

100 perguntas em DPI-FP

Avançar



100 perguntas em DPI-FP

Capítulo 3 Anatomopatologia na DPI-FP

LER

Capítulo 1 Definição de DPI-FP

LER



Capítulo 2 Imagen na DPI-FP

LER

Capítulo 4 Fibrose Pulmonar Idiopática

LER

Capítulo 6 Pneumonite de Hipersensibilidade

LER



Capítulo 9 Exposição Ocupacional

EM BREVE



DPIs

Capítulo 5 Autoimunes

LER



Capítulo 7 Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

EM BREVE

Capítulo 10 Sarcoidose

EM BREVE



Capítulo 8 Pneumonia Intersticial Idiopática Inclassificável

EM BREVE



Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)

Vila Nova de Gaia



1. O que é a pneumonite de hipersensibilidade e qual a sua epidemiologia?



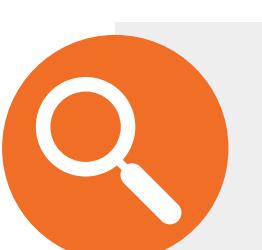
2. Qual a fisiopatologia subjacente a esta doença?



3. Que agentes podem causar pneumonite de hipersensibilidade?



4. Como se classifica a pneumonite de hipersensibilidade?



5. Quais os seus aspectos radiológicos?



6. Quais são os achados patológicos?



7. Como é que é feito o seu diagnóstico?



8. Como tratar e monitorizar a pneumonite de hipersensibilidade?



9. Como identificar e tratar exacerbações agudas de pneumonite de hipersensibilidade?



10. Qual o prognóstico da pneumonite de hipersensibilidade?

Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)

Vila Nova de Gaia



1. O que é a pneumonite de hipersensibilidade e qual a sua epidemiologia?

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma patologia imunomediada que se manifesta por uma doença pulmonar intersticial (DPI) em indivíduos suscetíveis após exposição a um fator identificado ou desconhecido. Historicamente foi denominada de alveolite alérgica extrínseca e classificada em aguda, subaguda e crónica. Essas terminologia e classificação foram, entretanto, abandonadas e, num artigo recente de consenso da ATS/ALAT/JRS, foi adotada a denominação de pneumonite de hipersensibilidade.¹ É uma entidade com várias formas de apresentação e fenótipos, constituindo em muitas situações um desafio diagnóstico, particularmente no diagnóstico diferencial com fibrose pulmonar idiopática. Apesar dos recentes avanços no diagnóstico, abordagem e tratamento, persistem muitas dúvidas relativamente à epidemiologia, patogénese e correta abordagem diagnóstica.^{1,2}

A informação existente relativamente à epidemiologia é limitada, por ausência de critérios consensuais de diagnóstico e variabilidade de frequência entre países e dentro dos diferentes países. Essa variabilidade será explicada por diferenças regionais ambientais, ocupacionais e climáticas. Os dados epidemiológicos variam também de acordo com o tipo de estudo efetuado, se populacional ou do tipo coorte.³



Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)

Vila Nova de Gaia



1. O que é a pneumonite de hipersensibilidade e qual a sua epidemiologia?

Num estudo retrospectivo populacional realizado nos Estados Unidos da América (EUA) entre 2004 e 2013, baseado na análise de registos de duas seguradoras, a frequência de PH manteve-se relativamente estável ao longo do tempo, com a prevalência variando entre 1,67 e 2,71/100.000 ao ano, e a incidência 1,28 a 1,94/100.000 ao ano. A idade média foi de 52 anos e 58% dos casos eram mulheres. A prevalência aumentou com a idade, variando entre 0,65/100.000 (0-9 anos) e 11,2/100.000 (> 65 anos). Relativamente à apresentação da doença, 56-68% dos casos, a cada ano, foram classificados como crónicos.⁴ Num outro estudo retrospectivo com base numa coorte dinamarquesa de 6929 columbófilos, a HR ajustada para PH foi de 14,4 (IC 95%: 8,1-25,4) e para outras DPI 1,3 (IC 95%: 1,0-1,7).⁵

Num outro registo prospetivo na Índia, em 1084 novos doentes com DPI e após validação em reunião multidisciplinar, a PH constituiu 47% dos casos.⁶

Numa outra publicação com base em registos de três países europeus, a PH constituiu 4 a 15% de todos os casos de DPI.⁷



Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



2. Qual a fisiopatologia subjacente a esta doença?

Uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e outras características do hospedeiro está na base do desenvolvimento e progressão de PH. Esta complexidade poderá explicar a razão pela qual, apesar da distribuição mundial de抗énios (Ag), apenas alguns indivíduos desenvolvem doença. Na patogenia desta entidade, verifica-se uma reação humoral e celular exagerada, envolvendo a imunidade inata e adquirida. Esta resposta é parcialmente explicada por uma função imunossupressora desadequada por parte das células reguladoras.¹ Além da exposição a um Ag por um indivíduo geneticamente suscetível, parece que um *second hit* contribui para o desenvolvimento desta entidade. Vírus respiratórios, exposição a pesticidas e poluição (principalmente a presença na atmosfera de partículas em suspensão com diâmetros < 2,5 µm) poderão afetar a clearance de Ag, aumentar a capacidade dos macrófagos em apresentar Ag, aumentar a inflamação das vias aéreas, reduzir a clearance mucociliar e contribuir, assim, como cofatores no desenvolvimento desta entidade. Após inalação, o Ag é fagocitado por células apresentadoras de抗énio (macrófagos, células dendríticas) e acoplado a moléculas das moléculas de complexo de histocompatibilidade (MHC) II. O Ag é então reconhecido pelas células T CD4+, através do receptor da célula T. A diferenciação das células CD4+ no subtipo T helper 1 (Th1) é iniciado através da expressão do fator de transcrição T-bet, e citocinas como fator de necrose tumoral (TNF), interferão γ (IFN-γ) e IL-2. A progressão de sensibilização para PH, em indivíduos geneticamente suscetíveis, requer a acumulação pulmonar de linfócitos T CD4+ Th1, criando um microambiente pró-inflamatório. TNF e IFN-γ promovem a acumulação, ativação e agregação de macrófagos, resultando no desenvolvimento de um processo inflamatório granulomatoso. Por outro lado, a função supressora dos linfócitos T reguladores (Treg) é desadequada, levando a amplificação da resposta inflamatória. Treg expressam fator de transcrição FOXP3, CD25, e CTLA-4 na superfície celular. A redução da expressão de FOXP3 reduz a função supressiva Treg. Alguns estudos sugerem que Treg com expressão reduzida de FoxP3, tornam-se preferencialmente células Th2, mesmo num microambiente que favoreça Th1. O switch das células Th1 para Th2 favorece um fenótipo fibrótico.⁸





Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)

Vila Nova de Gaia



2. Qual a fisiopatologia subjacente a esta doença?

Uma resposta humoral dos linfócitos B contra o Ag também ocorre, levando a produção de anticorpos e formação de imunocomplexos (IC) Ag-anticorpo e ocorrendo também a sua ativação em plasmócitos. As citocinas IL-17 e IL-8 também presentes são poderosos quimiotáticos para recrutamento e ativação dos neutrófilos. Estes últimos apresentam receptores para a região constante da IgG, favorecendo ainda mais o seu recrutamento para o local da inflamação e interação com os IC. Esta resposta ocorre preferencialmente na forma não-fibrótica da PH, historicamente referida como a forma aguda e associada habitualmente a exposição intermitente e de alta intensidade ao Ag. Esta fase é mediada preferencialmente pela deposição de IC e com aumento franco de neutrófilos. Estes parecem estar implicados, principalmente numa fase inicial, com a resposta imunológica envolvendo a formação de granulomas. Esta fase poderá ser ainda reversível com a evicção de Ag, com ou sem tratamento com corticoterapia.

Os mecanismos e circunstâncias que conduzem a uma forma irreversível fibrótica da PH são ainda incertos. O risco de PH fibrótica aumenta com a idade, particularmente em indivíduos com mais de 65 anos. Os mecanismos associados ao envelhecimento não estão ainda esclarecidos, mas poderão estar associados ao encurtamento aberrante dos telómeros e a imunosenescência das células T.⁹

Na PH fibrótica, estudos sugerem a ocorrência de um *switch* da resposta celular Th1 para Th2, bem como apoptose epitelial aumentada e atividade fibroblástica anormal.⁹ Citocinas Th2, como a IL-4 e IL-13, estão associadas ao desenvolvimento de fibrose numa série de doenças crónicas inflamatórias. A inflamação crónica evolui para fibrose após expansão de fibroblastos. Estes diferenciam-se em miofibroblastos, que promovem a acumulação de matriz extracelular e destruição da arquitetura tecidual.

Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



2. Qual a fisiopatologia subjacente a esta doença?

Apesar do risco de PH parecer ser menor nos fumadores, a PH fibrótica é mais frequente em fumadores.¹⁰ Num estudo retrospectivo de avaliação de prognóstico em doentes com PH confirmada histologicamente, doentes com padrão pneumonia intersticial usual (UIP) ou de pneumonia intersticial não-específica (NSIP) fibrótica eram predominantemente fumadores ou ex-fumadores.¹¹

Alguns doentes apresentam também aspectos autoimunes, nomeadamente a presença de autoanticorpos como anticorpo antinucleares, antipeptídeos citrulinados cíclicos, anticorpos anti-DNA topoisomerase I (anti-Scl70), anticorpos contra o抗igénio Ro (Anti-SS-A), anticorpos contra o抗igénio La (Anti-SS-B) e fator reumatóide, aparentemente associados a um pior prognóstico.¹²





Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)

Vila Nova de Gaia



3. Que agentes podem causar pneumonite de hipersensibilidade?

Os agentes incitantes são diversificados e variam de acordo com a região geográfica. A exposição pode ser ocupacional, doméstica ou recreativa. Mais de 200抗原s foram descritos para a PH e a cada ano novas causas são referidas.¹ Dividem-se em agentes predominantemente orgânicos (bactérias, fungos, proteínas animais ou vegetais e enzimas) e inorgânicos (químicos de baixo peso molecular ou metais) (**Tabela 1**).¹³

Em muitos casos, a exposição não é identificada. A latência entre a exposição e o início da doença pode variar de meses a décadas, constituindo um desafio para o clínico detetar o tipo e origem do antígeno, principalmente em casos de exposição desconhecida e em baixa quantidade.

Alguns autores sugerem que um agente incitante poderá fazer parte de uma mistura de microrganismos, proteínas e outras matérias (por exemplo, pó). Uma outra teoria é que determinantes抗原icos (epítopos) comuns poderão resultar em hipersensibilidade a múltiplos agentes incitantes.

Uma revisão recentemente publicada sobre exposições e associação com fenótipos clínicos, identificou os pássaros (32% dos casos de PH em estudos baseados em registos) e o bolor (17% dos casos) como as exposições mais frequentemente reportadas. Os estudos revistos descrevem taxas de não-identificação do Ag entre 15 a 24%. Os casos em que não se identificou o Ag, estavam mais vezes associados a um padrão fibrótico.¹⁴





Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



3. Que agentes podem causar pneumonite de hipersensibilidade?

Tabela 1. Causas mais comuns de PH de acordo com o tipo de exposição.

Classe de Ag	Ag específico	Fonte	Doença
Bactérias	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	Feno com bolor, cereais	Pulmão de agricultor
Fungos, leveduras	<i>Aspergillus species</i> <i>Trichosporon cutaneum</i> <i>Penicillium species</i> <i>Penicillium casei</i> <i>Alternaria species</i>	Feno com bolor, cereais Compostagem/bolor, cogumelos Casas contaminadas Cortiça com bolor Queijo com bolor Madeira, pastas, pó contaminado	Pulmão de agricultor Pulmão trabalhador com cogumelos <i>Japanese summer-type HP</i> Suberose Pulmão de lavadores de queijo Pulmão do madeireiro
Micobactérias	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	Bolor, jacuzzi Piscinas	<i>Hot tube lung</i> <i>Swimming pool lung</i>
Proteínas animais	Proteínas nas fezes, penas e soro aves Proteínas aviárias Proteínas do bicho-da-seda	Periquitos, pombos, patos, papagaios, caturras Almofadas, colchões e edredões com enchimento penas Pó das larvas do bicho-da-seda	Pulmão do criador de pássaro Pulmão do edredão de penas PH do produtor de seda
Químicos	Isocianatos, anidrido trimelítico	Espumas de poliuretano, sprays de tinta, tintas e colas	Sarcoidose

Adaptado de Spagnolo et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015.





Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



4. Como se classifica a pneumonite de hipersensibilidade?

Historicamente, a pneumonite de hipersensibilidade era classificada como aguda, subaguda e crónica¹⁵ classificação esta amplamente criticada pelo facto de as suas categorias não serem bem demarcadas, e pela possibilidade de sobreposição destas categorias no mesmo doente. Tendo em conta que a presença imiológica ou histopatológica de fibrose é o principal determinante prognóstico, a última *guideline* para o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade no adulto sugere a categorização em PH fibrótica (puramente fibrótica ou características mistas de inflamação e fibrose) ou não-fibrótica (puramente inflamatória).¹

Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



5. Quais os seus aspectos radiológicos?

As características radiológicas da PH traduzem o estadio histopatológico da doença. Desta forma, a mais recente *guideline* define as características radiológicas atribuíveis a PH fibrótica e não-fibrótica, tendo em conta as alterações radiológicas descritas na literatura para cada subtipo e o impacto prognóstico das mesmas.^{1,16-23} Para cada um dos subtipos de PH, são estabelecidos critérios para os achados altamente sugestivos de PH (típico de PH), achados menos frequentemente reportados mas compatíveis com PH (compatível com PH) ou achados não sugestivos nem compatíveis com PH (indeterminado para PH). Estas características encontram-se resumidas na **tabela 2**.





Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



5. Quais os seus aspectos radiológicos?

Tabela 2. Características radiológicas (TCAR do tórax) do padrão de PH fibrótica.

Padrão no TCAR	PH típico	Fonte	Compatível com PH
Descrição	<p>O padrão “PH típico” sugere o diagnóstico de PH. Requer:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) um padrão de fibrose na TCAR do tórax (como listado abaixo) numa das distribuições e b) pelo menos uma alteração indicativa de doença obstrutiva. 	<p>O padrão “compatível com PH” existe quando o padrão na TCAR e/ou a distribuição da fibrose difere do padrão típico de HP. A fibrose deve ser acompanhada por sinais de doença das pequenas vias aéreas.</p>	<p>O padrão “indeterminado para PH” existe quando a TCAR não é sugestiva nem compatível com o padrão típico ou provável de PH.</p>
Descobertas radiológicas relevantes	<p>Alterações na TCAR indicativas de fibrose pulmonar são mais frequentemente compostas por opacidades/reticulações grosseiras lineares irregulares com distorção do parênquima; broquiectasias de tração e favo de mel podem estar presentes mas não predominam.</p> <p>A distribuição da fibrose pode ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aleatória tanto axial como craniocaudalmente; • ou • Predominante na zona central do pulmão; • ou • Relativamente poupança nas zonas inferiores do pulmão. <p>Alterações na TCAR indicativas de doença obstrutiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos centrilobulares mal definidos e/ou opacidades de vidro despolido; • Atenuação em mosaico, padrão de três densidades, e/ou aprisionamento aéreo (muitas vezes com uma distribuição lobular). 	<p>Variação do padrão de fibrose pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Padrão UIP: favo de mel, com distribuição basal e subpleural com ou sem bronquiectasias de tração; • Opacidades em vidro despolido extensas, sobrepostas com alterações fibróticas subtis. <p>Variação da distribuição (predominante) da fibrose pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Axial: peribroncovascular, regiões subpleurais; • Craniocaudal: zonas superiores do pulmão. <p>Alterações na TCAR indicativas de doença obstrutiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos centrilobulares mal definidos; • ou • Padrão de densidade três e/ ou aprisionamento de ar. 	<p>Padrões isolados (isto é, não acompanhados por outros achados sugestivos de PH):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Padrão UIP; • Padrão provável de UIP; • Padrão indeterminado para UIP; • Padrão NSIP fibrótico; • Padrão de pneumonia organizativa; • Padrão na TCAR verdadeiramente indeterminado.

NSIP: pneumonia intersticial não-específica; PH: pneumonite de hipersensibilidade; TCAR: tomografia computorizada de alta resolução;
UIP: pneumonia intersticial usual.



Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

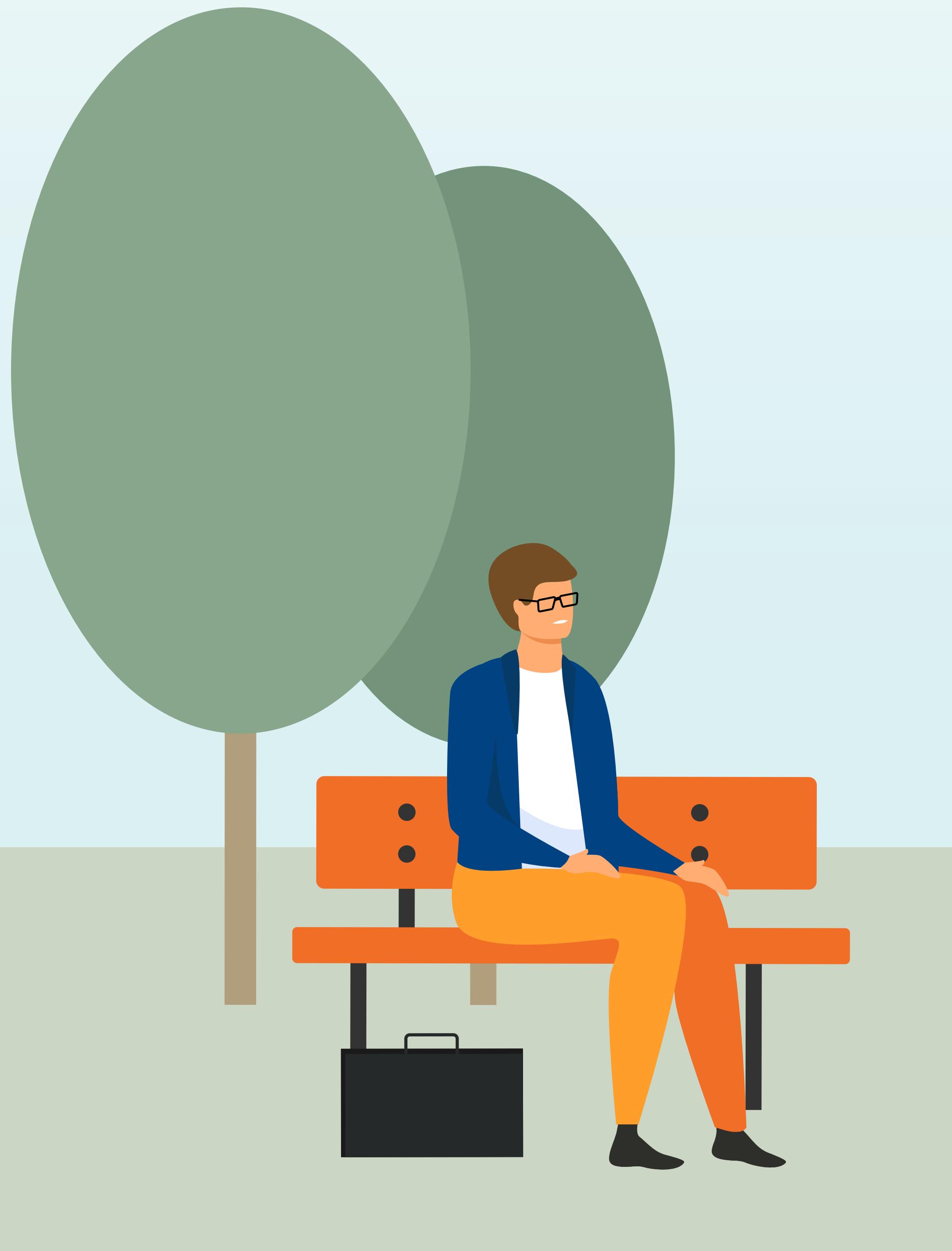
Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)

Vila Nova de Gaia



6. Quais são os achados patológicos?

As características histopatológicas típicas de PH não-fibróticas consistem em: bronquiolite crônica celular; infiltrado inflamatório celular intersticial bronquiocêntrico; granunomas malformados e ausência de características histopatológicas que sugiram um diagnóstico alternativo. No entanto, nem sempre todas as características estão presentes. Na PH fibrótica, à pneumonia intersticial crônica subjacente acresce um padrão de fibrose, por vezes indistinguível das outras pneumonias intersticiais idiopáticas como a fibrose pulmonar idiopática ou a NSIP. Nestas situações, aspetos como a polarização brônquica das alterações histológicas ou fibrose em ponte podem sugerir um quadro de PH fibrótica.

A combinação das diferentes características histológicas observadas, tanto para a PH não-fibrótica como para a PH fibrótica, coloca-nos num cenário histopatológico de PH definitiva, PH provável ou PH indeterminada, de acordo com a **tabela 3**.

Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



6. Quais são os achados patológicos?

Tabela 3. Critérios histopatológicos para o diagnóstico de PH (exceto Hot-Tub Lung*)

PH	PH provável	Indeterminado para PH
PH não-fibrótica (PH celular)		
<p>Características histopatológicas típicas de PH não-fibrótica; pelo menos uma biópsia que demonstre uma das três características:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Pneumonia intersticial celular: <ul style="list-style-type: none"> • Bronquiocêntrico (centrado nas vias aéreas); • Padrão NSIP-like celular; • Predomínio linfocítico. 2. Bronquiolite celular: <ul style="list-style-type: none"> • Predomínio linfocítico (linfócitos > plasmócitos) com eventuais agregados linfoides peribronquiolares focais com centros germinativos; • ± padrão de pneumonia organizada com corpos de Masson; • ± Macrófagos espumosos nas vias aéreas terminais. 3. Granulomas não-necrotizantes mal formados[†]: <ul style="list-style-type: none"> • Agrupamentos de células epitelioides e/ ou células gigantes multinucleares; • Localizado no interstício peribronquiolar, vias aéreas terminais e/ou pneumonia organizativa (corpos de Masson). <p>Ausência de características sugestivas de um diagnóstico alternativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmócitos > linfócitos; • Hiperplasia linfoide extensa; • Granulomas sarcoides bem formados extensos e/ou granulomas necrotizantes; • Partículas resultantes de aspiração. 	<p>Ambas as características de (1 e 2 da primeira coluna) em, pelo menos, uma biópsia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Pneumonia intersticial celular: <ul style="list-style-type: none"> • Bronquiocêntrica (centrado nas vias aéreas); • Padrão NSIP-like celular; • Predomínio linfocítico. 2. Bronquiolite celular: <ul style="list-style-type: none"> • Predomínio linfocítico (linfócitos > plasmócitos) com eventuais agregados linfoides peribronquiolares focais com centros germinativos; • ± padrão de pneumonia organizada com corpos de Masson; • ± macrófagos espumosos nas vias aéreas terminais. <p>Ausência de características em qualquer local de biópsia sugestivas de um diagnóstico alternativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmócitos > linfócitos; • Hiperplasia linfoide extensa; • Granulomas sarcoides bem formados extensos e/ou granulomas necrotizantes; • Partículas resultantes de aspiração. 	<p>Pelo menos uma biópsia a demonstrar um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 1 ou 2 da primeira coluna. 2. Padrões de PII selecionados: <ul style="list-style-type: none"> • NSIP celular; Pneumonia organizativa; <ul style="list-style-type: none"> • Metaplasia periobronquiolar sem outras características que sugiram PH fibrótica. <p>e</p> <p>Ausência de características em qualquer local de biópsia sugestivas de um diagnóstico alternativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmócitos > linfócitos; • Hiperplasia linfoide extensa; • Granulomas sarcoides bem formados extensos e/ou granulomas necrotizantes; • Partículas resultantes de aspiração.

