HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PNEUMOLOGIA

TAINÁ MARA BOLSON LISSANDRETTI

ESTRATÉGIA DE RECRUTAMENTO EM PRÉ-TRIAGEM E CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE FIBRÓTICA INCLUÍDOS EM UMA COORTE PROSPECTIVA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Porto Alegre
2025

TAINÁ MARA BOLSON LISSANDRETTI

ESTRATÉGIA DE RECRUTAMENTO EM PRÉ-TRIAGEM E CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE FIBRÓTICA INCLUÍDOS EM UMA COORTE PROSPECTIVA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Pneumologia.

Orientador: Dr. Marcelo Basso Gazzana

Porto Alegre

2025

CIP – Catalogação na Publicação

CIP - Catalogação na Publicação

Bolson Lissandretti, Tainá Mara
ESTRATÉGIA DE RECRUTAMENTO EM PRÉ-TRIAGEM E CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE FIBRÓTICA INCLUÍDOS EM UMA COORTE PROSPECTIVA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / Tainá Mara Bolson Lissandretti. -- 2025.
37 f.
Orientadora: Marcelo Basso Gazzana.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Pneumologia, Porto Alegre, BR-RS, 2025.

1. Pneumonite de Hipersensibilidade. I. Basso Gazzana, Marcelo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

Introdução: A pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma doença pulmonar intersticial (DPI) ocasionada pela exposição inalatória a antígenos, que geram inflamação pulmonar, com características, fenótipos e progressão variáveis. **Objetivos:** Descrever e analisar o processo de pré-triagem para seleção de pacientes potencialmente elegíveis para um estudo observacional, prospectivo, multicêntrico e internacional (estudo EVITA), o qual objetiva caracterizar a progressão da PH fibrótica e suas associações, detalhando os critérios que excluem os pacientes pré-triados, as características gerais e prognósticas relativas à doença, bem como a análise de progressão desta coorte de pacientes que foram incluídos no estudo EVITA no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Métodos:** Os pacientes com doença pulmonar intersticial foram avaliados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre através de prontuário eletrônico no banco de dados assistencial do Serviço para identificar pacientes com diagnóstico provável de PH. Os dados foram tabulados e avaliados a fim de determinar os pacientes com diagnóstico de PH (critérios de confiabilidade moderada segundo a diretriz da American Thoracic Society) e que incluíam os critérios de elegibilidade pré definidos pelo protocolo do estudo. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics®, versão 21.0. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição 2023-0185 (CAEE: 50193421.6.2010.5327). **Resultados e discussão:** Foram pré-triados 130 pacientes, sendo 12 pacientes elegíveis (9,23%) e 9 pacientes incluídos no estudo no centro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (6,92%). As principais causas de não elegibilidade foram diagnóstico de PH há mais de 5 anos (26,27%), baixa confiança diagnóstica (18,64%) e óbito (14,40%). Dentre as características basais dos pacientes incluídos, tem-se: predominância feminina (66,6%), média de idade de 60,5 anos, tempo médio de doença de 3,3 anos, escore de dispneia (mMRC) médio 1,55, média da CVF 56,3% do previsto, do VEF_1 62% do previsto e da DLCO 40,7% do previsto. A média da distância percorrida no TC de 6 minutos foi de 412,2 metros e todos eles tiveram dessaturação significativa e TCAR com padrão predominante de PH indeterminado, conforme a classificação da ATS, 2020. Além disso, 100% dos pacientes tiveram antígenos potenciais identificados, com todos eles expostos a mofo e a aves. Estatisticamente não houve evidência de progressão clínica, funcional e radiológica sendo que o único dado com mudança significativa foi na dispneia por escala de BORG basal no TC6min. **Considerações finais:** Este estudo evidencia a dificuldade de incluir pacientes em estudos clínicos e demonstra a complexidade que ainda há no diagnóstico da PH, apesar de se tratar de uma doença prevalente. Além disso, não houve progressão estatisticamente significativa nos pacientes na maioria dos aspectos (clínico, funcional, radiológico), provavelmente devido a amostra pequena e curto período de tempo de acompanhamento, podendo ter subestimado as taxas de progressão real.

