

Fábio Eiji Arimura

**Pneumonite de hipersensibilidade fibrótica: avaliação de fatores  
preditores de mortalidade**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Adib Kairalla

São Paulo

2021

Fábio Eiji Arimura

**Pneumonite de hipersensibilidade fibrótica: avaliação de fatores  
preditores de mortalidade**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Adib Kairalla

São Paulo

2021

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Arimura, Fábio Eiji  
Pneumonite de hipersensibilidade fibrótica :  
avaliação de fatores preditores de mortalidade /  
Fábio Eiji Arimura. -- São Paulo, 2021.  
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Pneumologia.  
Orientador: Ronaldo Adib Kairalla.

Descritores: 1.Alveolite alérgica extrínseca  
2.Fibrose pulmonar 3.Doenças pulmonares  
intersticiais 4.Hipersensibilidade respiratória  
5.Pulmão de fazendeiro 6.Pulmão dos criadores de  
aves 7.Fibrose pulmonar idiopática

USP/FM/DBD-445/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **Dedicatória**

Aos meus pais, Creuza e João,  
À minha esposa Carolina,  
E principalmente aos meus filhos, Pedro e Marina

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ronaldo Adib Kairalla, que me ensinou, não só sobre Pneumologia e doenças intersticiais, mas principalmente sobre a Medicina no seu senso estrito, do cuidar com conhecimento técnico.

Me ensinou também, ao seu próprio modo, sobre a vida, sendo não só chefe e orientador, mas um mentor e conselheiro. Me permitiu uma “liberdade supervisionada”, como pais muitas vezes fazem aos filhos, confiando e dando suporte, sem deixar de cuidar e guiar, me permitindo alçar voos mais longos, e por tudo isso, sou muito grato.

Ao Prof. Dr. Carlos Carvalho, com seu conhecimento, e quem primeiro me abriu a porta da Pneumologia, e que talvez sem ele, nem estivesse aqui, pois inclusive me “defendeu” na entrevista da especialidade.

Ao Prof. Dr. Rogério de Souza, que sempre me ajudou no pensamento crítico e como redigir artigos e abstracts, além de sempre manter a porta aberta para ajudar a resolver as dificuldades.

Aos meus amigos que a Pneumologia-USP me deu, que desde a residência, crescemos juntos e nos tornamos ótimos profissionais: Dr. Alexandre Amaral, Dr. Rafael Futoshi, Dr. Fernando Didier, Dr. Livia Bissoli, Dra. Ana Luiza Panico, Dr. Ramiro Sierra, Dr. Ulisses Rosalino, Dra. Beatriz Dalcomo, porque sem eles, não teria me tornado um Pneumologista.

Aos meus amigos de “família” de Interstício, que me aceitaram de braços abertos e me ajudaram desde o início, como a Dra. Gláucia, Dra. Carol Salim, Dra. Mariana Sponholz, Dr. Daniel Antunes. E aos que vieram após e que torço para que tenha ensinado algo, em especial, para citar alguns: Dr. Philippe Colares, Dr. Ricardo Bandeira, Dr. Tomás Beder, Dra. Juliane Penalva, entre tantos outros.

Aos membros do nosso “trio” de interstício, Dr. Alexandre Amaral e Dra. Martina Oliveira, com o qual dividimos muitas responsabilidades, assim como rimos e crescemos muito.

Ao Dr. Bruno Baldi, que dentro do interstício, sempre me ajudou quando pôde e ajudou a tornar este trabalho possível, além de ter conhecimento inestimável e disponibilidade sem igual.

À Dra. Letícia Kawano, que me ajudou muito no início deste trabalho.

Aos meus amigos de ambulatório de 5ª feira, que sem o qual, a semana não seria completa. Primeiro à minha dupla, Dr. Alexandre Kawassaki, pessoa de conhecimento ímpar, que apesar de “não gostar de pesquisa”, é grande conhecedor da área e pesquisador nato, além de especialista em vinhos e gastronomia. À Dra. Isabela Holz, que veio mais recentemente, mas que vi “crescer” e se tornar uma grande intersticióloga com futuro promissor. Não posso deixar de mencionar o Dr. Filipe Correia, que é o urologista que mais tem conhecimento de pneumologia, e a Prof. Dra. Carmen Valente e sua equipe, que também sempre se dispôs a ajudar e divide as alegres tardes conosco.

À Dra. Samia Rached, que não só fez parte da minha formação, mas que hoje em dia dividimos felicidades e lamúrias.

Ao Dr. Rodrigo Athanzio, outro amigo que fiz na pneumo, com o qual sempre posso contar.

Aos meus colegas de PS Incor, onde aprendemos e ensinamos em igual proporção, muitos dos quais foram importantes na minha formação e aos atuais com o qual dividimos perrengues e foram extremamente importantes na nossa atuação nos cuidados de pacientes com COVID-19.

Aos meus amigos de colégio, Helton, Rafael, Raul e Stanley, porque com eles, a vida é mais leve.

A tantos outros tios, primos e amigos, que me permitiram ser a pessoa que sou hoje, e que de uma maneira ou de outra, contribuíram com um ensinamento, uma palavra de apoio ou um gesto de amizade.

Às Prof. Dras. Juliana Ferreira e Mariana Lima, que compuseram com o Prof. Dr. Bruno Baldi a banca de qualificação do projeto aqui apresentado, e que contribuíram para a realização dele.

Aos meus pais, Creuza e João Arimura, que sem a luta diária que tiveram desde jovens, não estaria aqui. Minha mãe, que lutou para poder estudar o ensino médio, foi a primeira da família a se formar na faculdade, e já na USP, e cujo sonho, era que eu estudasse nesta mesma honrosa instituição. Ao meu pai, apesar de nem ter formado o ensino médio, sempre teve uma inteligência muito grande e que sempre batalhou para dar o melhor para mim, especialmente a educação.

À minha esposa Carolina, parceira e companheira desde que nos conhecemos, com o qual dividi viagens, crescimento pessoal, intelectual e profissional e que nesta longa jornada chamada vida, formamos uma linda família, que deu origem aos nossos bens mais preciosos: os nossos filhos.

E por último, mas mais importantes, aos meus filhos: Pedro e Marina Arimura. “Filhos deste doutorado”, já que nasceram quando este já estava ocorrendo. Minhas maiores realizações, e motivo para cada dia tentar ser uma pessoa e um pai melhor. E a quem dedico especialmente este trabalho.

## **EPÍGRAFE**

**“O bom médico trata as doenças, mas o grande médico trata o paciente que tem a doença”**

Sir. William Osler (1849-1919)

**“A arte da medicina consiste em distrair o paciente enquanto a Natureza cuida da doença”**

Voltaire (1694-1778)

## **NORMATIZAÇÃO ADOTADA**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AE	Átrio Esquerdo
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
ANCA	Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo
ATS	American Thoracic Society
CD	Cluster Differentiation
CHEST	The American College of Chest Physicians
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CVF	Capacidade Vital Funcional
CXCL	Quimiocina CXC
DAC	Doença Arterial Coronariana
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DLCO	Difusão de Monóxido de Carbono
DP	Desvio Padrão
DPI	Doença Pulmonar Intersticial
DSVE	Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EED	Esôfago-Estômago-Duodenografia
ERS	European Respiratory Society
FAN	Fator Anti Núcleo
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HP	Hipertensão Pulmonar
HPAF	Hypersensitivity Pneumonitis with Autoimmune Features
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
IC	Insuficiência Cardíaca
IFN	Interferon
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
KL	Kerbs von den Lungen
LBA	Lavado Broncoalveolar
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MRC	Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
MUC5B	Mucina 5B
NHLBI	National Heart Lung and Blood Institute
PaO <sub>2</sub>	Pressão Arterial Parcial de Oxigênio
PaCO <sub>2</sub>	Pressão Arterial Parcial de Gás Carbônico
PH	Pneumonite de Hipersensibilidade
PINE	Pneumonia Intersticial Não Específica
PIU	Pneumonia Intersticial Usual
PSAP	Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SNP	Single Nucleotide Polimorphism

TCAR	Tomografia de Tórax de Alta Resolução
TH	T Helper
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VD	Ventrículo Direito
VEF1	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VR	Volume Residual
YKL	Quitinase-3

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fisiopatologia da Pneumonite de Hipersensibilidade.....	7
Figura 2: Imunopatologia da PH.....	9
Figura 3: Figura esquemática de diagnóstico de Pneumonite de Hipersensibilidade pela ATS.....	21
Figura 4: Fluxograma de inclusão e exclusão de pacientes do estudo.....	31
Figura 5: Curva de sobrevida por Análise de Kaplan Meier pela perda funcional inicial maior ou menor que 5%.....	41
Figura 6: Curva de sobrevida por Análise de Kaplan Meier pela perda funcional inicial maior ou menor que 10%.....	41
Figura 7: Curva de sobrevida por Análise de Kaplan Meier pelo critério da ATS.....	44
Figura 8: Curva de sobrevida por Análise de Kaplan Meier pela presença de HP.....	45
Figura 9: Curva de sobrevida por Análise de Kaplan Meier pelo uso ou não de Prednisona.....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características Basais dos Pacientes do Estudo.....	32
Tabela 2: Exposições relevantes.....	33
Tabela 3: Classificação pelos critérios da ATS.....	34
Tabela 4: TCAR e Exposição na classificação da ATS.....	35
Tabela 5: LBA e Biópsia na classificação da ATS.....	35
Tabela 6: Comorbidades dos pacientes.....	36
Tabela 7: Anticorpos Reumatológicos.....	37
Tabela 8: Função pulmonar inicial e volumes/DLCO quando disponível.....	38
Tabela 9: Ecocardiograma durante o seguimento.....	38
Tabela 10: Tratamento durante o seguimento clínico.....	39
Tabela 11: Análise Univariada dos grupos Óbitos vs Vivos.....	40
Tabela 12: Análise dos sintomas entre os grupos Óbitos vs Vivos.....	42
Tabela 13: Análise da estratificação da classificação pela ATS entre os grupos Óbitos vs Vivos.....	43
Tabela 14: Análise dos pacientes, estratificados pela classificação pela ATS.....	44
Tabela 15: Diferença estatística, estratificado pela mortalidade, pela ATS.....	44
Tabela 16: Análise das comorbidades entre os grupos Óbitos vs Vivos.....	45
Tabela 17: Análise das exposições entre os grupos Óbitos vs Vivos.....	46
Tabela 18: Análise dos autoanticorpos entre os grupos Óbitos vs Vivos.....	46
Tabela 19: Análise dos dados do ecocardiograma entre os grupos Óbitos vs Vivos.....	47
Tabela 20: Análise dos dados de tratamento entre os grupos Óbitos vs Vivos.....	48
Tabela 21: Análise dos pacientes, estratificados entre os grupos que usaram ou não prednisona.....	49

## RESUMO

Arimura, FE. *Pneumonite de hipersensibilidade fibrótica: avaliação de fatores preditores de mortalidade* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021

**INTRODUÇÃO:** A Pneumonite de Hipersensibilidade (PH) é uma síndrome complexa, de apresentação clínica e história variável, causada por exposição a partículas orgânicas ou químicas, em indivíduos susceptíveis geneticamente. Até recentemente, não havia consenso para o diagnóstico da PH, e suas implicações ainda carecem de estudos. **OBJETIVOS:** Avaliar fatores preditores e o impacto da confiança diagnóstica na mortalidade de pacientes com PH fibrótica. **MÉTODOS:** Realizamos um estudo de coorte retrospectiva dos pacientes com diagnóstico de PH fibrótica, com primeira consulta entre 2010 e 2018, avaliando suas características clínicas, funcionais, laboratoriais e de sobrevivência. **RESULTADOS PRINCIPAIS:** Foram incluídos 138 pacientes com critério de acordo com o consenso da ATS. A idade ao diagnóstico foi de 58,15 anos, ( $\pm 14,4$  anos), tempo de seguimento de 4 a 120 meses, sendo a média de 71,43 meses ( $\pm 45,36$  meses), com mortalidade, durante o seguimento, de 80 (57,9%) pacientes. Os pacientes que foram à óbito eram mais velhos ao diagnóstico ( $61,23 \pm 13,42$  anos vs  $53,91 \pm 14,8$  anos,  $p=0,003$ ), com mais sintomas de dispneia (100% vs 89,6%,  $p<0,001$ ), maior MRC ( $2,41 \pm 0,96$  vs  $1,96 \pm 1,13$ ,  $p=0,02$ ) e com maior perda funcional nos primeiros meses de seguimento. A presença de Hipertensão Pulmonar (HP) foi maior no grupo que faleceu (43,7% vs 22,4%,  $p=0,018$ ), mas o reconhecimento da presença de exposição, assim como a sua remediação não foi fator relevante. O uso de imunossuppressores como os corticosteroides foi fator discernidor (96,3% vs 72,4%,  $p<0,001$ ), assim como a Azatioprina (60% vs 36,2%,  $p=0,006$ ). Em relação à classificação por confiança diagnóstica, pelo critério da ATS, o grupo de confiança “Moderado” teve maior mortalidade, quando comparado ao “Definitivo” e “Alta”. (67,5% vs 51,2% vs 39,1%,  $p=0,013$ ). **CONCLUSÃO:** A confiança diagnóstica tem impacto na mortalidade de pacientes com PH fibrótica, demonstrando que a menor confiança, apresenta pior prognóstico se comparado aos outros grupos. A doença mais grave, maior idade, pior MRC, assim como maior perda funcional inicial e presença de HP, também são fatores de pior prognóstico nesses pacientes.

**Descritores:** Alveolite alérgica extrínseca; Fibrose pulmonar; Doenças pulmonares intersticiais; Hipersensibilidade respiratória; Pulmão de fazendeiro; Pulmão dos criadores de aves; Fibrose pulmonar idiopática.

## ABSTRACT

Arimura, FE. *Fibrotic hypersensitivity pneumonitis: assessment of predictors of mortality* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

**INTRODUCTION:** Hypersensitivity Pneumonitis (HP) is a complex syndrome with variable clinical presentation and history, caused by exposure to organic or chemical particles, in genetically susceptible individuals. Until recently, there were no HP consensus, and its implications still needs research. **OBJECTIVES:** Evaluate predictive factors and the impact of diagnostic confidence in the mortality of patients with Fibrotic HP. **METHODS:** A retrospective cohort study was performed with patients with diagnosis of Fibrotic HP, with first consultation between 2010 and 2018, evaluating clinical, functional, laboratory and survival characteristics. **MAIN RESULTS:** 138 patients were included with ATS consensus criteria. Age at diagnosis was 58,15 years ( $\pm 14,4$  years), follow-up duration was between 4 and 120 months, being the median 71,43 months ( $\pm 45,36$  months), with mortality, during follow-up, of 80 (57,9%) patients. Patients that died were older at diagnosis ( $61,23 \pm 13,42$  years vs  $53,91 \pm 14,8$  years,  $p=0,003$ ), with more dyspnea symptoms (100% vs 89,6%,  $p<0,001$ ), higher mMRC ( $2,41 \pm 0,96$  vs  $1,96 \pm 1,13$ ,  $p=0,02$ ) and with higher functional loss during the first months of follow-up. The presence of Pulmonary Hypertension (HP) was higher in the deceased group (43,7% vs 22,4%,  $p=0,018$ ), but exposure findings, as well as its remediation was not a relevant factor. The use of immunosuppressors like corticosteroids were a discerning factor (96,3% vs 72,4%,  $p<0,001$ ), as well as Azathioprine (60% vs 36,2%,  $p=0,006$ ). In regarding to the classification by diagnostic confidence, by the ATS criteria, the “Moderate” group had higher mortality, when compared to the “Definite” and “High” 67,5% vs 51,2% vs 39,1%,  $p=0,013$ ). **CONCLUSION:** Diagnostic confidence has impact on mortality of Fibrotic HP patients, demonstrating that lower confidence has worse prognosis when compared to the other groups. More serious illness, higher age, worse mMRC, as well as higher initial pulmonary function loss, and presence of PH are also worse prognostic factors in these patients.