(Continua)



Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



6. Quais são os achados patológicos?

Tabela 3. Critérios histopatológicos para o diagnóstico de PH (exceto Hot-Tub Lung*) (Continuação)

PH	PH provável	Indeterminado para PH
PH fibrótica[†]		
<p>Características histopatológicas típicas de PH fibrótica; 1, 2 e 3 em, pelo menos, um local de biópsia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Pneumonia intersticial fibrosante crónica: <ul style="list-style-type: none"> • Distorção da arquitetura, focos fibroblásticos ± favo de mel subpleural; • Padrão fibrótico NSIP-like. 2. Fibrose centrada nas vias aéreas: <ul style="list-style-type: none"> • ± metaplasia peribronquiolar; • ± fibrose em ponte[¶]; 3. Granulomas não-necrosantes mal formados[†]: <ul style="list-style-type: none"> ± pneumonia intersticial celular; ± bronquiolite celular; ± padrão de pneumonia organizativa. <p>Ausência de características sugestivas de um diagnóstico alternativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmócitos > linfócitos; • Hiperplasia linfoide extensa; • Granulomas sarcoides bem formados extensos e/ou granulomas necrotizantes; • Partículas resultantes de aspiração. 	<p>Ambas as características de (1 e 2 da primeira coluna) em, pelo menos, um local de biópsia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Pneumonia intersticial fibrosante crónica: <ul style="list-style-type: none"> • Distorção da arquitetura, focos fibroblásticos ± favo de mel subpleural; • Padrão fibrótico NSIP-like; 2. Fibrose centrada nas vias aéreas: <ul style="list-style-type: none"> • ± metaplasia peribronquiolar; • ± fibrose em ponte[¶]. <p>Ausência de características sugestivas de um diagnóstico alternativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmócitos > linfócitos; • Hiperplasia linfoide extensa; • Granulomas sarcoides bem formados extensos e/ou granulomas necrotizantes; • Partículas resultantes de aspiração. 	<p>As seguintes características em, pelo menos, um dos locais de biópsia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Pneumonia intersticial fibrosante crónica: <ul style="list-style-type: none"> • Distorção da arquitetura, focos fibroblásticos ± favo de mel subpleural; • Padrão fibrótico NSIP-like. ± pneumonia intersticial celular; ± bronquiolite celular; ± padrão de pneumonia organizativa. <p>e</p> <p>Ausência de características sugestivas de um diagnóstico alternativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmócitos > linfócitos; • Hiperplasia linfoide extensa; • Granulomas sarcoides bem formados extensos e/ou granulomas necrotizantes; • Partículas resultantes de aspiração.

*Os achados histológicos da *hot-tub lung* são distintos das formas clássicas de PH fibrótica e não-fibrótica. [†]Os granulomas em PH são mais pequenos, mais laxos e não possuem a fibrose hialina perigranulomatosa, característica da sarcoidose. [¶]A PH fibrótica pode evidenciar as características clássicas de PH não-fibrótica (PH celular) em áreas menos fibróticas ou não fibróticas; se presente, esta combinação de achados aponta para o diagnóstico de PH. [¶]A fibrose em ponte estende-se da região subpleural à centriacinar ou liga focos fibróticos centriacinares vizinhos. PH: pneumonite de hipersensibilidade; PII: Pneumonia intersticial idiopática; NSIP: pneumonia intersticial não-específica; UIP: pneumonia intersticial usual.



Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



7. Como é que é feito o seu diagnóstico?

A apresentação da PH é muito variável e o seu diagnóstico diferencial relativamente a outras doenças do interstício pulmonar constituiu, em muitas situações, um desafio. Na PH nenhum teste é, por si só, diagnóstico; existem limitações dos meios complementares de diagnóstico disponíveis, bem como da sua precisão. Em muitas situações temos que lidar com a incerteza no seu diagnóstico e iniciar terapêuticas sem o diagnóstico definitivo.^{1,24}

O diagnóstico poderá ser particularmente complexo quando a exposição ao Ag não é clara. Em estudos prévios foram identificadas características que aumentam a probabilidade de diagnóstico de PH. Os aspetos mais consistentemente identificados foram a identificação da exposição a potenciais antigénios e alterações imagiológicas e histológicas típicas.^{1,16,25} A linfocitose no lavado bronco alveolar (LBA) também é um achado relevante e as precipitininas séricas poderão também ser úteis.²⁵ Nenhum achado isoladamente é diagnóstico. O diagnóstico de PH necessita da integração de diferentes domínios e deverá ser realizado em contexto de reunião multidisciplinar (RMD). Os critérios de diagnóstico publicados recentemente realçam a importância de três domínios:

- a)** Identificação de uma exposição (história clínica, com ou sem questionário, presença de IgG séricas específicas para potenciais Ag);
- b)** Padrão imagiológico, e
- c)** Linfocitose no LBA/resultados histológicos.¹





Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)

Vila Nova de Gaia



7. Como é que é feito o seu diagnóstico?

Nesse documento definiu-se ainda os critérios radiológicos e histológicos típicos desta entidade, e, da combinação destes diferentes domínios, é determinado o grau de confiança para o diagnóstico desta patologia, categorizado como definitivo, elevado, moderado ou baixo. Os critérios de diagnóstico para abordagem desta patologia foram publicados e aplicam-se aos doentes com PH com padrão não-fibrótico e fibrótico. O principal objetivo é obter um diagnóstico com elevado grau de confiança e com a abordagem menos invasiva. A PH pode ser diagnosticada com elevado grau de confiança se a exposição foi identificada, se o TC for típico e se apresentar linfocitose no LBA. Todas as outras combinações deverão ser discutidas em RMD, por radiologistas, anatomo-patologistas e pneumologistas com experiência em DPI e avaliada a necessidade de caracterização histológica. Existem situações em que por recusa, ausência de condições para exames invasivos, ou mesmo por histologia não-diagnóstica, não é possível um diagnóstico definitivo, sendo necessário aceitar um diagnóstico com baixo grau de confiança. Nestes casos, o diagnóstico deverá ser revisto e reavaliado em visitas subsequentes.





Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



8. Como tratar e monitorizar a pneumonite de hipersensibilidade?

A monitorização e orientação terapêutica da PH é variável, por diferentes razões: o diagnóstico de PH é estabelecido, muitas vezes, com baixa confiança, por vezes protelando o reconhecimento da doença e a decisão de tratar; a identificação do antigénio causal muitas vezes não é conseguida; o comportamento clínico da doença é, muitas vezes, imprevisível, com heterogeneidade fenotípica e prognóstico variável; escassez de dados prospectivos e robustos no tratamento da PH.

