | 28,65(±5,54)         |
| Sintomas respiratórios, n(%)                           | 34(100)              |
| Dispneia mMRC  | 31(91,2)             |
| Tosse  | 6(17,6)              |
| Expectoração   | 3(8,8)               |
| Dor torácica   |                      |
| nMRC 1ª consulta - n (%)                               | 0(0)                 |
| Nenhuma Dispneia- 0                                    | 5 (14,7)             |
| Dispneia para subir o morro- 1                         | 12 (35,3)            |
| Dispneia para andar rápido no plano -2                 | 11 (32,4)            |
| Dispneia para andar com menos de 100 m- 3              | 6 (17,6)             |
| Dispneia impede de sair de casa- 4                     |                      |
| Saturação periférica de oxigênio na primeira consulta# | 94 (52-99)           |
| Uso de oxigênio suplementar Sim/Não, n(%)              | 6(17,6)/28(82,4)     |
| Tabagismo (maços-ano)#                                 | 20 (0-100)           |
| Exposição doméstica n (%)                              | 3 (8,8)              |
| Nenhuma  | 19 (55,9)            |
| Mofo   | 9 (26,5)             |
| Pássaros   | 2 (5,9)              |
| Galinha  | 1 (2,9)              |
| Travesseiro de pena de gancho                          |                      |
| Exposição profissional n (%)                           | 26 (76,5)            |
| Nenhuma  | 2 (5,9)              |
| Carvão   | 3 (8,8)              |
| Isocianato   | 1 (2,9)              |
| Marcenaria   | 1 (2,9)              |
| Ferro, manganês, chumbo                                | 1 (2,9)              |
| Cobalto, cobre, estanho                                |                      |
| Comorbidades, n(%)                                     | 28 (82,4)            |
| Sim  | 6 (17,6)             |
| Não  |                      |
| Óbito, n(%)  | 4 (11,8)             |
| Sim  | 30 (88,2)            |
| Não  |                      |
| Principais padrões da Tomografia                       | 8 (23,5)             |
| Reticular com faveolamento                             | 23 (67,6)            |
| Reticular sem faveolamento                             | 3 (8,8)              |
| Outros   |                      |

\* = média ± dp; IMC: índice de massa corpórea; #: mediana(mínimo-máximo); outros: mosaico, vidro fosco com fibrose, nódulos)

indivíduos (17,6%), fazia uso de suplementação de O<sub>2</sub> domiciliar. Comorbidades estavam presentes em 28 (80%) dos pacientes e 16 (57%) destes apresentavam duas ou mais comorbidades (Tabela 1).

Dentre os 34 indivíduos apenas três (8,8) negaram exposição conhecida. O mofo foi o agente com maior frequência (19;55,9%) seguido por pássaros (26,5%). Exposição em ambiente profissional foi rara; 26 pacientes (76,5%) negaram qualquer contato com os antígenos investigados. O

isocianato e o carvão foram as exposições ocupacionais mais relatadas (Tabela 1).

Todos os pacientes realizaram TT. O padrão *reticular sem faveolamento* foi o mais predominante (23;67,6%). Uma quarta parte dos pacientes (8/23,5%) apresentou um padrão consistente com pneumonia intersticial usual (*reticular com faveolamento*).

Trinta e um pacientes (91%) realizaram espirometria. O padrão restritivo foi o predominante, com CVF% média de 69 ± 17,62%. A DLCO foi medida em apenas 10 pacientes, com valores médios normais (86,56 ± 7,52%) (Tabela 2). Na avaliação longitudinal, não houve mudança significativa nos valores percentuais médios (Figura 1). A DTC6 mediana foi de 450,4 m (26,6 - 551,6) e a SpO<sub>2</sub> ao final do teste mostrou-se reduzida (87%; IQR 54-96).

Doze (35%) pacientes foram submetidos ao LBA, dentre os quais nove (26%) realizaram BTB. Quatro (45%) pacientes com BTB inconclusiva foram submetidos à biópsia cirúrgica. No total, sete (20%) pacientes fizeram biópsia cirúrgica, sendo conclusiva em 6 (85,5%), Tabela 3.