**Descriptors:** Aveolitis extrinsic allergic; Pulmonary fibrosis; lung diseases interstitial; Respiratory hypersensitivity; Farmer’s lung; Idiopathic pulmonary fibrosis.

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	IX
Lista de Figuras.....	XI
Lista de Tabelas.....	XII
Resumo.....	XIII
Abstract.....	XIV
1. INTRODUÇÃO.....	2
1.1. Definição.....	2
1.2. Histórico.....	3
1.3. Epidemiologia.....	4
1.4. Exposições.....	6
2. FISIOPATOLOGIA.....	7
2.1. Resumo.....	7
2.2. Susceptibilidade genética.....	8
2.3. Apresentação de antígeno.....	8
2.4. Sensibilização.....	9
2.5. “Second hit” .....	9
2.6. Imunopatologia.....	10
2.7. Progressão para fibrose.....	10
2.8. Migração fibroblástica, proliferação e ativação.....	11
3. QUADRO CLÍNICO.....	13
3.1. Sintomas.....	13
3.2. Achados radiológicos.....	13
3.3. Lavado broncoalveolar.....	15
3.4. Função pulmonar.....	16

3.5. Achados laboratoriais.....	16
3.6. Histopatologia.....	17
4. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E CLASSIFICAÇÃO.....	20
5. TRATAMENTO.....	22
5.1. Modificação do ambiente.....	22
5.2. Corticosteroides.....	22
5.3. Imunossupressores.....	23
5.4. Agentes antifibróticos.....	24
6. EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO.....	24
7. OBJETIVOS.....	26
8. MÉTODOS.....	27
8.1. Casuística.....	27
8.2. Critérios de inclusão.....	27
8.3. Critérios de exclusão.....	28
8.4. Caracterização clínica.....	28
8.5. Análise descritiva.....	29
8.6. Análise estatística.....	29
9. CONSENTIMENTO E APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	30
10. RESULTADOS.....	31
11. DISCUSSÃO.....	50
12. CONCLUSÕES.....	58
13. BIBLIOGRAFIA.....	59





# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Definição

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma doença tipicamente imunomediada que se manifesta por doença intersticial pulmonar em indivíduos susceptíveis após exposição a um antígeno identificado ou não. Uma grande gama de antígenos, incluindo bactérias, protozoários, proteínas animais e de insetos, além de partículas de baixo peso molecular tendo como característica serem pequenas o suficiente para chegar ao alvéolo ( $\leq 5\mu\text{m}$ ), causam uma resposta imune exagerada nas pequenas vias aéreas e parênquima pulmonar. <sup>(1, 2)</sup>

A NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute - EUA) define a doença como: “Pneumonite de Hipersensibilidade, também conhecida como Alveolite Extrínseca Alérgica é uma síndrome complexa, de intensidade, apresentação clínica e história natural variável. A PH é resultado de uma inflamação imunologicamente induzida do parênquima pulmonar, em resposta à exposição inalada a uma grande variedade de antígenos”. O HP Study Group (American Thoracic Society - EUA) definiu a PH como “Uma doença pulmonar com sintomas de dispneia e tosse, resultado de inalação de um antígeno, para o qual o paciente foi previamente sensibilizado”. <sup>(1-4)</sup>

Várias definições de PH foram propostas nos últimos anos, até recentemente, sem consenso entre os especialistas em relação a definição, diagnóstico e investigação diagnóstica, e sem chancela de sociedades de classe. A falta de consensos dificulta não só a investigação da doença, mas também limita a possibilidade de trabalhos prospectivos que dependem do diagnóstico. A partir de 2020, foram propostos 2 consensos para o diagnóstico da PH. <sup>(5, 6)</sup>

As classificações iniciais, especialmente a de Richerson et al de 1989, dividiram a doença, por tempo, entre aguda, subaguda e crônica. Diversos estudos recentes

demonstram a PH crônica nem sempre evolui de uma PH aguda, e somente uma fração das PH classificadas anteriormente como crônicas, evoluem para fibrose, diminuindo a sua utilidade clínica. Os dados sugerem que classificação baseada por tempo, não provê informação sobre prognóstico e comportamento da doença. <sup>(5, 7)</sup>

A presença ou a ausência de fibrose pulmonar, à TCAR, é um fator prognóstico nos pacientes com PH, sendo nos últimos anos, o critério mais utilizado para a diferenciação e prognóstico destes pacientes, classificando a PH entre PH fibrótica e não fibrótica. <sup>(8, 9)</sup>

Apesar da recente adoção de consensos, ainda existem lacunas substanciais no conhecimento da PH, variando desde a epidemiologia, como patogênese, diagnóstico, classificação e tratamento, sendo o objetivo deste trabalho, contribuir para um maior conhecimento da doença, especialmente no Brasil.

## **1.2. Histórico**

A PH foi uma doença inicialmente relatada em associação a trabalhos rurais, sendo a primeira descrição da doença, datada de 1555, por Olaus Magnus, um bispo dinamarquês que identificou uma associação de sintomas respiratórios e exposição a poeira de grãos, ao qual este chamou de “acúmulo de poeira na garganta”. <sup>(10)</sup>

Em 1713, o Professor médico Italiano Bernardino Ramazzini relatou em “De Morbis Artificum Diatriba”: “Quase todos que levam a vida carregando ou pesando grãos, apresentam dispneia e caquexia e raramente atinge a idade idosa”; sendo esta, a primeira descrição clínica estruturada de uma doença que parecia ser PH. <sup>(11, 12)</sup>

As primeiras descrições clínicas detalhadas de PH foram publicadas em 1932 por Towey, em Michigan-EUA, que relatou 10 pacientes trabalhadores de uma madeireira com sintomas de dispneia, tosse, sudorese e perda de peso, que iniciaram cerca de 2-3

meses após terem retornado ao trabalho depois da pausa do inverno. Radiografias de tórax mostravam opacidades nodulares mal definidas, perihilares e peribronquiolares, após exposição a mofo, sendo identificado posteriormente como agente causador o *Cryptostroma corticale*.<sup>(13)</sup>

Cerca de 4 meses após a publicação, em dezembro de 1932, Dr. J. Munro Campbell na Inglaterra, descreveu 5 casos de doença respiratória em agricultores no norte da Inglaterra, após a exposição a feno úmido armazenado, que levou a crescimento substancial de mofo. Os pacientes apresentavam dispneia, perda de peso, cianose e morte iminente, com radiografia de tórax demonstrando micronódulos bilateralmente. Os sintomas melhoraram semanas após a cessação da exposição.<sup>(12, 14)</sup>

Em 1944, um clínico geral em Yorkshire na Inglaterra chamado W.N. Pickles reconheceu casos com sintomas similares, atribuindo o termo “Pulmão de Fazendeiro”, primeira denominação aceita pela literatura médica para a PH. A partir dessa data, vários relatos foram publicados como “Alveolite Extrínseca Alérgica” até ser adotado o termo Pneumonite de Hipersensibilidade.<sup>(1, 15, 16)</sup>

### **1.3. Epidemiologia**

A prevalência e a incidência da PH, especialmente no Brasil, ainda são desconhecidas. No resto do mundo, varia de acordo com critérios diagnósticos prévios, exposição, e condições geográficas.

A incidência na população geral é considerada baixa, já que, além da exposição, é necessária uma susceptibilidade genética, pois grande parte dos expostos a antígenos se mantém saudável, porém é provável que a doença seja subdiagnosticada e subnotificada. Alguns estudos ratificam essa hipótese, dentre esses, um grande centro de referência

europeu relatou que até 43% dos pacientes com diagnóstico prévio de FPI, tinham critérios para PH. <sup>(17,18)</sup>

Estudos disponíveis na literatura estimam uma incidência entre 0,3 e 0,9 por 100.000 indivíduos, mas a incidência deve ser subestimada pois um estudo cita a incidência de 4,9 para 100.000 indivíduos que criam pássaros. <sup>(5, 19-22)</sup>

A prevalência da doença é variada, refletindo as diferentes causas e intensidade das exposições causadores. Um estudo conduzido com dados entre 2004 e 2013, estimou a prevalência de 1,67 a 2,71 a cada 100.000 pessoas nos EUA. No México, inquéritos populacionais mostraram uma incidência estimada de 30 casos para cada 100.000 habitantes, inferindo-se ser a maior causa de doenças intersticiais nesta população. Em estudos europeus, a prevalência estimada da PH, varia de 4 a 15% de todas as DPIs, sendo que um estudo do Reino Unido, estimou uma incidência de 0,9 a cada 100.000 pessoas no período de 1991 a 2003. Na Índia, a PH é a doença intersticial mais prevalente, correspondendo a 47,3% de todas as DPIs diagnosticadas. <sup>(19, 20, 23, 24)</sup>

A proporção de PH entre todas as doenças intersticiais pulmonares varia significativamente, entre 2% e 47% em estudos e registros. Uma revisão americana mais recente, a despeito de variação regional, estima-se que a prevalência de PH seja equiparável à da FPI. Trabalhos em centros de referências brasileiros variam a prevalência, mas um trabalho que envolve 6 hospitais referência no Brasil, mostrou que um 24,3% eram de PH. <sup>(20, 25-29)</sup>

Em um levantamento realizado em 2018 com dados do Ambulatório de Doenças Intersticiais Pulmonares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, mostrou que de 1619 pacientes que foram atendidos entre 2016 e 2017, 220 pacientes (14%) tinha diagnóstico de Pneumonite de Hipersensibilidade, sendo o segundo diagnóstico mais prevalente, perdendo somente para doenças do tecido conjuntivo.

## 2.1. Exposições

Como mencionado anteriormente, a PH é uma doença imunomediada que se manifesta após exposição a um ou mais agentes. Atualmente, mais de 300 agentes foram previamente relacionadas à PH. As exposições são diversas, variando de acordo com região geográfica no globo, mas usualmente são antígenos proteicos derivados de microrganismos, fungos ou animais, podendo ser também polissacarídeos ou químicos não proteicos de baixo peso molecular como isocianatos. <sup>(5)</sup>

As exposições podem estar presentes no domicílio do paciente, mas também podem ser ocupacionais, recreativos ou em muitos casos, não identificados. No Brasil, estima-se que as exposições mais frequentes sejam de antígenos aviários e mofo, especialmente domiciliar. Em um levantamento realizado em 2013 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), as aves são o segundo animal doméstico mais frequente no território nacional, ficando atrás somente dos cães. <sup>(30, 31)</sup>

O agente aviário tem sido identificado como principal etiologia universalmente, mas a cada dia, novas exposições são descritas, como por fungos relacionados a locais de trabalho, banheiras aquecidas, umidificadores de ar etc. Nos últimos anos, foram relatadas também PH induzida por exposição indireta a antígenos, como alérgenos transportados por parceiros domiciliares. Antígenos aviários podem ser detectados por períodos prolongados após a remoção do pássaro e limpeza do ambiente, indicando que exposição oculta é possível. <sup>(32-35)</sup>

## 2. FISIOPATOLOGIA

### 2.1. Resumo

A Pneumonite de Hipersensibilidade é fruto de uma interconexão complexa entre fatores genéticos, pessoais e ambientais. Essa complexidade pode ajudar a justificar porque, apesar de estarmos constantemente expostos a agentes incitantes, somente uma pequena porcentagem da população desenvolve doença, muitas vezes somente após repetidas exposições. Para desenvolver a PH, é necessária uma resposta imune exacerbada, celular e humoral exacerbada, afetando as pequenas vias aéreas e o parênquima pulmonar, levando a uma possível deposição de matriz extracelular e fibrose subsequente. <sup>(2, 36)</sup>

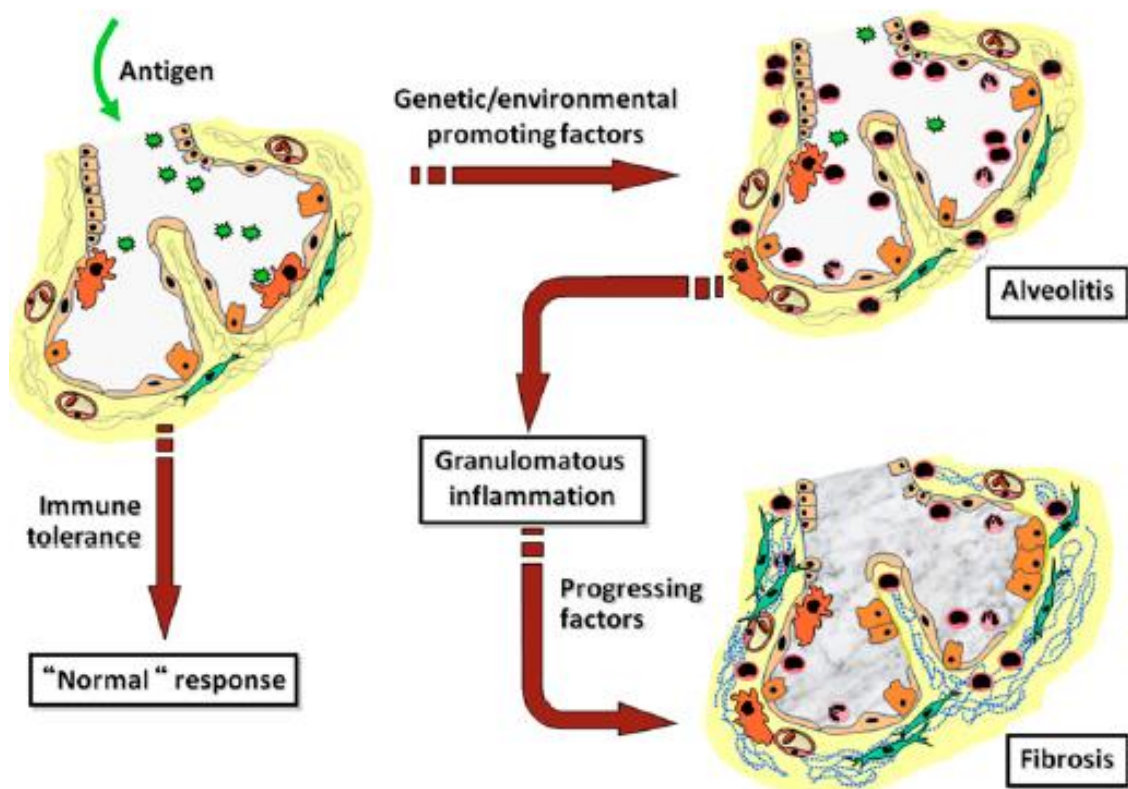


Figura 1: Fisiopatologia da Pneumonite de Hipersensibilidade. Selman et al. 2012 <sup>(2)</sup>

## **2.2. Susceptibilidade genética**

Diversos genes, especialmente os relacionados à resposta imune inata e adaptativa podem ter um papel na sensibilização a agentes incitantes. Polimorfismos no complexo de histocompatibilidade II (MHC-II), proteínas transportadoras e inibidores da metaloproteinases estão relacionados a atividade da PH. <sup>(5, 37-39)</sup>

Nos pacientes com PH Fibrótica, outros genes foram descritos como relacionados à predisposição. O polimorfismo rs35705950 no promotor do gene da mucina 5B (MUC5B) é mais prevalente em pacientes com PH fibrótica que na população em geral, além de estar associado à menor sobrevida. Mutações em genes relacionados aos telômeros ou encurtamento de telômeros também estão relacionados à PH fibrótica, especialmente em pacientes com antecedentes familiares e está relacionado a menor expectativa de vida. <sup>(40-42)</sup>

## **2.3. Apresentação de antígeno**

Inicialmente, as células apresentadoras de antígenos, as células dendríticas e os macrófagos alveolares, localizados no epitélio alveolar são ativadas pela presença de antígeno, induzindo a uma diferenciação de células T em células T helper 1 (TH1), mediadas por IL-12, TNF e IFN $\gamma$ . A ativação local de células TH1, além de diminuição da regulação imunossupressora das células Treg, resistência a apoptose, e recrutamento celular, leva a uma infiltração imune inflamatória intersticial e interalveolar, sequencialmente levando à formação de granulomas. <sup>(2, 43, 44)</sup>