Assim, a decisão de tratar um doente com PH vai depender da extensão e gravidade da doença, tendo em conta os dados clínicos, funcionais e imagiológicos, basais e longitudinais; presença ou não de fibrose na TCAR do tórax; fatores relacionados com o doente como idade, comorbilidades e preferências; objetivos do tratamento (estabilização vs. palação); experiência pessoal do médico.²⁴

- **Evicção do antigénio:** Tendo em conta que a exposição a um determinado antigénio é a causa desta doença, é lógico que a sua evicção é de importância primordial, independentemente do fenótipo apresentado. De facto, o reconhecimento do antigénio causador e a sua evicção é a atitude com mais impacto na redução do risco de desenvolvimento de PH, progressão de doença e exacerbação;²⁶⁻²⁹



Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



8. Como tratar e monitorizar a pneumonite de hipersensibilidade?

• **PH não-fibrótica:** Tendo em consideração as propriedades anti-inflamatórias dos corticoides, faz sentido a sua utilização na PH não-fibrótica. Apesar da evidência limitada, os corticoides são frequentemente utilizados, tendo por base estudos no pulmão do fazendeiro nos quais se verificou melhoria da função pulmonar a curto prazo, não se tendo, no entanto, documentado benefício em termos de prognóstico a longo prazo.²⁹⁻³¹ Um esquema terapêutico frequentemente utilizado consiste em 0,5 mg/kg/dia de prednisolona (ou equivalente) por uma a duas semanas, com desmame gradual até uma dose de manutenção de 10 mg/ dia.¹³ A azatioprina (AZA) ou o micofenolato de mofetil (MMF) têm sido utilizados no sentido de reduzir os efeitos laterais associados à corticoterapia, tratamento de recidivas ou quando a evicção antigénica é impossível;

• **PH fibrótica:** *Corticoterapia e Imunossupressores:* Apesar da escassa evidência, os corticoides isolados ou em combinação com AZA ou MMF são o tratamento mais frequente da PH fibrótica. Morisset et al. documentaram, num estudo retrospectivo, melhoria significativa da capacidade de transferência alvéolo-capilar de monóxido de carbono (DL_{CO}) (mas não da capacidade vital forçada [FVC]) ao fim de um mês de tratamento com AZA ou MMF.³² A presença de linfocitose no LBA parece associar-se a uma resposta favorável à imunossupressão (especialmente a AZA), mas apenas nos primeiros 6-12 meses de tratamento, observando-se posterior declínio da FVC.^{29,33} Já a presença de favo de mel no TCAR do tórax, LBA sem linfocitose e telómeros curtos parecem associar-se a má resposta à imunossupressão.^{29,34}



Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



8. Como tratar e monitorizar a pneumonite de hipersensibilidade?

Ainda dentro dos imunossupressores, existe alguma evidência de que o rituximab pode estabilizar ou melhorar a função pulmonar em alguns pacientes com PH fibrótica, em particular na ausência de padrão UIP ou NSIP.³⁵ Também a leflunomida poderá evitar o declínio da função pulmonar, nos doentes com PH fibrótica com < 20% da extensão de fibrose, no entanto, os efeitos laterais gastrointestinais podem levar à sua descontinuação em até 40% dos doentes.³⁶

Fármacos antifibróticos: Os antifibróticos têm-se tornado uma opção terapêutica atrativa no tratamento da PH fibrótica quando se constata progressão da doença, mesmo com evicção antigénica e terapêutica imunossupressora. A eficácia e a segurança da pirfenidona foram avaliadas no estudo RELIEF, no qual 45% dos doentes tinham PH fibrótica. Este estudo foi encerrado precocemente por baixo recrutamento, limitando a sua análise, no entanto, a adição de pirfenidona à medicação em curso traduziu-se numa redução do declínio da FVC, resultado similar ao do estudo de vida real de uma coorte de pacientes com PH fibrótica de Shibata et al.^{37,38}

O ensaio INBUILD, que incluiu doentes com doença pulmonar intersticial com fenótipo fibrosante progressivo, demonstrou benefício do nintedanib na redução do declínio anual da função pulmonar avaliado pela FVC, quando comparado com placebo. Neste estudo, 26% da população era constituída por doentes com PH. Curiosamente, não se verificou, neste subgrupo, diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de nintedanib vs. placebo, no entanto, o ensaio não foi desenhado para a análise de evidência em subgrupos específicos.^{39,40} Por fim, os doentes com PH fibrótica, grave e progressiva, devem ser considerados para transplante pulmonar.⁴¹





Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



8. Como tratar e monitorizar a pneumonite de hipersensibilidade?

Medidas não-farmacológicas: Não menos importante, devem ser consideradas no tratamento da PH as diferentes medidas não-farmacológicas como a oxigenoterapia; reabilitação respiratória; cessação tabágica; vacinação; profilaxia de infecção por *pneumocystis*; prevenção de efeitos laterais induzidos pela corticoterapia; referenciação atempada para transplante pulmonar; e cuidados paliativos.^{24,42}

A monitorização do doente com PH deve ter em conta a clínica, os achados funcionais e imagiológicos. Não estando claramente definidos os *timings* para realização dos diferentes exames, os autores consideram sensato a realização de provas funcionais respiratórias cada três a seis meses e TCAR do tórax anual, periodicidade meramente indicativa, já que se trata de uma doença com forma de apresentação e evolução muito heterogénea.





Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



9. Como identificar e tratar exacerbações agudas de pneumonite de hipersensibilidade?

As exacerbações agudas (EA) podem ocorrer em doentes com PH, especialmente aquelas com padrões radiológicos e/ou histológicos UIP ou NSIP.^{11,43,44} Kang et al. descrevem uma incidência de 17,8% em 101 pacientes com PH comprovada histologicamente, e uma mortalidade intra-hospitalar associada de 44,4%. O padrão radiológico de UIP e uma DL_{CO} mais baixa associaram-se a maior risco de EA.⁴⁵ Um outro estudo retrospectivo com 100 casos de pulmão de criador de pombos demonstrou uma frequência de EA de 11,5% aos dois anos e um maior risco de EA associado ao sexo masculino, pior função pulmonar e LBA neutrofílico, bem como o padrão radiológico de UIP.⁴⁶

Assim, existe evidência de que os doentes com PH fibrótica, particularmente com padrão de UIP, estão em maior risco de EA, pelo que o clínico deve estar consciente desta possibilidade perante um quadro de deterioração clínico-radiológica subaguda, não explicado por causas extraparenquimatosas.