PINE: pneumonia intersticial não específica, FCA: fibrose centrada em via aérea.\*1-PINE: pneumonia intersticial não específica, 1 FCVA: fibrose centrada em vias aéreas

A sobrevida mediana foi de 60 meses (IC 95%, 20-80) (Figura 2).

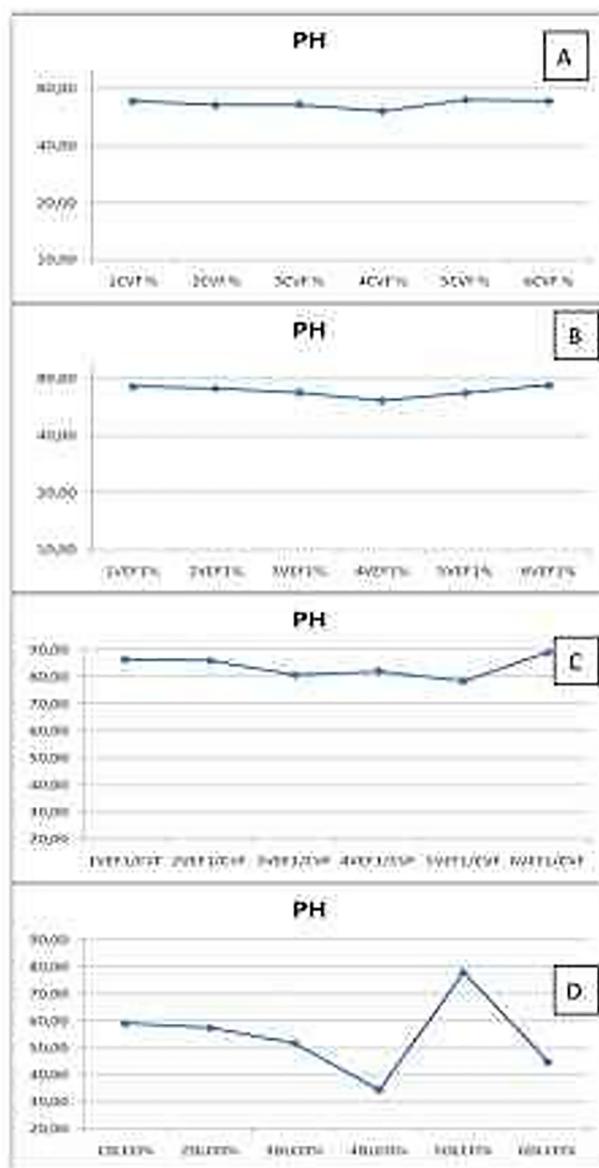
## DISCUSSÃO

Observamos que na amostra de pacientes com DPI atendidos no Ambulatório de DPI do HC-UFMG, a PH correspondeu a 24% do total. No Brasil a PH, juntamente com fibrose pulmonar idiopática (FPI), sarcoidose e doenças do tecido conjuntivo são as DPI mais prevalentes<sup>1</sup>. Segundo dados internacionais a doença está entre as mais comuns, representando, na Europa, de 4 a 15% das DPI atendidas em centros de referência,<sup>2,13</sup>

Neste estudo, não houve predominância de sexo. Embora a PH seja reconhecida como “pulmão dos tratadores de pássaros”, as mulheres predominam entre os pacientes mais acometidos<sup>14,15,16</sup>. A idade média na primeira consulta encontrada foi de 60 anos, havendo ampla variação na literatura disponível, desde 47 anos em espanhóis tratadores de pássaros, até 70 anos em japoneses com PH reconhecida como “pulmão do fazendeiro”, o que é raro no Brasil.<sup>14,15,16</sup>

**Tabela 2.** Testes funcionais dos pacientes com pneumonia de hipersensibilidade

| Variáveis        | Número de pacientes | Número*#            |
|------------------|---------------------|---------------------|
| CVF (L)          | 31                  | 2,21 ± 0,68*        |
| CVF(%)           | 31                  | 69,00 ± 17,62*      |
| VEF1 (L)         | 31                  | 1,87 ± 0,54*        |
| VEF1 (%)         | 31                  | 72,77 ± 18,67*      |
| VEF1/CVF         | 31                  | 86,56 ± 7,52*       |
| DLCO(%)          | 10                  | 59,20 ± 16,99*      |
| DTC6M(m)         | 24                  | 450,4 (26,6-551,6)# |
| SpO2 inicial (%) | 24                  | 94 (85-97)#         |
| SpO2 final (%)   | 24                  | 87(54-96)#          |
| Borg inicial     | 24                  | 2 (0-5)#            |
| Borg final       | 24                  | 4 (0-10)#           |