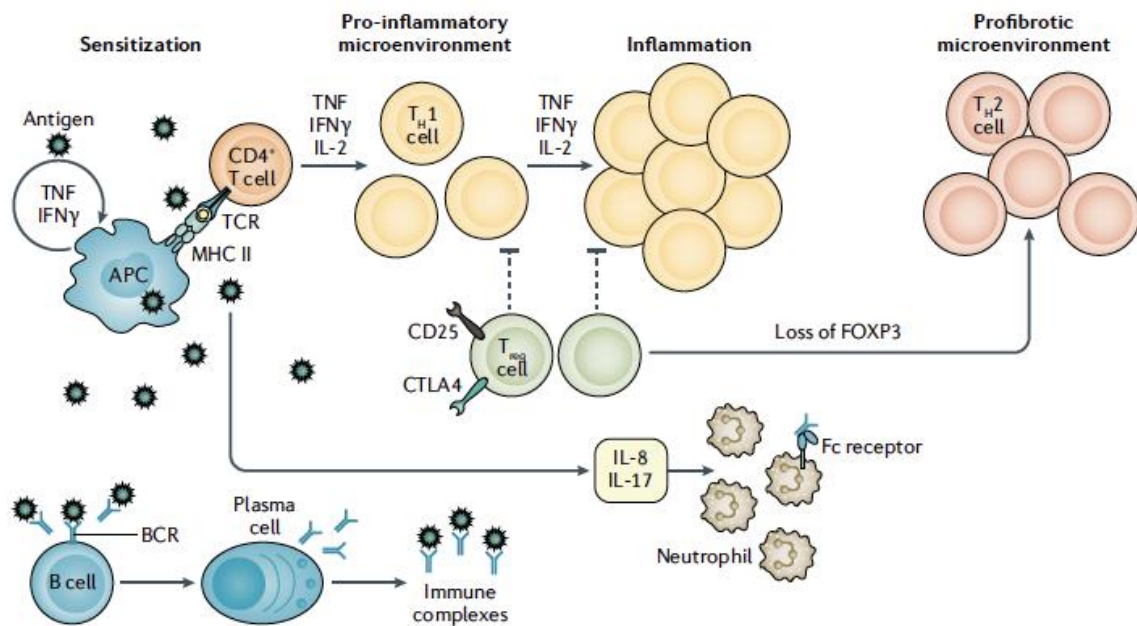


Figura 2: Imunopatologia da PH. Costabel et al. 2020 <sup>(36)</sup>

## 2.4. Sensibilização

A exposição a antígenos em indivíduos predispostos pode levar à sensibilização, que pode ser eventualmente detectada pela presença de anticorpos específicos, usualmente IgG e não disponível no Brasil. A sensibilização inicial não causa doença específica, mas exposição subsequente pode resultar em produção de anticorpos altamente específicos, formação de complexos imunes e ativação da cascata de complementos. A ativação de macrófagos alveolares resulta na produção de IL-1 e TNF, além de apresentação de moléculas que aumentam a adesão celular de neutrófilos, facilitando a migração para o interstício e espaço alveolar. <sup>(45, 46)</sup>

## 2.5. “Second hit”

Além da predisposição genética e exposição a antígeno inalado, um fator adicional pode contribuir para o desenvolvimento de PH. Infecções virais podem diminuir o

clearance antigênico, aumentando a capacidade de apresentação de antígenos e liberação de citocinas inflamatórias. <sup>(47, 48)</sup>

Relatos mais recentes na Índia mostraram correlação positiva entre porcentagem de casos de PH na população, e maiores níveis de poluição, particularmente micropartículas com diâmetro <2,5µm por milhão. A suspeita é que a poluição pode levar a uma maior inflamação das vias aéreas e redução do clearance mucociliar, resultando em maior retenção antigênica. <sup>(49)</sup>

## **2.6. Imunopatologia**

Após a ativação do complexo imune e maior inflamação pulmonar, mediada por células Treg, células B do sangue periférico também são recrutadas, contribuindo para uma inflamação disfuncional nos susceptíveis. A manutenção da exposição antigênica contribui para uma falha na inibição inflamatória e proliferativa de células T CD4 e CD8, levando a um ciclo vicioso que pode evoluir para inflamação importante, manutenção de um microambiente pró fibrótico e posterior evolução a fibrose. <sup>(50, 51)</sup>

## **2.7. Progressão para fibrose**

O processo, circunstâncias e mecanismos que levam a uma progressão fibrótica irreversível, especialmente na PH, não é totalmente elucidado. Dados epidemiológicos sugerem que a probabilidade de PH fibrótica aumenta com a idade, particularmente acima dos 65 anos, podendo estar relacionada a encurtamento de telômeros e senescência celular. A idade também está correlacionada a maior presença de aspectos fibróticos como faveolamento, reticulado e bronquiolectasia de tração na TCAR. <sup>(19, 36, 40)</sup>

A presença de tabagismo, mesmo prévio, apesar de estar associado à diminuição do risco de PH, aumenta o risco de uma PH fibrótica, assim como achados morfológicos

como de Pneumonia Intersticial Usual (PIU) e Pneumonia Intersticial Não Específica Fibrótica (PINE Fibrótica). (2, 52)

Adicionalmente, a persistência da exposição ao antígeno, pela inabilidade de identificação ou pela impossibilidade de retirada, está relacionada a maior mortalidade, possivelmente pela probabilidade maior de fibrose. A presença de autoanticorpos também está classicamente associada a pior prognóstico. (50, 53, 54)

Na progressão para doença fibrótica, ocorre um deslocamento da resposta inflamatória, incluindo um aumento na relação CD4 para CD8, além de uma resposta predominantemente Th1 para Th2, provavelmente mediadas por células Th2, e as citocinas IL4 e IL-13, ambas relacionadas a maior chance de desenvolvimento de fibrose em diversas doenças inflamatórias. O IL-13, particularmente, parece induzir fibrose estimulando a produção e ativação de TGF-beta1 e ativando diretamente a proliferação de fibroblastos. (55-57)

## **2.8. Migração fibroblástica, proliferação e ativação**

A inflamação crônica evolui para fibrose após a expansão da população de fibroblastos. Os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos, que por sua vez, promovem o acúmulo de matriz extracelular e a destruição da arquitetura tecidual. A origem dos fibroblastos não é clara, mas é assumido que a principal fonte é a migração de células mesenquimais locais, mas há um recrutamento de células derivadas da medula óssea, mediadas por ativação de CXCL12. (36)

Como mencionado anteriormente, o polimorfismo de um alelo no promotor do gene MUC5B é um fator de risco para FPI e está correlacionado a fibrose pulmonar na PH. Pacientes com esta mutação geralmente mostram uma maior extensão de fibrose e achados de PIU. Apesar do mecanismo putativo não estar claro, o polimorfismo provoca

um excesso na produção de mucina 5B, que resulta numa defesa defectiva em mucosa e diminuição do clearance mucociliar, que podem contribuir para uma disrupção nos processos reparativos do pulmão distal, levando a maior fibrose. <sup>(40, 58)</sup>

### **3. QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL**

#### **3.1. Sintomas**

Entre os sintomas mais prevalentes da PH, estão inclusos a dispneia, tosse e o achado de chiado e grasnido torácico. Menos frequentemente, podem ocorrer sintomas como perda de peso, cianose, mal-estar e febre baixa, esta última, mais frequente em casos mais agudos.

A PH aguda, é caracterizada por sintomas semelhantes a gripe, que incluem febre, calafrios, tosse, fadiga e mialgia, ocorrendo cerca de 4 a 8 horas após exposição com duração de dias a semanas. Nos quadros mais crônicos, classicamente representadas pela PH subaguda e crônica, podem ter sintomas e progressão recorrente ou insidiosa, muitas vezes associado à progressão de tosse, dispneia e fadiga. <sup>(7)</sup>

Apesar da apresentação clínica aguda ser mais consistente com quadro de PH não fibrótica, ou classicamente referida como aguda ou subaguda, e a apresentação insidiosa à crônica ou fibrótica, a duração dos sintomas nem sempre define o estado fibrótico. <sup>(8, 9)</sup>

#### **3.2 Achados radiológicos**

A TCAR é comumente usada no diagnóstico das DPIs. Padrões tomográficos específicos podem ser diagnósticos para algumas doenças como FPI, em que o padrão PIU correlaciona fortemente com o padrão histopatológico de doença, levando, num contexto clínico adequado, ao diagnóstico correto de FPI. O padrão tomográfico na PH é também influenciado pelo estágio da doença no momento do diagnóstico, já que há uma relativa correlação histopatológica. <sup>(59, 60)</sup>

Estudos mostraram que a avaliação tomográfica pode dar o diagnóstico de PH em até 92% dos pacientes. Os achados de vidro fosco difuso ou atenuação em mosaico, em

associação com a idade, exposição ambiental, são fatores importantes de predição clínica e está altamente associada com alta especificidade a PH. <sup>(8, 60-62)</sup>

Diversos estudos avaliaram a performance da TCAR na identificação de PH dentre outras DPIs, mostrando uma acurácia de até 88-92% quando a tomografia é sugestiva, porém a frequência destes achados é variável, estando presentes em 24 a 62% dos casos de PH. <sup>(63-65)</sup>

A ausência dos achados típicos não necessariamente exclui a PH, pode ter um espectro de apresentações à TCAR, podendo apresentar padrão PIU, Pneumonia Intersticial Não Específica (PINE), fibrose com enfisema, pneumonia em organização, entre outros. <sup>(17)</sup>

O padrão típico de PH não fibrótica depende da identificação de achados tomográficos difusos, e incluem achados que sugerem infiltração pulmonar, como opacidades em vidro fosco e atenuação em mosaico; e pelo menos uma anormalidade sugestiva de doença e via aérea. Achados de TCAR que sugerem doença de via aérea incluem nódulos centrolobulares pequenos (<5mm) e mal definidos nas imagens inspiradas, e presença de aprisionamento aéreo nas imagens expiradas. O achado de atenuação em mosaico tipicamente reflete a coexistência de lóbulos afetados por pneumonite, com atenuação aumentada, lóbulos pulmonares normais, e hiperinsuflação nos com obstrução bronquiolar, algumas vezes referido na literatura como padrão de fiambre ou “headcheese sign”. Os achados são usualmente bilaterais, simétricos e com distribuição difusa. Achados menos comuns na não fibrótica, são áreas de consolidação e cistos. <sup>(66-68)</sup>

Na PH fibrótica, a coexistência de fibrose pulmonar com sinais de obstrução bronquiolar são altamente sugestivos. Os achados de fibrose tipicamente se manifestam por reticulado fino com distorção arquitetura e espessamento septal, isolado ou em

associação com bronquiectasia de tração e áreas de vidro fosco. Faveolamento pode estar presente em maior ou menor grau, mas muitas vezes, diferentemente do padrão PIU, típico de FPI, pode acometer mais zonas médias e médio basais e poupar as bases. Achados concomitantes de PH não fibrótica podem ocorrer, como nódulos centrolobulares, atenuação em mosaico e vidro fosco. <sup>(62, 65, 69-71)</sup>

Apesar dos achados descritos, alguns com alta especificidade na diferenciação de outras doenças como a atenuação em mosaico na diferenciação entre PH e FPI, nenhum achado é específico ou exclusivo da PH, podendo ter entre os diagnósticos diferenciais, especialmente as doenças do tecido conectivo e sarcoidose pulmonar. <sup>(70, 71)</sup>

O achado de fibrose e eventualmente TCAR sugestiva de padrão PIU pode ter implicação clínica para o prognóstico do paciente com PH. Trabalhos mostram que pacientes com TCAR sem sinais de fibrose, têm um maior sobrevida e menor progressão de doença quando comparados com pacientes com sinais de fibrose e especialmente a pacientes com sinais de faveolamento (sugestivas de padrão PIU), ainda que o último, tenha um prognóstico discretamente melhor que os pacientes com FPI. <sup>(64, 72)</sup>

A presença de sinais sugestivos de Hipertensão Pulmonar foi detectada em 19% de pacientes de uma coorte, impactando negativamente a sobrevida, CVF, VEF1 e PaO<sub>2</sub>, e inversamente a PaCO<sub>2</sub>. <sup>(73, 74)</sup>

### **3.3. Lavado Broncoalveolar**

O Lavado Broncoalveolar (LBA) é importante no auxílio diagnóstico da PH, especialmente nos pacientes que não toleram biópsia pulmonar, ou mesmo nos que há dúvida diagnóstica. O LBA é mais frequentemente de padrão linfocítico nos casos de PH, especialmente quando comparados com casos de FPI, ajudando na distinção entre as doenças. Um limar de linfócitos de 20%, 30% e 40% levam a uma sensibilidade de 69%,

55% e 44%, e uma especificidade de 61%, 80% e 93% respectivamente, no diagnóstico diferencial entre PH e FPI. <sup>(5, 75, 76)</sup>

Infelizmente, o LBA pode ser não linfocítico na PH, especialmente em pacientes com PH fibrótica, mas também é importante na identificação ou exclusão de infecção pulmonar, especialmente em regiões com alta prevalência de *Mycobacterium tuberculosis* como o Brasil. <sup>(5, 76)</sup>

### **3.4. Função pulmonar**

Testes de função pulmonar não são específicos de PH, portanto não ajudam no diferencial diagnóstico de outras DPIs. No entanto, a PFP é útil na avaliação inicial da doença, no seguimento clínico para avaliação de resposta a tratamento e no prognóstico. Os achados mais comuns na PH, são a doença ventilatória restritiva e a diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO). <sup>(1, 36)</sup>

A diminuição de CVF está correlacionada à menor sobrevida. Pacientes com CVF basal menor e os com perda maior ou igual a 10% após 6-12 meses, mostram aumento significativo de mortalidade por todas as causas. A DLCO mais baixa também é um fator independente de mortalidade. Motivo pelo qual, em diversos trabalhos, a perda funcional é utilizada como desfecho substitutivo da mortalidade. <sup>(1, 36, 54)</sup>

### **3.5. Achados laboratoriais**

Durante os últimos anos, diversos marcadores biológicos, como o Fator Anti Núcleo (FAN) foram testados na expectativa de ajudar no diagnóstico e prognóstico dos pacientes. Proteínas e citocinas liberadas por pneumócitos tipo II e macrófagos alveolares, suspeitas de serem marcadores de atividade e dano celular, foram testadas,



tanto no LBA quanto séricos. KL-6 e YKL-40 predizem progressão e sobrevida da PH, porém, ambos pouco utilizados na prática clínica. <sup>(36, 77, 78)</sup>

A positividade do FAN é reportada historicamente entre 15-20% dos pacientes com PH, e pode estar associada a pior prognóstico quando comparados aos negativos. <sup>(50)</sup>

A correlação entre PH e autoimunidade ainda não é totalmente elucidada, mas a hipótese é que o dano epitelial pulmonar induzido pela exposição pode levar a alterações de expressão de proteínas de mucosa e ativação de complexos moléculas de adesão linfocitária, podendo induzir uma maior migração celular e resposta autoimune secundária, levando a alterações laboratoriais e potencialmente a doenças autoimunes. <sup>(50, 79)</sup>

Porém, até o momento, nenhum dos marcadores foram validados para uso clínico ou fornecem dados prognósticos além do sugerido por outros dados clínicos, tomográficos ou histopatológicos. <sup>(36)</sup>

### **3.6. Histopatologia**

A patologia tem um papel crucial no diagnóstico da PH e da diferenciação entre diferentes pneumonias intersticiais fibrosantes. A separação, especificamente entre FPI e PH é crucial, já que o primeiro é tratado com antifibróticos e o segundo com terapia imunossupressora. <sup>(80)</sup>

A PH aguda raramente requer biópsia pulmonar para o diagnóstico, portanto achados histopatológicos são limitados a uma quantidade limitada de pacientes. A descrição mais comum é de exsudato fibrinoso no espaço alveolar, com eosinófilos ocasionais e infiltrado neutrofílico intersticial. <sup>(81, 82)</sup>

Para o diagnóstico definitivo de PH, especialmente a não fibrótica, é necessária a presença de achados histopatológicos típicos, denominada em alguns trabalhos como “tríade clássica”: (5, 83)

- Pneumonia intersticial acentuada ao redor das pequenas vias aéreas (bronquiolocêntrica)

- Bronquiolite crônica celular

- Inflamação granulomatosa

- Nenhum achado histopatológico que sugira outro diagnóstico alternativo.