À semelhança da FPI, não existe evidência robusta no tratamento da EA por PH, e o seu tratamento é extrapolado de dados de doentes com FPI. Este consiste em medidas de suporte e, caso haja uma baixa probabilidade de infecção, corticoterapia em doses altas (recomendação fraca, com baixa qualidade de evidência). A utilização de imunossupressores com ciclosporina, ciclofosfamida, rituximab ou outros tratamentos como a trombomodulina recombinante humana, macrólidos ou cotrimoxazol permanecem sem eficácia comprovada.^{47,48}



Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)

Vila Nova de Gaia



10. Qual o prognóstico da pneumonite de hipersensibilidade?

O prognóstico da PH é bastante heterogéneo, havendo doentes que evoluem para fibrose progressiva, falência respiratória e morte, com subgrupos a presentarem sobrevidas semelhantes à FPI.^{49,50} Numa publicação recente foi identificada uma série fatores associados ou preditores de sobrevida: características demográficas; hábitos tabágicos; identificação e características da exposição ao Ag; comorbilidades e marcadores fisiológicos, radiológicos e laboratoriais (**Figura 1**).⁵⁰

Alguns aspetos estão consistentemente associados a uma maior mortalidade, como idade mais avançada, repercussão funcional mais severa à data do diagnóstico. Sexo masculino e Ag desconhecido parecem estarem também associados a uma maior mortalidade, mas os estudos não são consensuais.^{26,50} A presença de comorbilidades como hipertensão pulmonar, doenças autoimunes, fibroelastose pleuropulmonar associam-se a um pior prognóstico.⁵⁰ A presença de fibrose (radiológica/histológica) está associada a maior mortalidade, particularmente na presença de favo de mel, maior extensão da doença e um maior volume vascular pulmonar. Salisbury avaliou um grupo de doentes com PH, de acordo com o fenótipo radiológico: o grupo de doentes sem evidência de fibrose apresentou uma melhoria progressiva da FVC, com sobrevida mediana livre de eventos > 14,73 anos; o grupo com fibrose sem favo apresentou uma sobrevida mediana de 7,95 anos; e o grupo com favo de mel apresentou uma sobrevida semelhante ao de uma corte emparelhada de doentes com FPI: 2,76 anos vs. 2,81 anos. A presença de polimorfismos do MUC5B e o encurtamento dos telómeros também são preditores de progressão.⁵⁰



Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
Vila Nova de Gaia



10. Qual o prognóstico da pneumonite de hipersensibilidade?

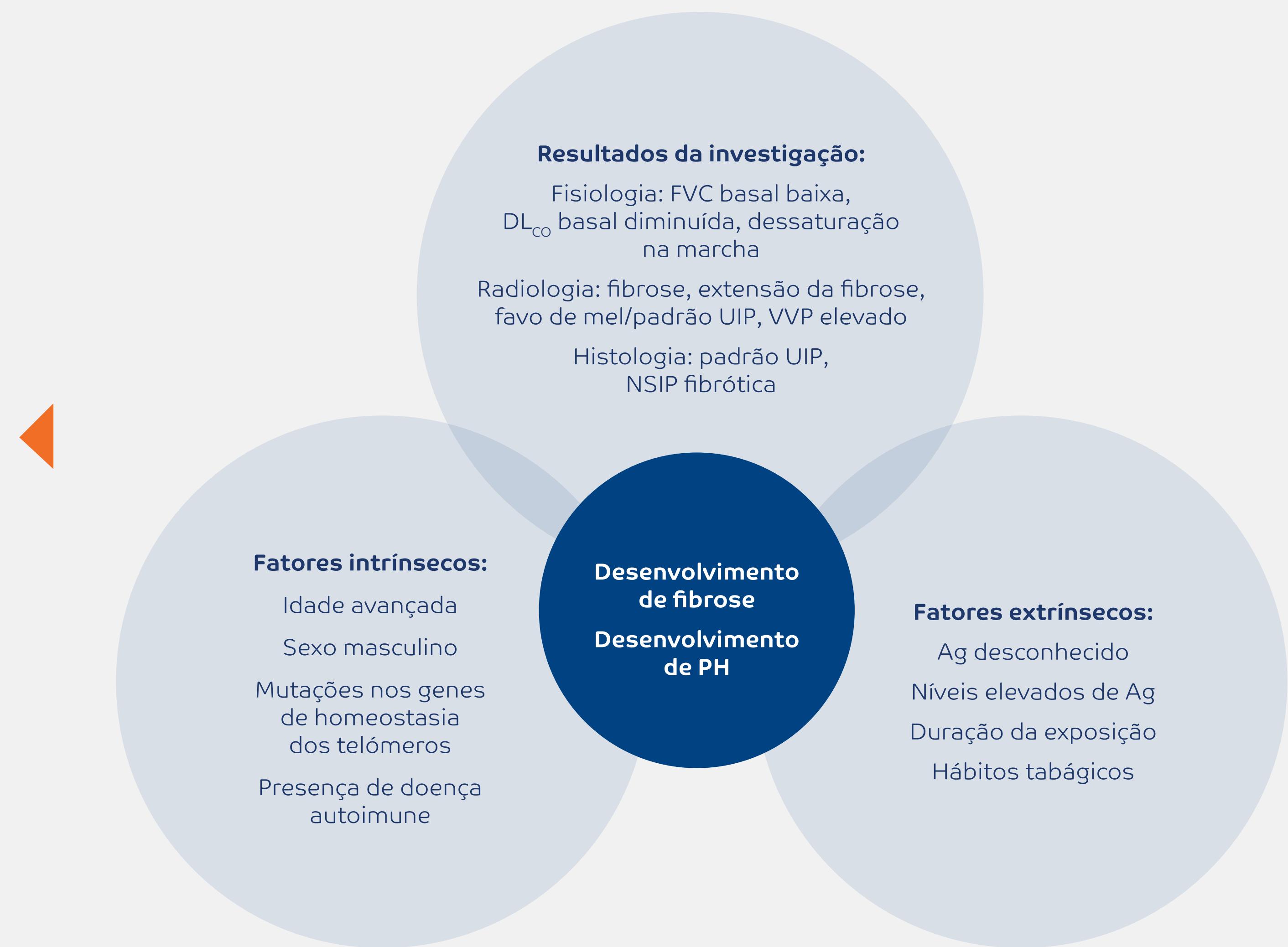


Figura 1: Sumário de fatores associados a aumento da mortalidade (*adaptado de Creamer et al. Eur Respir Rev. 2020*). Ag: antígeno; FVC: capacidade vital forçada; DL_{CO} : capacidade de difusão do CO; PH: pneumonite de hipersensibilidade; VVP: volume vascular pulmonar; UIP: pneumonia intersticial usual; NSIP: pneumonia intersticial não-específica.



Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)

Vila Nova de Gaia



1. Raghu G, Wilson KC, Bargagli E, Bendstrup E, Chami HA, Chua AT, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202(3):e36-e69.
2. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(6):680-89.
3. Sesé L, Khamis W, Jeny F, Uzunhan Y, Duchemann B, Valeyre D, et al. Adult interstitial lung diseases and their epidemiology. *Presse Medicale*. 2020;49(2):104023.
4. Perez ERF, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: A claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):460-9.
5. Cramer C, Schlünssen V, Bendstrup E, Stokholm ZA, Vestergaard JM, Frydenberg M, et al. Risk of hypersensitivity pneumonitis and interstitial lung diseases among pigeon breeders. *Eur Respir J*. 2016;48(3):818-25.
6. Singh S, Collins BF, Sharma BB, Joshi JM, Talwar D, Katiyar S, et al. Interstitial lung disease in India results of a prospective registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):801-13.
7. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir Journal, Suppl*. 2001;32:114s-118s.
8. Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, Koschel D, Bonella F, Spagnolo P, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):65.
9. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):639-47.
10. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(4):314-24.
11. Churg J, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(12):1765-70.
12. Adegunsoye A, Oldham JM, Demchuk C, Montner S, Vij R, Strek ME. Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features. *Respir Med*. 2016;114:53-60.
13. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Paladini I, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity pneumonitis: A comprehensive review. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2015;25(4):237-50.
14. Barnes H, Lu J, Glaspole I, Collard HR, Johannson KA. Exposures and associations with clinical phenotypes in hypersensitivity pneumonitis: A scoping review. *Respiratory Medicine*. 2021;184:106444.
15. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(5 Pt 2):839-44.
16. Morisset J, Johannson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: An international modified Delphi survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1036-44.
17. Tateishi T, Ohtani Y, Takemura T, Akashi T, Miyazaki Y, Inase N, et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35(2):272-9.
18. Adler BD, Padley SPG, Muller NL, Remy-Jardin M, Remy J. Chronic hypersensitivity pneumonitis: High-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology*. 1992;185(1):91-5.
19. Chung JH, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, Vij R, et al. CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Radiol*. 2017;27(12):5127-35.
20. 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(1):1900531.





Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)

Vila Nova de Gaia



21. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Muller NL. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: Sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. 1993;189(1):111-8.
22. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Roentgenol*. 1995; 165(4):807-11.
23. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyouh M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2018;52:1800443.
24. Pérez ERF, Koelsch T, Leone PM, Groshong SD, Lynch DA, Brown KK. Clinical Decision-Making in Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnosis and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020.
25. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dolphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8): 952-8.
26. Pérez ERF, Swigris JJ, Forssén A V, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144(5):1644-51.
27. Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN. The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(2): 175-82.
28. 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(4): 391-2.
29. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: A single-centre cohort study. *J Clin Med*. 2019;
30. Cano-Jiménez E, Rubal D, Pérez de Llano LA, Mengual N, Castro-Añón O, Méndez L, et al. Farmer's lung disease: Analysis of 75 cases. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(10): 429-35.
31. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Recovery of pulmonary function in farmer's lung: A five-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(4):793-6.
32. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elcker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017;151(3):619-25.
33. Raimundo S, Pimenta AC, Cruz-Martins N, Rodrigues MC, Melo N, Mota PC, et al. Insights on chronic hypersensitivity pneumonitis' treatment: Factors associated with a favourable response to azathioprine. *Life Sci*. 2021;272:119274.
34. Adegunsoye A, Morisset J, Newton CA, Oldham JM, Vittinghoff E, Linderholm AL, et al. Leukocyte telomere length and mycophenolate therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Journal*. 2021;57:2002872.
35. Ferreira M, Borie R, Crestani B, Rigaud P, Wemeau L, Israel-Biet D, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Respir Med*. 2020;172:106146.
36. Noh S, Yadav R, Li M, Wang X, Sahoo D, Culver DA, et al. Use of leflunomide in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med*. 2020;20:199.
37. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(5):476-86.
38. Shibata S, Furusawa H, Inase N. Pirfenidone in chronic hypersensitivity pneumonitis: A real-life experience. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2018;35(2):139-42.
39. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18): 1718-27.
40. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453-60.





Capítulo 6

Pneumonite de hipersensibilidade

Sérgio Campainha, Sofia Neves

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)

Vila Nova de Gaia



- 41.** Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(1):1-15.
- 42.** Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017; 5(12):968-80.
- 43.** Churg J, Müller NL, Silva CIS, Wright JL. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(2):277-84.
- 44.** Olson AL, Huie TJ, Groshong SD, Cosgrove GP, Janssen WJ, Schwarz MI, et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: A case series. *Chest*. 2008;134(4):844-50.
- 45.** Kang J, Kim YJ, Choe J, Chae EJ, Song JW. Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes. *Respir Res*. 2021;22(152).
- 46.** Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008;134(6):1265-70.
- 47.** Meyer KC. Acute exacerbations of interstitial lung disease: What is the best treatment? *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2021;38(1):e 2021001.
- 48.** Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-19.
- 49.** Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoush M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest*. 2019; 155(4):699-711.
- 50.** Creamer AW, Barratt SL. Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev*. 2020; 29(156):190167.