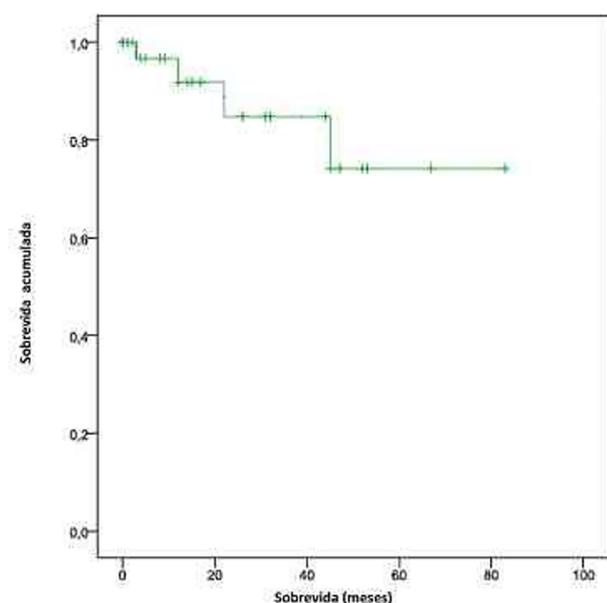
**Figura 1.** Na avaliação longitudinal, não houve mudança significativa nos valores percentuais médios

Em relação aos achados clínicos, a dispneia, presente em 100% dos indivíduos, é um sintoma comumente encontrado nas três apresentações –aguda, subaguda, crônica- da doença. Da mesma forma, a tosse, esteve presente em mais de 91% dos pacientes deste estudo.<sup>1,2</sup> Já a expectoração, mais comum nos casos subagudos, foi registrada em apenas seis pacientes (17,6%). Dor torácica, relatada por apenas três pacientes, é sintoma pouco comum, podendo ocorrer na apresentação aguda da doença.<sup>2</sup>

Apenas 6 (17%) dos pacientes eram tabagistas à época do diagnóstico, com uma carga mediana de 20 maços.ano. Acredita-se que o tabagismo exerça uma função protetora contra o desenvolvimento da PH<sup>1,2</sup>, uma vez que menos de 5% dos pacientes são fumantes ativos no momento do diagnóstico.<sup>1</sup> O mecanismo mais provável é a modulação da resposta imune e inflamatória pela nicotina, reduzindo a proliferação, a atividade linfocitária e a ativação de macrófagos<sup>1,2</sup>.

**Tabela 3.** Testes funcionais dos pacientes com pneumonia de hipersensibilidade

| Variável                     | Número |
|------------------------------|--------|
| Lavado broncoalveolar (n=12) | 0      |
| Diagnóstica                  | 12     |
| Inconclusiva                 |        |
| Biópsia Transbrônquica (n=9) | 5      |
| Diagnóstica                  | 4      |
| Inconclusiva                 |        |
| Biópsia cirúrgica (n=7)      | 4      |
| Diagnóstica                  | 2*     |
| Compatível                   | 1      |
| Inconclusiva                 |        |

**Figura 2.** Curva de sobrevivência, em meses, dos pacientes com uma pneumonia de hipersensibilidade crônica.

Entretanto, quando pacientes tabagistas desenvolvem a doença, sua progressão costuma ser mais rápida.<sup>1,2</sup>

A exposição a mofo foi identificada em mais da metade dos pacientes; em 12 (35,3%), exposição a proteínas de aves, através do contato com o próprio animal e seus dejetos ou através do uso de objetos como travesseiro de pena de ganso. Exposição a agentes químicos (isocianato) foi encontrada em sete (20,6%). Em três (8,8%) pacientes, não foi constatada nenhuma exposição.