A Pneumonia intersticial crônica é um achado bastante frequente nas biópsias cirúrgicas de PH, muitas vezes descritas como PINE. O achado histológico é uma pneumonia intersticial centrada em vias aéreas com infiltrado inflamatório predominantemente linfocítico, podendo estar acompanhado de fibrose. Quando a biópsia tem fibrose extensa, muitas vezes inclui áreas de distorção arquitetural em forma de faveolamento. (81)

A bronquiolite crônica é uma característica chave na diferenciação entre PH e FPI. A bronquiolite é caracterizada por interstício peribroncovascular com infiltrado linfocitário acompanhado de histiócitos epitelióides. Agregados linfocitários podem estar presentes acompanhados de fibrose. (81)

A inflamação granulomatosa completa a tríade clássica, mas é a característica menos comum. Os granulomas são centrados no interstício peribroncovascular, e não no lúmen da via aérea. Os granulomas são malformados e discretos, podendo ser um pequeno foco organizado de histiócitos epitelióides. Granulomas bem formados são raros, devendo ser consideradas outras hipóteses como Sarcoidose, quando encontrados. (81)

A tríade é encontrada em menos da metade das biópsias cirúrgicas em diversas séries de casos, sendo que os achados de UIP ou de PINE podem ser encontrados em até 20% delas. <sup>(81)</sup>

A PH fibrótica difere da não fibrótica pela presença dos achados previamente descritos somados à fibrose. Fibrose e o faveolamento com focos fibroblásticos podem ser virtualmente indistinguíveis da UIP/FPI, mas os achados típicos incluem fibrose subpleural e centroacinar, com ou sem fibrose em ponte, que liga as regiões subpleural e centroacinar. <sup>(5, 84)</sup>

Pacientes com fibrose e padrão PIU à patologia, exibem taxas de sobrevidas similares a pacientes com FPI. Distinguir a PH fibrótica de Pneumonias Intersticiais Idiopáticas requer a identificação de lesão fibrótica centroacinar, achado nem sempre presente. <sup>(85,86)</sup>

## 4. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E CLASSIFICAÇÃO

Até recentemente, não havia um consenso na literatura sobre critérios diagnósticos ou classificação da PH. Diversos trabalhos propuseram, ao longo dos anos, algoritmos e critérios, porém, nenhum foi amplamente aceito na literatura, muito menos chancelado por sociedades de pneumologia pelo mundo, dificultando em muito a padronização e a comparabilidade dos casos.

Dentre os artigos já publicados, podemos ressaltar a classificação clássica da PH, descrita por Richerson em 1989, que até recentemente era considerada o padrão ouro, mas possui diversas limitações como a não associação a exames de imagem, assim como a sobreposição de diferentes manifestações clínicas da PH, tornando a classificação pouca aplicável à prática atual. <sup>(5, 7)</sup>

O mais próximo de um consenso internacional de critérios diagnósticos, foi o publicado em 2018 por Morisset et al., que realizou um questionário por metodologia DELPHI modificada. <sup>(69)</sup>

O primeiro consenso publicado, foi em 2020, por Raghu et al, chancelado pela American Thoracic Society (ATS), Japanese Respiratory Society e pela Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), associação da qual a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) faz parte. O segundo, foi publicado em 2021 por Fernández-Pérez et al, chancelado pelo American College of Chest Physicians. <sup>(5, 6)</sup>

Para este trabalho, foram aplicados critérios diagnósticos e classificação dos casos de acordo com o consenso de 2020, pelos seguintes motivos:

- Apesar da existência de 2 critérios, com muitas semelhanças e algumas diferenças, o critério de 2020 é chancelado por mais sociedades mundialmente, inclusive pela ALAT, sociedade da qual a sociedade brasileira faz parte.

- Na presente data, é o critério mais utilizado, seja pela maior chancela, seja pelo tempo maior de publicação.

O consenso de 2020, sugere a classificação diagnóstica por base em critérios tomográficos, presença ou não de exposição, e a realização de lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar. Dependendo da especificidade desses critérios, a confiança diagnóstica é classificada em definitiva, alta confiança, moderada confiança, baixa confiança e não excludente, conforme tabelas abaixo. <sup>(5)</sup>

**TCAR**

Típica para PH
Compatível para PH
Indeterminada para PH

História de exposição e/ou testagem de IgG sérico	Típica para PH		Compatível para PH		Indeterminada para PH	
	Exposição +	Exposição -	Exposição +	Exposição -	Exposição +	Exposição -
Sem LBA ou LBA sem linfocitose e sem histologia ou histologia indeterminada	Moderada confiança	Baixa confiança	Baixa confiança	Não exclui	Não exclui	Não exclui
LBA com linfocitose sem amostragem histopatológica	Alta confiança	Moderada confiança	Moderada confiança	Baixa confiança	Baixa confiança	Não exclui
LBA com linfocitose com histopatologia indeterminada	Definitiva	Alta confiança	Moderada confiança	Moderada confiança	Baixa confiança	Não exclui
Histopatologia PH Provável	Definitiva	Alta confiança	Alta confiança	Moderada confiança	Moderada confiança	Baixa confiança
Histopatologia PH Típica	Definitiva	Definitiva	Definitiva	Definitiva	Definitiva	Alta confiança

Figura 3: Figura esquemática de diagnóstico de Pneumonite de Hipersensibilidade pela ATS. Raghu et al. 2020 <sup>(5)</sup>

## **5. TRATAMENTO**

### **5.1. Modificação do ambiente**

A incidência e a progressão da PH podem ser reduzidas evitando a exposição a agentes provocativos, especialmente em casa ou em local de trabalho. <sup>(91)</sup>

O prognóstico da doença também pode ser afetado de acordo com a exposição. A PH relacionada ao fazendeiro, aparentemente tem maior relação com PH não fibrótica e menor cronificação em comparação a outras exposições clássicas, porém, na PH relacionada a pássaros, os pacientes mantêm imunorreatividade prolongada, mesmo após descontinuação da exposição a antígenos, com aparente maior taxa de progressão para PH fibrótica. Isso pode estar relacionado à possibilidade de que o antígeno aviário pode permanecer detectável no ambiente mesmo após 18 meses de afastamento da causa. <sup>(91-94)</sup>

A despeito de particularidades em cada tipo de exposição, o prognóstico dos pacientes que conseguem retirar a exposição é significativamente melhor que os que mantiveram. <sup>(54)</sup>

### **5.2. Corticosteroides**

Quase não existem estudos prospectivos randomizados de tratamento da PH. Estudos retrospectivos, mostraram que o uso de corticoide, especialmente na PH não fibrótica, melhoraram clinicamente os pacientes, além de melhorar função pulmonar. Um pequeno estudo prospectivo demonstrou que o corticoide melhorou mais rapidamente a função pulmonar e significativamente a difusão no curto prazo, porém não teve impacto no desfecho a longo prazo. <sup>(93, 95)</sup>

Quando a eliminação do agente causador não resulta em recuperação completa, tratamento com corticoide pode ser necessário. Não existe um consenso sobre a dose e duração do uso do corticoide na PH, mas é preconizado, na maioria dos trabalhos, iniciar com 0,5mg/kg/dia com uma redução gradual ao longo de semanas/meses. Em casos de PH não fibrótica, é sugerido o tratamento por 3 a 6 meses para a remissão completa. No caso da PH fibrótica, o uso de corticosteroides é sugerido por um período prolongado, podendo, em caso de persistência, ser substituído por outro imunossupressor. <sup>(1, 54, 91, 96)</sup>

### **5.3. Imunossupressores**

Assim como os corticosteroides, não existem trabalhos prospectivos significativos de uso de imunossupressores no tratamento da PH, assim como não existe uma padronização de medicações e dosagem. <sup>(91)</sup>

Um estudo multicêntrico, retrospectivo com 65 pacientes com PH, tratados com micofenolato e azatioprina, associados a corticoterapia sistêmica não demonstrou nenhum impacto na CVF, mas ambos imunossupressores tiveram uma discreta, mas significativa melhora na DLCO após 1 ano. <sup>(97)</sup>

Em uma outra coorte de pacientes, o uso de micofenolato ou azatioprina resultou em menos eventos adversos relacionados a tratamento que o uso de prednisona isolada, ainda que sem diferença de sobrevida ou perda funcional. Como esperado, os pacientes que não necessitaram de imunossupressão tiveram melhor prognóstico. <sup>(98)</sup>

Rituximabe, um anticorpo monoclonal Anti CD-20 dos linfócitos B, tem sido usado esporadicamente em casos refratários, mas apenas séries de casos são descritos, sem efeito em mortalidade a longo prazo. <sup>(91)</sup>

## 5.4. Agentes Antifibróticos

A fibrose e o faveolamento são a via final comum da PH, da FPI e outras intersticiopatias fibrosantes progressivas. Em comum, são caracterizados por presença de fibrose à TCAR, perda funcional, piora sintomática e de qualidade de vida. <sup>(99)</sup>

Em um recente trabalho prospectivo, duplo cego, randomizado, placebo controlado com uso do antifibrótico Nintedanibe, no qual a PH foi o diagnóstico de cerca de 25% da coorte de pacientes, a medicação foi eficaz em diminuir a progressão de perda funcional em 52 semanas em 57%; mostrando-se eficaz nesse subgrupo de pacientes com doença fibrosante progressiva. <sup>(99)</sup>

## 6. EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

O prognóstico da PH é altamente variável e depende de aspectos como tipo, carga e tempo de exposição a antígenos, preditores genéticos e resposta imunológica, assim como a forma clínica de doença, com fibrose ou não. Em geral, a PH aguda aparenta ter um prognóstico favorável. <sup>(87, 88)</sup>

Na PH não fibrótica, a eliminação da exposição antigênica, assim como o tratamento anti-inflamatório parece ter um papel na estabilização da doença e no controle da progressão para fibrose. Na PH fibrótica, o curso clínico, pode ser até semelhante à da FPI, a depender de aspectos como intensidade das alterações fibróticas na TCAR ou histopatologia. <sup>(64, 89, 90)</sup>

Comorbidades podem contribuir para um pior prognóstico, como a presença ou não de hipertensão pulmonar, assim como doença cardiovascular, neoplasia entre outros. A otimização de tratamento, seja anti-inflamatório ou antifibróticos, em alguns casos, podem, teoricamente, contribuir para um melhor desfecho, porém, os resultados de trabalhos, retrospectivos, não são conclusivos.



A PH fibrótica, objeto deste trabalho, por ser uma doença considerada rara, é relativamente pouco estudada pela literatura mundial com poucos trabalhos publicados na literatura, especialmente na população brasileira. Recentemente, foi publicado um consenso com critérios diagnósticos objetivos, e poucos trabalhos foram publicados com dados baseados neste documento e ainda não se conhece a importância prognóstica dessa classificação.

## **7. OBJETIVOS**

### Objetivo Primário

-Avaliar, retrospectivamente, o impacto da confiança diagnóstica na mortalidade dos pacientes com PH fibrótica.

### Objetivos Secundários

- Identificar a associação entre fatores clínicos e laboratoriais e a mortalidade na PH fibrótica.

- Avaliar a associação entre comorbidades e mortalidade nestes pacientes.

## **8. MÉTODOS**

### **8.1. Casuística**

A população do estudo é uma coorte retrospectiva baseada em análise de prontuário, composta por todos os pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de PH pelos critérios de Raghu et al, acompanhados no ambulatório de Doenças Intersticiais Pulmonares (DIP) da Divisão de Pneumologia do Departamento de Cardiopneumologia do HC-FMUSP.

O período de avaliação compreende pacientes com primeira consulta desde 2010 até 2018, podendo ter seguimento até o ano de 2020, até a ocorrência de óbito, transplante pulmonar ou abandono de seguimento clínico.

Os dados clínicos, radiológicos, funcionais e laboratoriais foram retirados por meio de acesso ao prontuário eletrônico do hospital. Foram analisados pacientes com seguimento clínico ambulatorial, de acordo com protocolo clínico da equipe do Grupo de Doenças Intersticiais do HC-FMUSP.

Os dados foram acessados no período, até meados de 2021, e coletados e manejados usando o software “REDCap Electronic Data Capture Tool” (powered by Vanderbilt, hosted by Hospital das Clínicas da FMUSP).

### **8.2. Critérios de inclusão**

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de Pneumonite de Hipersensibilidade Fibrótica de acordo com critérios de Raghu et al, com pelo menos 2 provas de função pulmonares realizadas no serviço. <sup>(5)</sup>

### **8.3. Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão foram:

- Diagnóstico de outra doença pulmonar fibrosante,
- Falta de dados clínicos e/ou laboratoriais e/ou radiológicos e/ou funcionais que possam impedir a análise do quadro clínico do paciente, assim como sua progressão,
- Menos de 2 (duas) funções pulmonares realizadas ou disponíveis no sistema eletrônico e/ou no arquivo médico do paciente.

### **8.4. Caracterização Clínica**

Os registros eletrônicos dos pacientes foram avaliados, sendo coletados dados como idade, sexo, idade ao diagnóstico, critério e grau de certeza diagnóstica, exposições, exame físico inicial, comorbidades, tabagismo, queixas clínicas, especialmente reumatológicas e pulmonares.

Resultados de exames coletados, incluindo primeiro ecocardiograma durante o seguimento e exames reumatológicos.

Todas das provas de função pulmonares dos pacientes foram coletadas, incluindo dados de CVF, VEF1, volumes e DLCO, comparados entre os mesmos pacientes e avaliados conforme preditos brasileiros de Pereira et al. e Neder et al. <sup>(100, 101)</sup>

Os exames tomográficos foram avaliados para classificação diagnóstica. Avaliação quantitativa está em curso em estudo paralelo.

Medicações imunossupressoras foram avaliadas, com dose máxima, duração, início e término e eventos adversos.

## **8.5. Análise descritiva**

As variáveis contínuas coletadas foram apresentadas sob a forma de média e desvio padrão.

Descrição de variáveis categóricas foram relatadas em número e proporção.

## **8.6. Análise Estatística**

As análises e comparações de variáveis categóricas entre os grupos, foram analisadas por Teste exato de Fisher ou teste Chi-quadrado, quando apropriado.

A comparação entre variáveis contínuas foi realizada por meio de teste T de Student ou análise de variância (ANOVA), com correção de Tukey, quando apropriado.

A descrição de ocorrência de eventos ao longo do tempo foi feita através de curvas de Kaplan-Meier.

$P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

As análises descritivas e dados apresentados foram realizadas usando o software “JASP” (Release 0.9.2; JASP Team 2021, Amsterdam, Holanda)

## **9. CONSENTIMENTO E APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA**

Pela natureza do nosso estudo, sendo sem intervenção, sem risco adicional ao paciente, não sendo realizado nada além da rotina de cuidado diário, foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nenhum dado de identificação pessoal dos pacientes foi disponibilizado.

Não houve nenhum risco para os pacientes do estudo, por se tratar de um levantamento de informações arquivadas sobre pacientes que já tiveram desfecho. Toda a investigação seguiu padrões de anonimato e a publicação dos resultados seguiu as normas da prática científica.

Os autores assumiram o compromisso de garantir a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos, utilizando-se os dados assim obtidos exclusivamente para os propósitos desta pesquisa.

Aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa no dia 05/12/2016, sob o número 4488/16/154, registro online número 15969

## 10. RESULTADOS

Foram analisados, inicialmente 2910 pacientes que tiveram consulta no ambulatório de Doenças Intersticiais Pulmonares entre os anos de 2010 e 2018. Destes, 603 pacientes com suspeita diagnóstica de PH foram analisados, com maior detalhe, visando avaliar se tinham critérios diagnósticos.

Dos 603 pacientes, 465 pacientes foram excluídos por não fecharem critérios diagnósticos de PH fibrótica segundo Raghu et al, por não terem 2 provas de função pulmonares realizadas ou por terem outro diagnóstico de doença intersticial fibrosante diagnosticada, restando 138 pacientes, que foram submetidos à análise. (Figura 4) <sup>(5)</sup>

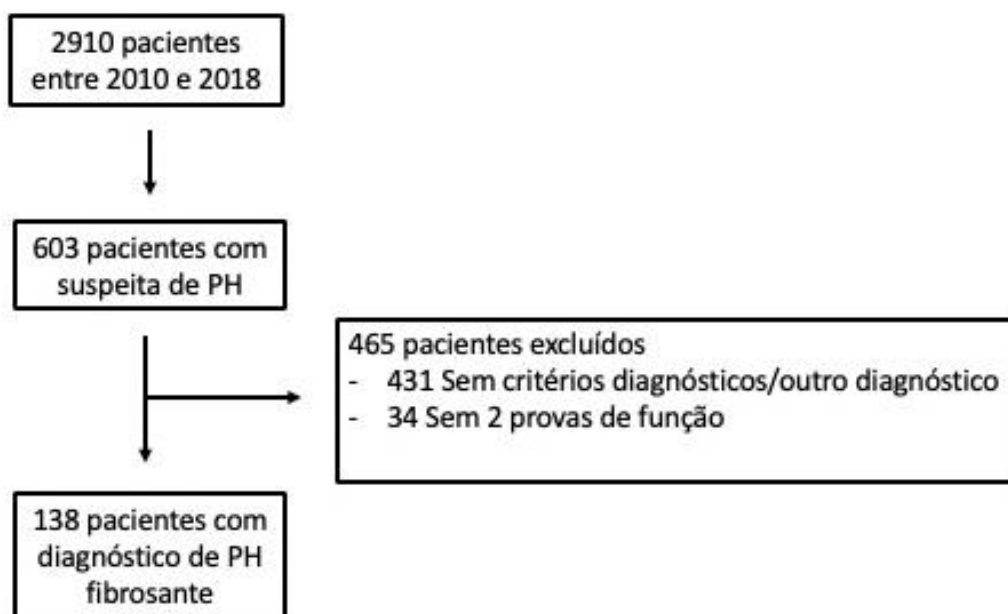


Figura 4: Fluxograma de inclusão e exclusão de pacientes do estudo

Tabela 1: Características dos Pacientes do Estudo.

<b>Pacientes (n)</b>		<b>138</b>
<b>Idade ao diagnóstico em anos (+DP)</b>		58,15 (14,4)
<b>Sexo Feminino (n, %)</b>		93 (67,5%)
<b>Tempo até diagnóstico em meses (+DP)</b>		39,68 (42,4)
<b>Tempo de seguimento (+DP)</b>		71,45 (45,3)
<b>Óbitos durante o seguimento (n, %)</b>		80 (57,9%)
<b>Dispneia (n, %)</b>		132 (95,6%)
	<b>MRC (+-DP)</b>	2,31 (0,97)
<b>Tosse (n, %)</b>		117 (84,7%)
	<b>Expectoração (n, %)</b>	30 (25,6%)
<b>Chiado (n, %)</b>		20 (14,4%)
<b>Artralgia (n, %)</b>		22 (15,9%)
<b>Dor Muscular (n, %)</b>		5 (3,6%)
<b>Mãos de mecânico (n, %)</b>		0
<b>Disfagia (n, %)</b>		10 (7,2%)
<b>Refluxo (n, %)</b>		24 (17,3%)
<b>Perda de Peso (n, %)</b>		27 (19,5%)
<b>Febre (n, %)</b>		6 (4,3%)
<b>Raynaud (n, %)</b>		2 (1,4%)
<b>Síndrome Sicca (n, %)</b>		7 (5,0%)
<b>Edema (n, %)</b>		9 (6,5%)
<b>Dor Torácica (n, %)</b>		7 (5,0%)
<b>Ausculta</b>		
	<b>Normal (n, %)</b>	26 (18,8%)
	<b>Crepitação (n, %)</b>	99 (71,6%)
	<b>Grasnidos (n, %)</b>	8 (5,7%)
	<b>Sibilos (n, %)</b>	3 (2,1%)
	<b>Desconhecido (n, %)</b>	2 (1,4%)
<b>Saturação na 1a consulta (n, %)</b>		92,9 (5,22)
	<b>O2 1a consulta (n, %)</b>	8 (5,7%)

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

A maior parte dos pacientes de nossa coorte são do sexo feminino. Os pacientes demoram para chegar a um serviço terciário (39,68 meses, DP:42,4).

O grasnido, apesar de característico da doença, apresenta uma prevalência baixa na nossa população. (Tabela 1)



Tabela 2: Exposições relevantes.

<b>Pacientes (n)</b>		<b>138</b>
<b>Tabaco (n, %)</b>		57 (41,3%)
	Atual	0
	Maços.Ano (+- DP)	29,33 (22,8)
<b>Pena (n, %)</b>		90 (65,2%)
	Cessado (n, %)	70 (77,7%)
	Mantido (n, %)	14 (15,5%)
	Desconhecido (n, %)	6 (6,6%)
<b>Mofo (n, %)</b>		94 (68,1%)
	Cessado (n, %)	56 (59,5%)
	Mantido (n, %)	26 (27,6%)
	Desconhecido (n, %)	12 (12,7%)
<b>Ocupacional (n, %)</b>		8 (5,7%)
	Cessado (n, %)	7 (87,5%)
	Mantido (n, %)	0
	Desconhecido (n, %)	1 (12,5%)
<b>Exposições (n, %)</b>		
	Nenhuma (n, %)	6 (4,3%)
	Uma (n, %)	73 (52,8%)
	Duas (n, %)	58 (42%)
	Três (n, %)	1 (0,7%)
<b>Exposições (n, %)</b>		
	Cessado	92 (69,6%)
	Mantido/Desconhecido	40 (30,3%)

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

É interessante notar que não há tabagistas atuais durante o seguimento. A maior parte dos pacientes têm como exposição o mofo, com pouca diferença em relação às penas. Uma parte significativa da população estudada, 58 (42%), têm exposição a duas classes de antígenos, e uma pequena parcela não tem exposição diagnosticada/definida.

(Tabela 2)

Tabela 3: Classificação pelos critérios da ATS

<b>Pacientes (n)</b>		<b>138</b>
<b>Confiança diagnóstica</b>		
	Moderada	74 (53,6%)
	Alta	23 (16,6%)
	Definitiva	41 (29,7%)
<b>TCAR</b>		
	Indeterminada	10 (7,2%)
	Compatível	30 (21,7%)
	Típica	98 (71%)
<b>Exposição</b>		
	Não	6 (4,3%)
	Sim	132 (95,6%)
<b>LBA</b>		
	Não realizado	105 (76%)
	Linfocítico >30%	12 (8,6%)
	Não linfocítico	21 (15,2%)
<b>Biópsia</b>		
	Não realizado	53 (38,4%)
	Indeterminada	20 (14,4%)
	Provável PH	40 (28,9%)
	PH definitiva	25 (18,1%)

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

De acordo com a classificação proposta pela ATS, maior parte dos pacientes tem confiança diagnóstica moderada. Uma pequena parte realizou LBA, sendo que 13 (9,4%) tiveram lavado linfocítico. (Tabela 3)

A biópsia pulmonar diagnóstica foi realizada na maior parte dos pacientes (85, 61,5% dos pacientes).

Tabela 4: TCAR e Exposição na classificação da ATS

<b>TCAR</b>		<b>Exposição</b>	
<b>Moderado</b>			
Indeterminada	5 (6,7%)	Sim	69 (93,2%)
Compatível	4 (5,4%)	Não	5 (6,7%)
típica	65 (87,8%)		
<b>Alta</b>			
Indeterminada	0	Sim	22 (95,6%)
Compatível	18 (78,2%)	Não	1 (4,3%)
típica	5 (21,7%)		
<b>Definitiva</b>			
Indeterminada	5 (12,2%)	Sim	41 (100%)
Compatível	8 (19,5%)	Não	0
típica	28 (68,3%)		

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

Tabela 5: LBA e Biópsia na classificação da ATS

<b>LBA</b>		<b>Biópsia</b>	
<b>Moderado</b>			
Não realizado	62 (83,8%)	Não realizado	51 (68,9%)
Não linfocítico	9 (12,2%)	Indeterminada	18 (24,3%)
Linfocítico	3 (4%)	Provável PH	5 (6,7%)
		PH definitiva	0
<b>Alta</b>			
Não realizado	15 (65,2%)	Não realizado	2 (8,7%)
Não linfocítico	5 (21,7%)	Indeterminada	0
Linfocítico	3 (13%)	Provável PH	21 (91,3%)
		PH definitiva	0
<b>Definitiva</b>			
Não realizado	28 (68,3%)	Não realizado	0
Não linfocítico	7 (17%)	Indeterminada	2 (4,8%)
Linfocítico	6 (14,6%)	Provável PH	14 (34,1%)
		PH definitiva	25 (61%)

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

As tabelas 4 e 5, acima, mostram a estratificação dos critérios diagnósticos pelo achado tomográfico e de exposição, assim como os achados de exames invasivos.

Tabela 6: Comorbidades dos pacientes.

<b>Pacientes (n)</b>		<b>138</b>
<b>Hipertensão Pulmonar (n, %)</b>		48 (34,7%)
	PSAP (+- DP)	44,33 (18,31)
	Medicação Específica	2
<b>DRGE clínico (n, %)</b>		108 (78,2%)
	EDA alterado	14 (12,9%)
	Tratamento DRGE	
	IBP	108 (100%)
	Pró cinético	53 (49%)
<b>HAS (n, %)</b>		72 (52,1%)
<b>DAC (n, %)</b>	DAC	10 (7,2%)
<b>IC (n, %)</b>	IC	15 (10,8%)
	Nenhum	3
	IECA/BRA	54
	Betabloqueador	20
	Diurético	50
	I Canal Cálcio	15
	AAS/Clopidogrel	15
	Outros	3
<b>Diabetes Mellitus (n, %)</b>		48 (34,7%)
	Metformina	34
	Sulfoniuréia	18
	Insulina	10
<b>Dislipidemia (n, %)</b>		30 (21,7%)
	Nenhum	2
	Sinvastatina	16
	Atorvastatina	8
	Rosuvastatina	1
	Fibrato	3
	Outros	2
<b>Tireoide (n, %)</b>		20 (14,4%)
	Levotiroxina	19
	Tapazol	1
<b>Insuficiência Renal não dialítico (n, %)</b>		2 (1,4%)
<b>Neoplasia (n, %)</b>		6 (4,3%)
	LMC	1
	Pulmão	2
	Pele	2
	Bexiga	1

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

48 pacientes (34,7%) têm Hipertensão Pulmonar. A comorbidade mais comum é a presença de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), seguido de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, comorbidades prevalentes em pacientes com a idade média da nossa coorte, de 58,14 anos (Tabela 6). Os anticorpos reumatológicos foram alterados em até 40% dos pacientes (Tabela 7).

Tabela 7: Anticorpos Reumatológicos.

<b>Pacientes (n)</b>	<b>138</b>
<b>FAN realizado (n, %)</b>	132 (99,2%)
Positivo (n, %)	53 (40,1%)
NPF (n, %)	34 (64,1%)
NPG (n, %)	1 (1,8%)
Nhomog (n, %)	10 (18,8%)
Citoplasmático (n, %)	5 (9,4%)
Outros (n, %)	3 (5,6%)
<b>Fator Reumatoide realizado</b>	104 (78,1%)
Positivo (n, %)	11 (10,5%)
Título (+-DP)	95,36 (132,3)
<b>Anti CCP realizado</b>	12 (8,6%)
Positivo (n, %)	1 (8,3%)
<b>Anti-Ro realizado</b>	108 (78,2%)
Positivo (n, %)	1 (0,9%)
<b>Anti-La realizado</b>	106 (76,8%)
Positivo (n, %)	0
<b>Anti-Jo1 realizado</b>	93 (67,3%)
Positivo (n, %)	0
<b>Anti-DNA realizado</b>	90 (65,2%)
Positivo (n, %)	1 (1,1%)
<b>Anti-SCL70 realizado</b>	82 (59,4%)
Positivo (n, %)	0
<b>Anti-Sm realizado</b>	77 (55,7%)
Positivo (n, %)	1 (1,2%)
<b>Anti-RNP realizado</b>	65 (47,1%)
Positivo (n, %)	1 (1,5%)
<b>ANCA realizado</b>	69 (50%)
Positivo (n, %)	11 (15,9%)
c-ANCA (n, %)	6 (54,5%)
p-ANCA (n, %)	5 (45,4%)

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem



Tabela 10: Tratamento durante o seguimento clínico.

<b>Pacientes (n)</b>	<b>138</b>
<b>Prednisona (n, %)</b>	119 (86,2%)
Dose (+-DP)	38,48 (17,01)
Mantido (n, %)	77 (64,7%)
Evento Adverso (n, %)	5 (4,2%)
Duração em meses (+-DP)	34,58 (32,68)
<b>Azatioprina (n, %)</b>	69 (50%)
Dose (+-DP)	137,68 (39,67)
Mantido (n, %)	27 (39,1%)
Evento Adverso (n, %)	15 (21,7%)
Duração em meses (+-DP)	23,59 (21,14)
<b>Micofenolato (n, %)</b>	28 (20,2%)
Sódico (n, %)	2 (7,1%)
Mofetila (n, %)	26 (92,8%)
Dose (mg/dia) (+-DP)	1880 (535)
Mantido (n, %)	17 (60,7%)
Evento Adverso (n, %)	3 (10,7%)
Duração em meses (+-DP)	27,89 (27,54)
<b>Ciclofosfamida (n, %)</b>	10 (7,2%)
Dose (mg) (+-DP)	1060 (164)
Ciclos (+-DP)	6,7 (4,4)
Mantido (n, %)	2 (20%)
Evento Adverso (n, %)	0
<b>Ciclofosfamida Oral (n, %)</b>	3 (2,1%)
Dose (mg) (+-DP)	116,67 (28,87)
Mantido (n, %)	2 (66,6%)
Evento Adverso	0
Duração em meses (+-DP)	24,77 (16,93)
<b>Metotrexato (n, %)</b>	3 (2,1%)
Dose (mg/semana)	13,33 (2,88)
Mantido	0
Evento Adverso	0
Duração em meses (+-DP)	23,14 (22,51)
<b>Pulso Metilprednisolona (n, %)</b>	18 (13%)
Dose (mg/dia) (+-DP)	694,44
Dias (+-DP)	3,11 (0,78)
Evento Adverso (n, %)	1 (5,5%)

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

Em relação ao tratamento, quase todos os pacientes utilizaram imunossupressão, sendo o tratamento de escolha o corticoide, seguido da Azatioprina. (Tabela 10)

Após a análise descritiva dos pacientes sujeitos desta pesquisa, foi realizada uma análise univariada, entre os principais potenciais fatores de risco e óbito.