Embora a inalação de antígenos aviários e microbianos configurem as principais causas de PH<sup>2</sup>, o encontro de uma etiologia majoritária para a PH é ainda um desafio, já que há inúmeros agentes conhecidos capazes de causar a doença podem ser encontrados nos mais diversos ambientes. Assim, a incidência de determinada exposição como desencadeadora da PH poderá variar de acordo com características climáticas, geográficas, culturais, sociais e econômicas, dentre outras.<sup>3,15</sup> A ocorrência de uma exposição oculta a determinado antígeno, despercebida pelo próprio paciente - como em muitos casos de exposição a travesseiros de pena - contribui ainda mais para a dificultar o diagnóstico.<sup>17</sup> De acordo com a literatura, em mais de 20% dos casos de PH crônica, a

exposição causadora da doença não é elucidada.<sup>18</sup> A justificativa para tal é que, geralmente, essa forma da doença resulta da inalação prolongada de quantidades pequenas do agente e o tempo de latência entre exposição e desenvolvimento dos sintomas pode chegar a décadas.<sup>2</sup>

O padrão reticular esteve presente em 100% das TT avaliadas. Este achado sugere a presença da forma crônica da doença<sup>2</sup>. Esse padrão, quando associado a faveolamento, tem como diagnóstico diferencial a fibrose pulmonar idiopática (FPI). Esta patologia possui na sua morfologia características de pneumonia intersticial usual (PIU), que também pode ser encontrada em grande parte dos pacientes que apresentam a forma crônica da PH<sup>5,6,19</sup>. Após revisão de diagnóstico, Morell et al<sup>17</sup>, constataram em sua amostra que mais de 40% dos pacientes previamente diagnosticados como FPI, apresentavam, na realidade, PH. Este fato realça a importância de se obter uma história de exposição detalhada com a finalidade de diferenciar PH crônica de FPI. Estas condições, embora possam apresentar características clínicas, radiológicas e patológicas semelhantes, elas diferem quanto ao manejo dos pacientes, uma vez que na PH as medidas terapêuticas são diferentes e o prognóstico é melhor, ainda que na presença de fibrose e sem a identificação e afastamento do agente causal [2,17].

O padrão restritivo leve, com DLCO moderadamente reduzida foi o predominante na avaliação funcional. Apesar do encontro de uma mediana de 450,4m (26,6-551,6), houve dessaturação significativa ao esforço. Os achados funcionais na PH são os usualmente observados nas doenças intersticiais - restrição, hipoxemia que se acentua ao exercício - e redução da DLCO<sup>1,9-10</sup>. Apesar de do padrão restritivo ser o usual na PH, em alguns pacientes com enfisema pode ser observado um padrão obstrutivo associado, especialmente no caso de “pulmão de fazendeiro”<sup>2,13</sup>. Deve-se ressaltar que o teste de função pulmonar não tem valor diagnóstico na PH, mas é fundamental para o seguimento por permitir a quantificação e acompanhamento dos danos funcionais causados pela doença, dado importante nas decisões terapêuticas<sup>13</sup>. Neste estudo, não foi observada variação significativa da função pulmonar nos 80 meses de seguimento.

Nesta amostra de pacientes, o LBA não auxiliou no diagnóstico. Já a BTB e a cirúrgica contribuíram na avaliação do diagnóstico diferencial. Atualmente, o diagnóstico baseia-se em achados clínicos e radiológicos sugestivos associados a um histórico positivo de exposição. O LBA pode contribuir no diagnóstico, sendo a linfocitose (>20% do total de células) um achado característico, principalmente na fase subaguda,<sup>2,13,20</sup> Sabe-se, entretanto, que na PH crônica a frequência de linfocitose é muito baixa, inferior a 40%.<sup>2</sup> A BTB possui bom rendimento, principalmente quando o LBA for inconclusivo.<sup>17</sup> O teste inalatório e o teste de precipitação de anticorpos (IgG), que buscam a relação entre exposição e o surgimento dos sintomas da PH, podem ser utilizados, mas não estão padronizados no Brasil. Entretanto, os seus resultados não asseguram a existência ou a falta dessa relação causal<sup>2,13,20</sup>.