Tabela 11: Análise Univariada dos grupos Óbitos vs Vivos

	Óbitos	Vivos	p
Pacientes (n, %)	80 (58%)	58 (42%)	0,073
Idade ao diagnóstico em anos (+-DP)	61,23 (13,42)	53,91 (14,8)	0,003*
Sexo feminino (n, %)	58 (72,4%)	37 (63,8%)	0,287
Tempo até diagnóstico em meses (+-DP)	31,95 (38,19)	42,06 (47,90)	0,805
Dispneia (n, %)	80(100%)	52 (89,6%)	<0,001*
MRC (+-DP)	2,41 (0,95)	1,96 (1,13)	0,02*
CVF (% predito) (+-DP)	58,73 (15,73)	59,79 (19,73)	0,727
VEF1 (% predito) (+-DP)	65,26 (17,16)	63,69 (21,17)	0,631
Perda funcional CVF (% predito)			
6m (+-DP)	-2,86 (9,02)	1,91 (8,06)	0,002*
12m (+-DP)	-6,54 (9,42)	0,08 (7,79)	<0,001*
18m (+-DP)	-7,18 (9,46)	-0,113 (8,7)	<0,001*
24m (+-DP)	-9,9 (12,3)	-0,12 (8,18)	<0,001*
Perda Funcional >5% CVF (n)			
6m (n, %)	35 (43,8%)	14 (24,6%)	0,022*
12m (n, %)	48 (60%)	12 (21%)	<0,001*
Perda Funcional >10% CVF (n)			
6m (n, %)	19 (23,7%)	2 (3,5%)	0,001*
12m (n, %)	28 (35%)	10 (17,2%)	0,006*

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

Na análise univariada, os pacientes que foram à óbito, tiveram idade maior ao diagnóstico (61,23 anos vs 53,91 anos,  $p=0,003$ ), mais sintomas de dispneia (100% vs 89,6%,  $p<0,001$ ), com maior MRC à avaliação inicial (2,41 vs 1,96,  $p=0,02$ ), e maior perda funcional, quando analisado por % do predito, e quando analisado por faixas de perda funcional de 5% e 10%, não houve diferença no tempo até o diagnóstico. (Tabela 11)

Quando analisamos a Curva de Sobrevida por análise de Kaplan Meier, ressaltamos a diferença entre os grupos, quando os separamos por perda funcional de 5% e 10%. (Figuras 5 e 6)



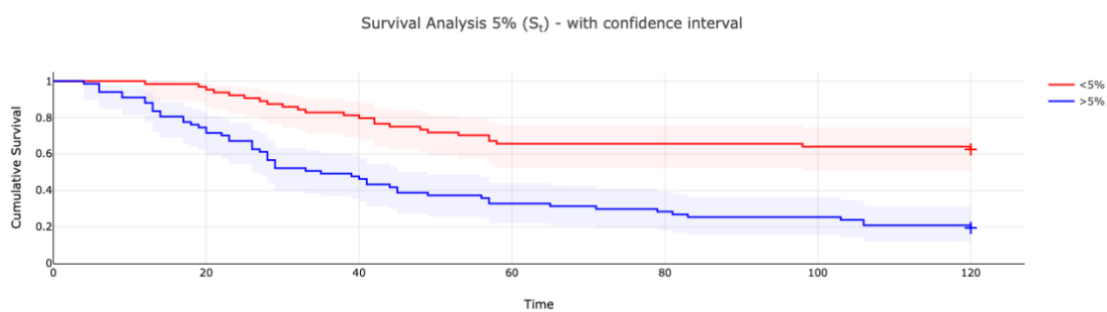


Figura 5: Curva de sobrevida por Análise de Kaplan Meier pela perda funcional inicial maior que 5% (n=60) ou menor que 5% (n=78). N>138, p<0,001

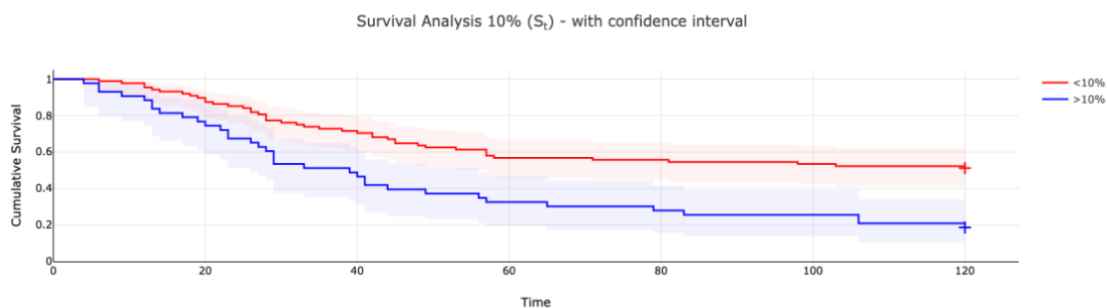


Figura 6: Curva de sobrevida por Análise de Kaplan Meier pela perda funcional inicial maior que 10% (n=38) ou menor que 10% (n=100). N=138, p<0,001

As comorbidades não se mostraram relevantes entre os grupos que falecerem ou não, exceto a Síndrome de Raynaud ( $p<0,001$ ), mas com N baixo. A dessaturação à primeira consulta, foi fator relevante ( $p=0,015$ ). (Tabela 12)

Tabela 12: Análise dos sintomas entre os grupos Óbitos vs Vivos.

	Óbitos	Vivos	p
Pacientes (n, %)	80 (58%)	58 (42%)	0,073
Tosse (n, %)	71 (88,7%)	46 (79,3%)	0,13
Expectoração (n, %)	20 (28,2%)	10 (21,7%)	0,441
Chiado (n, %)	9 (11,3%)	11 (19%)	0,207
Artralgia (n, %)	9 (11,3%)	13 (22,4%)	0,079
Dor Muscular (n, %)	2 (2,5%)	3 (5,2%)	0,412
Disfagia (n, %)	4 (5%)	6 (10,3%)	0,236
Refluxo (n, %)	15 (18,8%)	9 (15,5%)	0,625
Perda de Peso (n, %)	16 (20%)	11 (19%)	0,883
Febre (n, %)	1 (1,3%)	5 (8,6%)	0,037
Raynaud (n, %)	0	2 (3,5%)	<0,001*
Síndrome Sicca (n, %)	3 (3,7%)	4 (6,9%)	0,411
Edema (n, %)	5 (6,3%)	4 (6,9%)	0,88
Dor Torácica (n, %)	4 (5%)	3 (5,2%)	0,968
Saturação 1ª consulta (n, %)	92,1 (5,62)	93,9 (4,41)	0,015*
O2 1ª consulta (n, %)	7 (8,7%)	1 (1,7)	0,08

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

Quando estratificados pela classificação da ATS, dado não avaliado até o momento na literatura, podemos notar pela análise de ANOVA, que a confiança diagnóstica impactou a mortalidade dos grupos ( $p=0,032$ ). O grupo de maior mortalidade, foi o classificado como “Moderado” (62,5% vs 41,3%) seguido do “Definitivo” (26,2% vs 34,4%) e “Alta” (11,2% vs 24,1%) confiança diagnóstica.

O achado linfocítico ao LBA, também foi fator relevante (3,7% vs 17,2%,  $p=0,01$ ). Sendo encontrado em maior proporção entre os que não faleceram, ainda que com N pequeno. (Tabela 13)

Tabela 13: Análise da Estratificação da classificação pela ATS entre os grupos Óbitos vs Vivos.

	Óbitos	Vivos	p
<b>Pacientes (n)</b>	80	58	
<b>Confiança diagnóstica</b>			0,032*
Moderada (n, %)	50 (62,5%)	24 (41,3%)	
Alta (n, %)	9 (11,2%)	14 (24,1%)	
Definitiva (n, %)	21 (26,2%)	20 (34,4%)	
<b>TCAR</b>			0,163
Indeterminada (n, %)	3 (3,75%)	7 (12%)	
Compatível (n, %)	19 (23,7%)	11 (18,9%)	
Típica (n, %)	58 (72,5%)	40 (68,9%)	
<b>Exposição</b>			0,382
Não (n, %)	1 (1,2%)	2 (3,4%)	
Sim (n, %)	79 (98,7%)	56 (96,5%)	
<b>LBA</b>			0,01*
Não realizado (n, %)	67 (80,7%)	37 (69,7%)	
Não linfocítico (n, %)	10 (12,5%)	11 (18,9%)	
Linfocítico >30% (n, %)	3 (3,7%)	10 (17,2%)	
<b>Biópsia</b>			0,177
Não realizado (n, %)	36 (45%)	17 (29,3%)	
Indeterminada (n, %)	13 (16,2%)	7 (12%)	
Provável PH (n, %)	18 (22,5%)	22 (37,9%)	
PH definitiva (n, %)	15 (18,7%)	10 (17,2%)	

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

Os dados mostraram que além dos óbitos ( $p=0,013$ ), os pacientes com “Alta” confiança diagnóstica tiveram melhor função inicial. Ademais, não houve diferença entre os principais fatores de risco analisados, inclusive quando analisadas a perda funcional em até 12 meses. (Tabelas 14 e 15)

Na curva de sobrevivência por análise de Kaplan Meier, a diferença entre os grupos, especialmente entre os grupos “Moderado” e “Alta”, ( $p=0,014$ ) ocorreu após os primeiros 2 anos. (Figura 7)

Tabela 14: Análise dos pacientes, estratificados pela classificação pela ATS.

	Moderada	Alta	Definitiva	p
Pacientes (n, %)	74 (53,6%)	23 (16,6%)	41 (29,7%)	
Óbitos (n, %)	50 (67,5%)	9 (39,1%)	21 (51,2%)	0,013*
Exposição + (n, %)	74 (100%)	22 (95,6%)	39 (95,1%)	0,168
Dispneia (n, %)	71 (95,9%)	22 (95,6%)	39 (95,1%)	0,979
FAN+ (n, %)	25 (35,2%)	12 (54,5%)	16 (41%)	0,268
HP (n, %)	26 (35,1%)	12 (52,1%)	10 (24,3%)	0,054
Prednisona (n, %)	62 (83,7%)	20 (86,9%)	37 (90,2%)	0,625
CVF inicial (%)	59,36 (16,40)	67,04 (17,04)	54,43 (18,31)	0,020*
<b>Perda funcional (%)</b>				
6m (+-DP)	-1,541 (9,24)	0,136 (10,63)	-0,22 (7,33)	0,648
12m (+-DP)	-4,222 (9,33)	-1,5 (8,70)	-3,658 (9,67)	0,516
<b>Perda Funcional 5%</b>				
6m (n, %)	27 (36,5%)	10 (43,4%)	12 (29,3%)	0,44
12m (n, %)	35 (47,2%)	9 (39,1%)	21 (51,2%)	0,758
<b>Perda Funcional 10%</b>				
6m (n, %)	11 (14,9%)	5 (21,7%)	5 (12,2%)	0,541
12m (n, %)	21 (28,3%)	3 (13%)	13 (31,6%)	0,37

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

Tabela 15: Diferença estatística, estratificado pela mortalidade, pela ATS.

	p
<b>Moderada-Alta</b>	<b>0,014</b>
<b>Moderada-Definitiva</b>	<b>0,085</b>
<b>Alta-Definitiva</b>	<b>0,36</b>

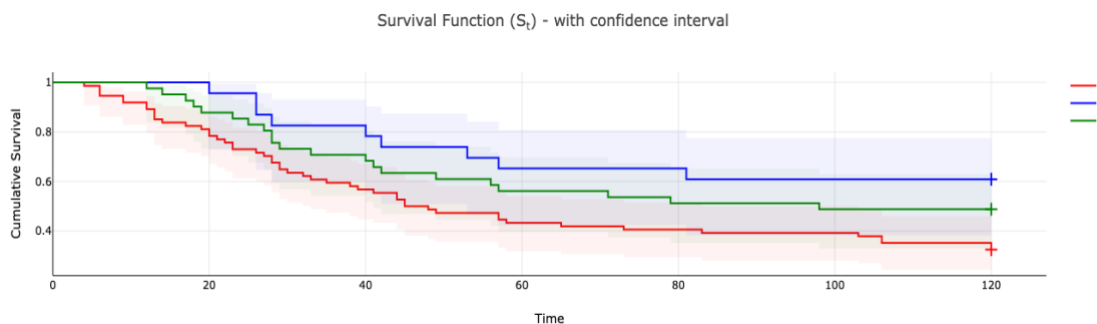


Figura 7: Curva de sobrevida por Análise de Kaplan Meier pelo critério da ATS.

1: Moderada Confiança, n=74 2: Alta Confiança, n=23, 3: Confiança Definitiva, n=41.

N=138, p<0,001

No caso das comorbidades, doenças cardiovasculares, diabetes, refluxo, entre outros, não mostraram diferença entre os grupos. A presença ou não de Hipertensão pulmonar foi fator relevante (43,7% vs 22,4%, p=0,018). (Tabela 16 e Figura 8)

Tabela 16: Análise das comorbidades entre os grupos Óbitos vs Vivos.

	Óbitos	Vivos	p
Pacientes (n)	80 (58%)	58 (42%)	
Hipertensão Pulmonar (n, %)	35 (43,7%)	13 (22,4%)	0,018*
PSAP (+-DP)	47,24 (19,45)	39,143 (15,00)	0,06
DRGE clínico (n, %)	65 (81,3%)	43 (74,1%)	0,321
HAS (n, %)	43 (53,7%)	29 (50%)	0,666
DAC (n, %)	8 (10%)	2 (3,4%)	0,146
IC (n, %)	12 (15%)	3 (5,2%)	0,069
Diabetes Mellitus (n, %)	30 (37,5%)	18 (31%)	0,434
Dislipidemia (n, %)	15 (18,8%)	15 (25,9%)	0,321
Tireoide (n, %)	8 (10%)	12 (20,7%)	0,08
IRC não dialítico (n, %)	2 (2,5%)	0	0,001*
Neoplasia (n, %)	4 (5%)	2 (3,4%)	0,665

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

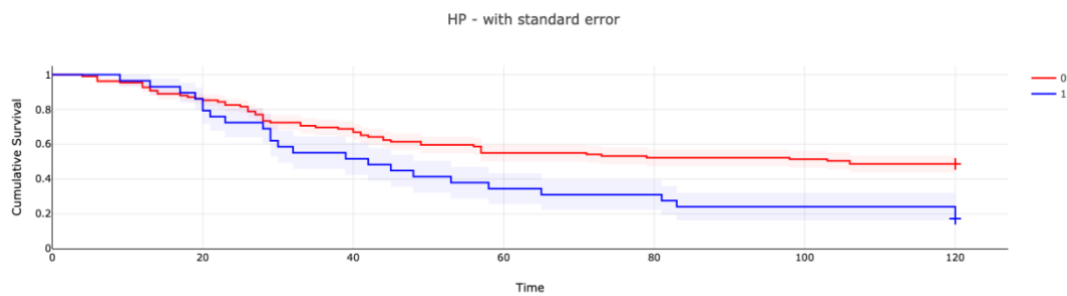


Figura 8: Curva de sobrevida por Análise de Kaplan Meier pela presença de HP.

0: sem HP, n=90, 1: com HP, n=48

O tabagismo ( $p=0,496$ ) e a exposição ( $p=0,962$ ), assim como a cessação do mesmo ( $p=0,522$ ), não se mostrou relevante em relação à mortalidade de nossa coorte. (Tabela 17)

Tabela 17: Análise das exposições entre os grupos Óbitos vs Vivos.

	<b>Óbitos</b>	<b>Vivos</b>	<b>p</b>
<b>Pacientes (n, %)</b>	80 (58%)	58 (42%)	
<b>Tabaco (n, %)</b>	35 (43,8%)	22 (37,9%)	0,496
Maços.Ano (+-DP)	31,61 (26,08)	25,79 (16,67)	0,686
<b>Exposições (n, %)</b>			
sim (n, %)	59 (73,8%)	43 (74,1%)	0,962
Cessou (n, %)	25 (42,4%)	21 (48,8%)	0,522

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

Apesar de elevada positividade, (40%), a presença autoanticorpos não discriminou os grupos. (Tabela 18)

Tabela 18: Análise dos autoanticorpos entre os grupos Óbitos vs Vivos.

	<b>Óbitos</b>	<b>Vivos</b>	<b>p</b>
<b>Pacientes (n, %)</b>	80 (58%)	58 (42%)	
<b>FAN (n)</b>	76	56	
Positivo (n, %)	30 (39,5%)	23 (41,1%)	0,855
<b>Fator Reumatoide (n)</b>	60	44	
Positivo (n, %)	6 (10%)	5 (11,4%)	0,829
Título (+-DP)	88 (160,47)	104 (106,98)	
<b>ANCA (n)</b>	37	32	
Positivo (n, %)	4 (10,8%)	7 (21,9%)	0,217

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

Tabela 19: Análise dos dados do ecocardiograma entre os grupos Óbitos vs Vivos.

	Óbitos	Vivos	p
Pacientes (n)	78	53	
Hipertensão Pulmonar (n, %)	35 (43,7%)	13 (22,4%)	0,018*
PSAP (+-DP)	47,24 (19,45)	39,143 (15,00)	0,06*
AE (+-DP)	37,05 (5,66)	35,54 (5,59)	0,143
DDVE (+-DP)	45,42 (4,73)	44,65 (4,96)	0,387
DSVE (+-DP)	29,96 (4,08)	29,43 (4,17)	0,379
FEVE (+-DP)	62,5 (7,01)	63,75 (5,28)	0,389
VD (+-DP)	33,28 (8,1)	31,23 (6,11)	0,28
Disfunção diastólica (n, %)	32 (41%)	23 (43,4%)	0,79
Disfunção sistólica (n, %)	6 (7,7%)	1 (1,9%)	0,15

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

A presença de hipertensão pulmonar, já previamente descrita neste trabalho, impactou a sobrevida dos pacientes, mas outras alterações cardiológicas, vistas ao ecocardiograma, não foram significativas. (Tabela 19)

Tabela 20: Análise dos dados de tratamento entre os grupos Óbitos vs Vivos.

	Óbitos	Vivos	p
<b>Pacientes (n, %)</b>	80 (58%)	58 (42%)	
<b>Prednisona</b>	77 (96,3%)	42 (72,4%)	<0,001*
Dose (mg) (+-DP)	38,05 (13,86)	39,28 (21,79)	0,983
Mantido (n, %)	53 (68,8%)	30 (57,1%)	0,205
Evento Adverso (n, %)	4 (5,2%)	1 (2,4%)	0,486
<b>Azatioprina (n, %)</b>	48 (60%)	21 (36,2%)	0,006*
Dose (mg)(+-DP)	135,41 (38,53)	142,85 (42,67)	0,575
Mantido (n, %)	17 (35,4%)	10 (47,6%)	0,347
Evento Adverso (n, %)	10 (20,8%)	5 (23,8%)	0,791
<b>Micofenolato (n, %)</b>	15 (18,7%)	13 (22,4%)	0,601
Mantido (n, %)	7 (46,6%)	10 (76,9%)	0,164
Evento Adverso (n, %)	1 (6,6%)	2 (15,4%)	0,486
<b>Ciclofosfamida (n, %)</b>	9 (11,3)	1 (1,7%)	0,034*
Dose (mg)(+-DP)	1022,22 (120)	1400	0,001*
Ciclos	7,11 (4,45)	3	0,002*
Mantido (n, %)	2 (22,2%)	0	0,001*
Evento Adverso (n, %)	0	0	*
<b>Pulso Metilprednisolona (n, %)</b>	12 (15%)	6 (10,3%)	0,427
Dose (mg/dia) (+-DP)	708,33 (257)	666,66 (258,19)	0,782
Dias (+-DP)	3,18 (0,98)	3 (0)	*
Evento Adverso (n, %)	0	0	*

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

Quando avaliados em relação ao tratamento imunossupressor, o grupo que faleceu recebeu corticosteroides (96,3% vs 72,4%,  $p < 0,001$ ), azatioprina (60% vs 36,2%,  $p = 0,006$ ) e ciclofosfamida (11,3% vs 1,7%,  $p = 0,034$ ) em maior número. (Tabela 20)

Os pacientes que receberam corticoide tiveram maior mortalidade (64,7% vs 15,8%,  $p < 0,001$ ), e apresentavam dispneia mais importante (MRC 2,31 vs 1,61,  $p = 0,006$ ). (Tabela 21 e Figura 6)



Tabela 21: Análise dos pacientes, estratificados entre os grupos que usaram ou não prednisona.

	Prednisona	Não	p
Pacientes (n, %)	119 (86,2%)	19 (13,7%)	
Óbitos (n, %)	77 (64,7%)	3 (15,8%)	<0,001*
Idade diagnóstico (+-DP)	57,67 (14,53)	61,21 (13,76)	0,2
Exposição (n, %)	116 (97,4%)	19 (100%)	0,484
Dispneia (n, %)	115 (96,6%)	17 (89,5%)	0,159
MRC (+-DP)	2,31 (1,05)	1,61 (0,77)	0,006*
HP (n, %)	45 (37,8%)	3 (15,7%)	0,059
Confiança diagnóstica			0,625
	Moderada (n, %)	12 (63,1%)	
	Alta (n, %)	3 (15,7%)	
	Definitiva (n, %)	4 (21%)	
Perda funcional (%)			0,879
	6m (+-DP)	-0,703 (9,30)	-1,947 (6,13)
	12m (+-DP)	-3,423 (9,86)	-4,895 (6,87)
	18m (+-DP)	-4,235 (10,04)	-4,235 (8,02)
	24m (+-DP)	-3,231 (11,88)	-3,231 (9,25)
Perda Funcional 5%			
	6m (n, %)	43 (36,4%)	6 (31,6%)
	12m (n, %)	53 (47,7%)	7 (36,8%)
Perda Funcional 10%			
	6m (n, %)	19 (16,1%)	2 (10,5%)
	12m (n, %)	32 (28,8%)	6 (31,6%)

N: número, DP: Desvio Padrão, %: Porcentagem

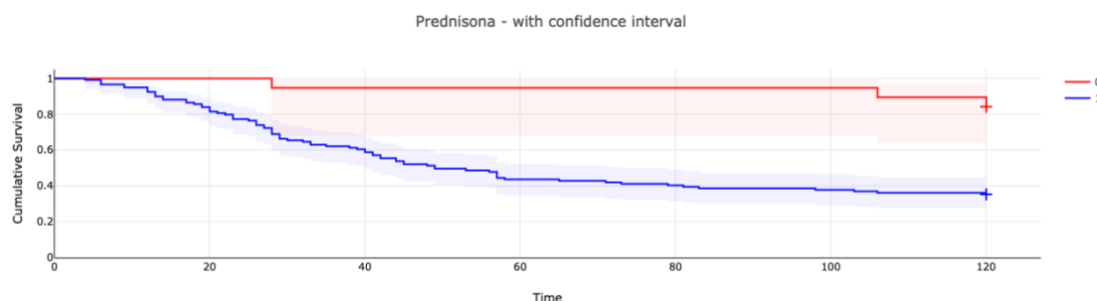


Figura 6: Curva de sobrevivência por Análise de Kaplan Meier pelo uso ou não de Prednisona.

0: sem Prednisona, n=19, 1: com Prednisona, n=119, N=138, p<0,001

## **11. DISCUSSÃO**

Nosso estudo demonstrou que a classificação pelo novo consenso de PH da ATS/JRS/ALAT, a queda da inicial da CVF e a presença de Hipertensão Pulmonar estavam associados a uma maior mortalidade.

A nossa coorte é composta por maior proporção de pacientes do sexo feminino (67,5%). É interessante notar que os pacientes demoram para chegar a um serviço terciário (39,68 meses), possivelmente impactando em seu prognóstico global. O principal sintoma foi dispneia, seguida de tosse seca, ao exame físico predominou a presença de estertores, interessante que quase 20% não apresentavam alterações na ausculta. Grasnido, apesar de característico da doença, apresenta uma prevalência baixa na nossa população, possivelmente devido ao critério diagnóstico de PH fibrótica, semelhante ao demonstrado por Pereira et al, está relacionada a maior acometimento bronquiolar e padrão de mosaico à TCAR, sendo mais sugestiva de atividade inflamatória e menos presente em nossa coorte de pacientes fibróticos. A exposição foi identificada em grande parte dos pacientes estudados (95,6%) e mais da metade dos pacientes (52,8%) têm mais de uma exposição identificada, ressaltando a importância da investigação minuciosa, mesmo quando há uma primeira exposição identificada. A função pulmonar sugere um distúrbio ventilatório restritivo nos pacientes, com acometimento algo significativo, possivelmente relacionado à maior gravidade e dificuldade de acesso à centros terciários de nossos pacientes. (5, 102, 103)

As comorbidades mais prevalentes foram, na ordem de frequência, DRGE, HAS e DM. HP ao ecocardiograma foi presente em cerca de 1/3 dos pacientes (34,6%).

Trabalhos prévios sugerem a relação entre PH e autoimunidade, mostrando um aspecto interessante em nossa coorte, já que até 40% da mesma têm FAN positivo, em títulos maiores do que 1:80, mesmo que isso não signifique doença. Trabalhos

populacionais, em pessoas saudáveis, mostram que ele varia entre 7 e 40% dos mesmos.  
(50, 104, 105)

A maior parte dos pacientes fez uso de imunossupressão, habitualmente associação de corticoide e outros imunossupressores, especialmente a azatioprina. Diferente de outras coortes publicadas, que prevalecem o uso de micofenolato, a maior frequência de escolha da azatioprina, em nossa coorte brasileira, se dá pela maior disponibilidade local. (97, 98)

Pelo consenso daATS/JRS/ALAT, a maior parte dos pacientes foram classificados como “Moderados”. O achado de LBA linfocítico foi baixo devido ao diagnóstico de PH fibrótica, concordante como estudos prévios que sugerem a PH fibrótica tem menor prevalência de linfocitose ao LBA quando comparado à PH não fibrótica. A biópsia, especialmente com padrão sugestivo de PH foi mais frequente em pacientes com maior confiança diagnóstica, devido às características do próprio consenso de Raghu et al. (5, 75)

O principal achado deste estudo, foi que a confiança diagnóstica impactou na sobrevida dos pacientes, mostrando a importância prognóstica de uma investigação diagnóstica abrangente. Os pacientes com confiança diagnóstica “Moderada” tiveram a pior sobrevida quando comparado aos outros grupos. Este é o primeiro trabalho que analisou o impacto da confiança diagnóstica, de acordo com critérios de 2020, na sobrevida dos pacientes com Pneumonite de Hipersensibilidade.

Podemos aventar algumas hipóteses para este achado, seja pelos próprios critérios diagnósticos, como por eventuais vieses de seleção.

O consenso de 2020, é o primeiro consenso criado para diagnóstico de Pneumonite de Hipersensibilidade. É conhecida a possibilidade de sobreposição entre consensos, não sendo possível, até o momento, a avaliação do grau de sobreposição e diagnósticos concomitantes. (5, 18)

A diferença entre os grupos, pode ser justificada por peculiaridades dos próprios critérios diagnósticos do consenso. Para o diagnóstico de confiança “Moderada”, é necessário, na maioria dos casos, exposição e tomografia de tórax típica, enquanto nos outros graus de confiança, é necessário, procedimento invasivo, seja LBA ou biópsia. <sup>(5)</sup>

Podemos notar, em nossa tabela 4, que há diferença entre os padrões de análises tomográficas entre os diferentes grupos. É sabido que ter maior doença fibrosante à tomografia, é fator de pior prognóstico nas DPIs. Clinicamente, no estudo INBUILD, estudo que avaliou o Nintedanibe para DPIs fibrosantes progressivas, sendo que a PH fibrótica era cerca de ¼ da população estudada, foi notada uma queda de CVF semelhante entre todas as DPIs fibrosantes. Além da semelhança clínica, aparenta haver uma grande semelhança genética entre a FPI e a PH fibrótica. Um estudo de Furusawa et al., mostrou que entre 730 genes expressos em pacientes com PH fibrótica, 471 são de vias de proliferação de matriz extracelular e colágenos semelhantes a FPI, sugerindo que a via fibrosante final comum, deve ser semelhante entre os grupos. A análise visual subjetiva, como por exemplo, por critérios de Goh, é tema de outro trabalho realizado em paralelo, multicêntrico, que foi apresentado na conferência da American Thoracic Society e pode ser objeto de análise em estudos futuros do nosso grupo. <sup>(72, 99, 106, 107)</sup>

Outra particularidade do consenso, são os critérios diagnósticos do LBA e da biópsia pulmonar. No caso da LBA, como vemos na tabela 5, a proporção de LBA linfocítico é diferente entre os grupos, especialmente entre o “Moderado” e os outros 2 grupos. A presença de linfocitose ao lavado, fator importante para uma maior confiança diagnóstica, pode ter impactado na diferença de sobrevida entre os grupos. A presença de lavado linfocítico já foi relatado como fator de maior resposta a corticosteroides, como no trabalho de Sadeleer et al, potencialmente melhorando a resposta à imunossupressão e evolução ao tratamento, O limiar de 30% foi escolhido pelo comitê do consenso, com

base na sensibilidade e especificidade preconizada do método, não levando em conta os potenciais prognósticos. (5, 108)

A biópsia, outro fator imprescindível para confiança diagnóstica “Alta” ou “Definitiva”, também pode selecionar pacientes com perfis diferentes entre os grupos. Como vemos novamente na tabela 5, o achado histológico de “PH provável” praticamente não ocorre no grupo “Moderado” e “Definitiva” somente ocorre no diagnóstico “Definitivo”. O grau de confiança diagnóstica depende dos achados pneumonia intersticial crônica fibrosante, fibrose centrada em via aérea e presença de granuloma não necrosante, sendo que o padrão histológico “Definitivo” deve conter os 3 achados. Assim como a linfocitose ao LBA, os achados de mais inflamação à biópsia, podem influenciar na sobrevida e resposta à imunossupressão, potencialmente selecionando pacientes mais inflamados para diagnósticos de maior certeza e impactando em sua sobrevida. (5, 85, 86)

Outro fator que claramente pode estar relacionado à diferença de mortalidade entre os grupos, é a presença de pacientes mais graves no grupo “Moderado, não submetidos à procedimento invasivo devido à sua gravidade, ainda que aparentemente não houve diferença de progressão entre os grupos durante o seguimento clínico.

Outros fatores que impactaram o prognóstico dos pacientes com PH no nosso estudo já foram estudados ou relatados previamente, e nossos dados corroboram com grande parte desses dados previamente publicados.

A idade ao diagnóstico foi fator de risco para maior mortalidade em nossa coorte, em concordância com estudos populacionais que sugerem que nas DPIs fibrosantes, a mortalidade por todas as causas aumenta com a idade. (5, 85, 109)

A presença de dispneia, em concordância com maior MRC, também influenciou negativamente na sobrevida dos pacientes, fator este, que pode ser explicado pela provável maior gravidade dos pacientes que foram à óbito. Interessante notar que o tempo

até o diagnóstico não influenciou a mortalidade, sugerindo que fatores genéticos, além de grau de exposição podem estar relacionados a pior mortalidade.