A mediana de sobrevivência dos pacientes desta amostra foi de 60 meses. A sobrevivência da PH, entre sete e nove anos e podendo chegar a 18 anos, é, geralmente, superior à das outras DPI, principalmente a da FPI<sup>2,14</sup>, que tem sobrevivência média de três a cinco anos<sup>2,14,18,21</sup>. A identificação e o consequente afastamento da exposição ao agente causador da PH, tem impacto positivo no prognóstico da doença. Por

outro lado, a sobrevida pode ser reduzida em até nove anos na permanência da exposição<sup>2,21</sup>. Os padrões encontrados na TT tem, também, valor prognóstico: quanto mais extensa a fibrose, pior a sobrevida.<sup>22</sup> Sabe-se também que, na análise patológica, a presença de padrão PIU-*similar* relaciona-se com tempo de sobrevida menor, de aproximadamente dois anos.<sup>5,22</sup> Fatores como presença de baqueteamento digital, idade avançada, menor volume na CVF e menor DLCO também estão associados a pior prognóstico.<sup>2</sup>

Este estudo possui limitações. Primeiramente, a coorte engloba pacientes provenientes de um único centro, o que pode ter influenciado em alguns dos resultados, uma vez que as causas de PH são inúmeras e variam de acordo com características regionais. Em segundo lugar, como em outros centros de atenção terciária, os pacientes são referenciados geralmente nas formas subaguda ou crônica da PH, limitando a obtenção de dados sobre a forma aguda.

Em que pese as limitações acima, este estudo ressalta a importância do conhecimento do perfil epidemiológico da população com PH no nível regional, enfatizando-se a necessidade de considerar esta doença no diagnóstico diferencial das DPI, o que é, ainda, um desafio. Faz-se necessária uma avaliação multidisciplinar e integrada das áreas clínica, radiológica, funcional pulmonar e morfológica visando um maior reconhecimento da doença e redução da proporção de diagnósticos inconclusivos.

## REFERÊNCIAS

- Baldi BG, Pereira CAC. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Brasília 2012; 38(supl.2): S1-S133.
- Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, Sverzellati N, Costabel U et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *Investig Allergol Clin Immunol*. 2015; Vol. 25(4): 237-50.
- Jacobs RL, Andrews CP, Coalson JJ. Hypersensitivity pneumonitis: beyond classic occupational disease—changing concepts of diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 95:115–128.
- Okamoto T, Miyazaki Y, Tomita M, Tamaoka M, Inase N. A Familial History of Pulmonary Fibrosis in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Respiration*. 2013; Vol. 85(5): 384-90.
- Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic Patterns and Survival in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J SurgPathol*. 2009; Vol. 33(12):1765-70.
- Smith ML. Update on Pulmonary Fibrosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140:221–9.
- Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1997; Vol. 127: 1072-9.
- Standardization of Spirometry. 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:1107–36.
- Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*. 2007; Vol. 33(4):397-406.
- Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981 Feb; Vol. 123(2):185-9.
- American Thoracic Society Statement. Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 166: 111-7. 18.
- Soares MR, Pereira CAC. Teste de caminhada de seis minutos: valores de referência para adultos saudáveis no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2011; Vol. 37(5): 576-83.
- Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent Advances in Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2012; Vol. 142(1): 208-17.
- Okamoto T, Miyazaki Y, Ogura T, Chida K, Kohno N et al. A nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan. *Respiratory Investigation*. 2013 Sep; 51(3):191-9
- Chan AL, Juarez MM, Leslie KO, Ismail HA, Albertson TE. Bird Fancier's Lung: A State-of-the-Art Review. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2012; 43:69–83.
- Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Munoz. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine*. 2008; 87:110–30.
- Morell F, Villar A, Montero MA, Muñoz X, Colby TV et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. 2013. Disponível em: [www.thelancet.com/respiratory](http://www.thelancet.com/respiratory).
- Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, Tazelaar HD, Zach J et al. Radiologic–pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *EurRespir J*. 2016 Feb; DOI: 10.1183/13993003.01680-2015
- Mooney JJ; Elicker BM; Urbania TH ; Agarwal MR; Ryerson CJ et al. Radiographic Fibrosis Score Predicts Survival in Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2013; Vol. 144(2) :586-92.
- Baur X, Fischer A, Budnik LT. Spotlight on the diagnosis of extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis). *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2015; 10:15.
- Fernandez Perez ER, Swigris JJ, Forssen AV, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013; 144:1644–51.
- Kuranishi LT, Leslie KO, Ferreira RG, Coletta EAN, Storrer KM et al. Airway-centered interstitial fibrosis: etiology, clinical findings and prognosis. *Respiratory Research*. 2015; 16:55