A presença de Hipertensão Pulmonar também influenciou negativamente a sobrevida, em concordância com dados publicados previamente, inclusive em coorte brasileira, como o publicado por Oliveira et al., que identificou que o aumento da Resistência Vascular Pulmonar e a diminuição da Complacência Vascular Pulmonar, são fatores de risco para pior sobrevida em pacientes com PH. <sup>(74)</sup>

A presença de tabagismo não influenciou os desfechos estudados. A presença ou não de antígeno identificado, assim como a sua remediação também não foram significativos. Estudos prévios, como de Gimenez et al, mostraram que a remediação antigênica associada a menor perda de CVF estava relacionada a menor mortalidade. A razão dessa dissonância pode estar relacionada à potencial falta de poder estatístico, assim como diferença entre critérios diagnósticos, já que época da publicação, não havia homogeneidade de critérios diagnósticos aceitos por diversas sociedades, assim como diferenças entre as próprias coortes. <sup>(54)</sup>

Outra dificuldade, em relação às diversas coortes mundiais, é a definição de agente causador, já que a exposição identificada, pode não ser o agente causador, assim como a dificuldade em estabelecer um critério claro de remediação, tanto por nos basearmos em relatos do paciente e familiares, como estudos que provaram que o antígeno aviário pode permanecer no ambiente mesmo após 18 meses de cessação da exposição, potencialmente mantendo o agente causador. <sup>(5, 58)</sup>

A perda funcional, tanto em porcentagem absoluta, quanto em cortes de perda funcional de 5% e 10%, foram fatores preditores de mortalidade, compatível com o previamente publicado por Gimenez et al. Nossa coorte, porém, apresentou significância estatística mesmo em perdas menores que a anteriormente publicada. Esse achado, sugere

que o paciente progressivo, com PH fibrótica, tem maior taxa de mortalidade quando comparado aos não progressivos. <sup>(54,99)</sup>

O achado é compatível também, quando comparamos com a definição de DPI fibrosante progressiva, sugerida por Cottin et al, e especialmente do trabalho INBUILD, que considerou como critério diagnóstico, perda em 2 anos de 10% e/ou perda de 5% e piora tomográfica. É possível supor que a piora funcional seja um desfecho substitutivo, dado a sua predição para óbito em DPI fibrosante. <sup>(99)</sup>

Os achados de autoimunidade ainda que sejam percentualmente significativos quando comparados à população em geral, não foram relevantes no tocante ao desfecho primário de mortalidade. Um trabalho semelhante, que procurou fatores preditores de sobrevida em PH, publicado por Adegunsoye et al, determinou que a presença de autoimunidade na PH pode ser um fator preditor independente de maior mortalidade, sendo nomeada até de HPAF (Pneumonite de Hipersensibilidade com Aspectos Autoimunes, em tradução literal). O achado tem embasamento fisiopatológico, já que estudos sugerem que um pulmão inflamado, como na PH, pode ativar linfócitos e desencadear doenças autoimunes. <sup>(50)</sup>

A despeito de maior porcentagem de alterações laboratoriais comparados com a coorte de Chicago, no nosso trabalho, a mortalidade não foi afetada pela autoimunidade laboratorial. As limitações, quando comparados os estudos, é que ambos foram realizados coortes retrospectivas em centros terciários com contexto e localização diferentes, além do estudo previamente publicado não ter tido validação externa. Novamente, há a limitação devido aos critérios diagnósticos. <sup>(50)</sup>

O achado, no nosso estudo, de pior sobrevida quando tratado com corticoide, é semelhante aos trabalhos previamente publicados. Diversos trabalhos, como de Ejima et al., mostram que à análise univariada, o uso de corticosteroides e imunossupressão

sugerem uma maior mortalidade quando comparado ao grupo não tratado. Quando corrigido para uma população pareada, o corticoide é fator de menor mortalidade e perda funcional. Quando avaliados em relação ao tratamento imunossupressor, o grupo que faleceu recebeu corticosteroides (96,3% vs 72,4%,  $p < 0,001$ ), azatioprina (60% vs 36,2%,  $p = 0,006$ ) e ciclofosfamida (11,3% vs 1,7%,  $p = 0,034$ ) em maior número, achado semelhante a trabalhos previamente descritos. O viés pressuposto é a tendência universal dos grupos de tratar mais agressivamente os pacientes mais graves <sup>(97, 98, 110)</sup>

Importante pontuar que o corticoide foi bem tolerado, com poucos eventos adversos, porém os outros imunossupressores apresentaram taxas maiores de eventos que levaram à suspensão, evento relatado previamente em diversas coortes de doenças reumatológicas. A realização de pulsoterapia como medida de resgate não aparentou ter diferido entre os grupos, em que se pese o n relativamente baixo. <sup>(110)</sup>

A principal limitação deste estudo é o seu desenho observacional, com componente retrospectivo. Outro componente limitante deste desenho é a disponibilidade e confiabilidade dos dados retrospectivos, que foram coletados por meio de acesso a prontuário digital, portanto, limitado a dados posteriores a 2010. Como um dos critérios de inclusão, até para cálculo de perda funcional, era a realização de pelo menos 2 PFPs, houve pouca perda de seguimento nesta coorte.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, alguns dados como exames laboratoriais e ecocardiograma não foram realizados para todos os pacientes, assim como o intervalo entre as funções pulmonares não foram todos homogêneos, sendo corrigidos para os prazos estabelecidos. As medidas de função pulmonar completa foram pouco realizadas, devido à dificuldade de realização, motivo pelo qual a CVF foi usada como marcador funcional, devido à sua reprodutibilidade, estudos prévios com pacientes com DPIs, e maior disponibilidade.



Acreditamos que a principal qualidade de nosso estudo está na avaliação de fatores preditores, com base em critérios recentemente publicados na literatura. As publicações dos consensos atuais, foram as primeiras realizadas por sociedades de classe, carecendo de validação e realização de estudos a posteriori, que possam balizar a sua real utilidade e possíveis ajustes em revisões futuras.

O trabalho também possui como qualidade importante, a apresentação de uma nova coorte compreensiva de pacientes, em uma doença heterogênea, e com contextos de apresentação e tratamento diferentes mundialmente.

## **12. CONCLUSÕES**

- A confiança diagnóstica, de acordo com os critérios da ATS, tem impacto na mortalidade dos pacientes com PH fibrótica. Pacientes com menor confiança diagnóstica têm pior prognóstico.

- Idade e intensidade da dispneia ao diagnóstico, assim como queda da CVF nos primeiros meses de seguimento foram preditores de maior mortalidade

- Presença de hipertensão pulmonar associou-se a maior mortalidade.

### **13. BIBLIOGRAFIA**

1. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin J, Ando M, Morell F, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:952–8.
2. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):314–24.
3. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy.* 2009;64(3):322–34.
4. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med.* 2004;25(3):531–47.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care Med.* 2020; 202(3):e36-e69.
6. Fernández-Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. 2021; 160(2):e97-e156.
7. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84:839-844.
8. Johannson KA, Elicker BM, Vittinghoff E, Assayag D, de Boer K, Golden JA, et al. A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2016;71:951–954.
9. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Resp Crit Care Med.* 2017;196:680-689.

10. Sharma OP. Hypersensitivity Pneumonitis: A Clinical Approach. Los Angeles: Karger; 1989.
11. Ramazzini B. De Morbis Artificum Diatriba [Diseases of Workers]. Am J Public Heal. From the Latin text of 1713, revised, with translation and notes by Wilmer Cave Wright. (Chicago: University of Chicago Press 1940.); 2001;91(9):1380–2
12. Hirschmann JV, Pipavath SN, Godwin JD. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. Radiographics 2009;29(7):1921–38.
13. Towey JW, Sweany HC, Huron WH. Severe bronchial asthma apparently due to fungus spores found in maple bark. J. Am. Med Assoc. 1932;99:453-459.
14. Campbell J. Acute symptoms following work with hay. BMJ. 1932;2:1143-1144.
15. Pickles WN. The country doctor and public health. Public Health (London) 1944;58:2-4.
16. Fuller C. Farmer's Lung: a review of present knowledge. Thorax. 1953;8(1):59–64.
17. Dias OM, Baldi BG, Pennati F, Aliverti A, Chate RC, Sawamura MVY, et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. Expert Rev Respir Med 2018;12(1):5–13.
18. Morell F, Villar A, Montero MA, Muñoz X, Colby T V, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. Lancet Respir Med. 2016;1:685–94.
19. Fernandez-Perez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. Ann Am Thorac Soc 2018;15:460-469.
20. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Resp Crit Care Med 1994;150:967-972

21. Yoshida K, Suga M, Nishiura Y, Arima K, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis in Japan: data on a nationwide epidemiological study. *Occup Environ Med* 1995;52:570-574
22. Christensen LT, Schimidt CD, Robbind L. Pigeon breeder's disease: a prevalence study and review. *Clin Allergy* 1975;5:417-430
23. Singh et al. Interstitial lung disease in India. Results of a prospective registry. *Am J Resp. Crit. Care Med.* 2017;195:801-813
24. Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM* 2007;100:233-237
25. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):277–84.
26. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):810–6.
27. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006;61(11):980–5.
28. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *NEJM.* 2018;378:1811–23.
29. Pereira CA, Soares M, Botelho AB, et al. Multicenter Registry of Interstitial Lung Diseases in Adults in Brazil. Presented at ATS 2020 International Conference; 2020 August 5-10, USA, Abstracts.
30. Dias OM, Baldi BG, Costa AN. Pneumonite de Hipersensibilidade Crônica. *Pulmao RJ.* 2013;22(1):20–5.

31. População de Animais de Estimação no Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasília; 2013
32. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(7):812–6.
33. Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, Hartman TE, Tazelaar HD, Ryu JH. Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med.* 2006;100(4):610–5.
34. Beckett W, Kallay M, Sood A, Zuo Z, Milton D. Hypersensitivity pneumonitis associated with environmental mycobacteria. *Env Heal Perspect.* 2005;113(6):767–70.
35. Okamoto T, Miyazaki Y, Ogura T, Chida K, Kohno N, Kohno S, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan. *Respir Investig.* 2013;51(3):191–9.
36. Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, Koschel D, et al. Hypersensitivity Pneumonitis. *Nature Rev Dis Primer* 2020;6:65:1-19
37. Rittnet C, Sennekamp J, Mollenhauser E, et al. Pigeon breeder’s lung: association with HLADR 3. *Tissue Antigens* 1983;21:374-379
38. Camarena A, Juarez A, Mejia M, et al. Major histocompatibility complexes and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder’s disease. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;163:1528-1533.
39. Hill MR, Briggs L, Montaña MM, et al. Promoter variants in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP) protect against susceptibility in pigeon breeder’s disease. *Thorax* 2004;59:586-590.

40. Ley B, Newton CA, Arnauld I, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Resp Med* 2017;5:639-647.
41. Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur. Resp J* 2016;48:1710-1720.
42. Ley B, Torgerson DG, Oldham JM, et al. Rare protein-altering telomere-related gene variants in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Resp Crit Care Med* 2019;200:1154-1163
43. Ye Q, Nakamura S, Sarria R, et al. Interleukin 12, interleukin 18 and tumor necrosis factor alpha release by alveolar macrophages: acute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:149-154
44. Yamasaki H, Ando M, Brazer W, et al. Polarized type 1 cytokine profile in bronchoalveolar lavage T cells of patients with hypersensitivity pneumonitis. *J Immunol* 1999;163:3516-3523
45. Cormier Y, Belanger J, Laviolette M. Persistent bronchoalveolar lymphocytosis in asymptomatic farmers. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:843–847.
46. Gao H, Neff T, Ward PA. Regulation of lung inflammation in the model of IgG immune-complex injury. *Annu Re. Pathol* 2006;1:215–242.
47. Dakhama A, Hegele RG, Laflamme G, et al. Common respiratory viruses in lower airways of patients with acute hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1316–1322.
48. Cormier Y, Israel-Assayag E. The role of viruses in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:420–423.

49. Singh S, et al. Hypersensitivity pneumonitis and its correlation with ambient air pollution in urban India. *Eur Respir J* 2019;53:1801563.
50. Adegunsoye A, et al. Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features. *Respir Med* 2016;114:53–60.
51. Balogh E, et al. Impaired immunosuppressive effect of bronchoalveolar mesenchymal stem cells in hypersensitivity pneumonitis: preliminary findings. *Cytometry B Clin Cytom* 2018;94:363–368.
52. Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1765–1770
53. Fernandez-Perez ER, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013;144:1644–1651.
54. Gimenez A, et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018;73:391–392
55. Barrera L, et al. Functional diversity of T- cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:44–55.
56. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2011;208:1339–1350.
57. Firszt R, et al. Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor-  $\beta$ 1 in airway fibroblasts in asthma. *Eur Respir J* 2014;43:464–473.
58. Moore C, et al. Resequencing study confirms that host defense and cell senescence gene variants contribute to the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;200:199–208



59. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788–824.
60. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King Jr. TE, Muller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(4):807–11.
61. Silva CI, Churg A, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(2):334–44.
62. Silva C, Muller NL, Lynch D. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology.* 2008;246:288–97.
63. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care* 2017;196(6):690–9.
64. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated with Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest* 2019;155(4):699-711
65. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2018;52(2):1800443.
66. Hansell DM, Moskovic E. High-resolution computed tomography in extrinsic allergic alveolitis. *Clin Radiol* 1991;43:8–12.

67. Franquet T, Muller NL. Disorders of the small airways: high-resolution computed tomographic features. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:437–444.
68. Franquet T, Hansell DM, Senbanjo T, Remy-Jardin M, Muller NL. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:475–478
69. Morisset J, Johannson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, et al.; HP Delphi Collaborators. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an international modified Delphi survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1036–1044.
70. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138–153.
71. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheeswaran R, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019;54:1900531
72. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, Curran-Everett D, Cool CD, Tuder RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J* 2004;116(10):662–8
73. Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Hoffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung* 2012;190(3):295–302.
74. Oliveira RKF, Ota-Arakaki JS, Gomes OS et al. Pulmonary haemodynamics and mortality in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Resp J* 2018;51:1800430

75. Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2004;24:1000–1006.
76. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al.; American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004–1014.
77. Miyazaki, Y. et al. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008;134:1265–1270.
78. Long, X. et al. Serum YKL-40 as predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2017;49:1501924.
79. Yasumoto K. Pathological lymphocyte activation by defective clearance of self-ligands in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2003;42(2):214-222.
80. Herbst JB, Myers JL. Hypersensitivity pneumonia: role of surgical lung biopsy. *Arch Pathol Lab* 2012;136(8):889–95.
81. Miller R, Allen TC, Barrios RJ, Beasley MB, Burke L, Cagle PT, et al. Hypersensitivity Pneumonitis A Perspective from Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(1):120–6.
82. Hariri LP, Mino-kenudson M, Shea B, Fraire AE, Matsubara O, Mark EJ. Distinct histopathology of acute onset or abrupt exacerbation of hypersensitivity pneumonitis. *Hum Pathol* 2012;43(5):660–8.
83. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:201–208.

84. Chiba S, Tsuchiya K, Akashi T, Ishizuka M, Okamoto T, Furusawa H, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: correlation between histopathologic and clinical findings. *Chest* 2016;149:1473–1481.
85. Lima MS, Coletta EN, Ferreira RG, Jasinowodolinski D, Arakaki JS, Rodrigues SC, et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med* 2009;103(4):508–15.
86. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johansson KA, et al. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2017;152(3):502–9.
87. Pereira CA, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Asthma Allergy* 2016;9:171–181.
88. Ohshimo S, Bonella F, Guzman J, Costabel U. Hypersensitivity pneumonitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:537–556.
89. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018;73:391–2.
90. Sahin H, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology* 2007;244:591–598
91. Miyazaki Y, Tsutsui T, Inase N. Treatment and monitoring of hypersensitivity pneumonitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(9):953–62.
92. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Munoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(2):110–30.
93. Cormier Y, Belanger J. Long-term physiologic outcome after acute farmer's lung. *Chest* 1985;87(6):796–800.

94. Craig TJ, Hershey J, Engler RJ, Davis W, Carpenter GB, Salata K. Bird antigen persistence in the home environment after removal of the bird. *Ann Allergy*. 1992;69(6):510–2.
95. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer’s lung. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):3–5.
96. Wuyts W, Sterclova M, Vasakova M. Pitfalls in diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21(5):490–8.
97. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2017;151(3):619–25.
98. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernandez Perez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2017;3(3);00016-2017.
99. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *NEJM* 2019;381;1718-1727
100. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol* 2007;33(4):397-406
101. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17.
102. Earis JE, Marsh K, Pearson MG, Ogilvie CM. The inspiratory “squawk” in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses. *Thorax* 1982;37(12):923–6

103. Pereira CAC, Soares MR, Boaventura R, et al. Squawks in interstitial lung disease prevalence and causes in a cohort of one thousand patients. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(29):e16419
104. Marin GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol* 2009;15(7):325–9.
105. Slight-Webb S, Lu R, Ritterhouse LL, Munroe ME, Maecker HT, Fathman CG, et al. Autoantibody-Positive Healthy Individuals Display Unique Immune Profiles That May Regulate Autoimmunity. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(10):2492–502.
106. Kawano-Dourado L, Arimura FE, Rodrigues SC, et al. Radiographic Fibrosis is Associated with Accelerated Lung Function Decline in Patients with Hypersensitivity Pneumonitis. Presented at ATS 2020 International Conference; 2020 August 5-10, USA, Abstracts.
107. Furusawa H, Cardwell JH, Okamoto T, et al. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis, an Interstitial Lung Disease with Distinct Molecular Signatures. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10):1430-1444.
108. Sadeleer LJ, Hermans F, Dycker ED, et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study. *Eur Resp J* 2020;55:1901983.
109. Fernandez-Pérez ER, Sprunger DB, et al. Increasing Hypersensitivity Pneumonitis-related Mortality in the United States from 1988 to 2016. *Am J Resp Crit Care Med* 2019;199(10):1284-1287.

110. Ejima M, Okamoto T, Suzuki T, et al. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis. *BMC Pulm Med.* 2021;21:243