Palavras-Chave: Doença Pulmonar Intersticial; Pneumonite de Hipersensibilidade

ABSTRACT

Introduction: Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an interstitial lung disease (ILD) caused by inhalational exposure to antigens, resulting in lung inflammation with variable characteristics, phenotypes, and progression. **Objectives:** To describe and analyze the pre-screening process for selecting potentially eligible patients for an observational, prospective, multicenter, international study (the EVITA study), which aims to characterize the progression of fibrotic HP and its associations, detailing the criteria excluding pre-screened patients, general and prognostic disease characteristics, as well as the progression analysis of this patient cohort included in the EVITA study at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Methods:** Patients with interstitial lung disease were evaluated at HCPA using electronic medical records from the institutional healthcare database to identify patients with a probable HP diagnosis. Data were tabulated and assessed to determine patients with HP diagnoses (moderate confidence criteria according to the American Thoracic Society guidelines) who met the study's predefined eligibility criteria. All statistical analyses were performed using the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics®, version 21.0.The research was approved by the Institutional Research Ethics Committee (2023-0185, CAEE: 50193421.6.2010.5327). **Results and Discussion:** A total of 130 patients were pre-screened, of whom 12 (9.23%) were eligible, and 9 (6.92%) were included in the study at the HCPA center. The main reasons for ineligibility were HP diagnosis for more than 5 years (26,27%), low diagnostic confidence (18,64%), and death (14,40%). Among the baseline characteristics of the included patients, there was a predominance of females (66.6%), an average age of 60.5 years, an average disease duration of 3.3 years, a mean dyspnea score (mMRC) of 1.55, a mean FVC of 56.3% predicted, FEV_1 of 62% predicted, and DLCO of 40.7% predicted. The mean 6-minute walk distance was 412.2 meters, with all patients exhibiting significant desaturation. Chest HRCT findings predominantly showed an indeterminate HP pattern according to the ATS 2020 classification. Additionally, 100% of patients had identified potential antigens, with all being exposed to mold and birds. Statistically, there was no evidence of clinical, functional, or radiological progression, with the only significantly changed data being dyspnea on the baseline BORG scale during the 6-minute walk test (6MWT). **Conclusions:** This study highlights the challenges in enrolling patients in clinical studies and demonstrates the ongoing complexity of diagnosing HP, despite its prevalence. Furthermore, there was no statistically significant progression in patients in most aspects (clinical, functional, radiological), likely due to the small sample size and short follow-up period, which may have underestimated the actual progression rates.

Keywords: Interstitial Lung Disease; Hypersensitivity Pneumonitis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Esquematização dos pacientes pré-triados ao estudo EVITA no centro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....20
Figura 2 - Gráfico em setores das causas de não elegibilidade ao estudo EVITA no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 21
Figura 3 - Gráfico em colunas com a proporção do padrão radiológico da Tomografia computadorizada de alta resolução dos pacientes incluídos no EVITA, no momento da entrada no estudo, do centro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, conforme a classificação para PH Fibrótica da ATS, 2020.....23
Figura 4 - Gráfico em barras evidenciando os antígenos identificados e suas proporções nos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre incluídos no EVITA.....25
Figura 5 - Fluxograma de pacientes avaliados, pré-triados, incluídos no estudo e a proporção de progressão observada na coorte do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais dos pacientes incluídos no EVITA no centro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....22
Tabela 2 - Análise comparativa clínica, funcional e radiológica dos pacientes incluídos no EVITA do HCPA nas visitas basal (V0), 30-45 dias (V1) e em 6 meses (V2).....25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	American Thoracic Society
CVF	Capacidade Vital Forçada
DLCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DPI	Doença Pulmonar Intersticial
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
LBA	Lavado Broncoalveolar
PH	Pneumonite de Hipersensibilidade
PIU	Pneumonia intersticial usual
PINE	Pneumonia intersticial não especifica
PO	Pneumonia em organização
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
TCAR	Tomografia de Alta Resolução
TC6min	Teste de Caminhada de 6 minutos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....9
1.1 JUSTIFICATIVA.....10
1.2 OBJETIVOS.....11
1.2.1 Objetivos primários.....11
1.2.2 Objetivos secundários.....11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....12
3. MÉTODOS.....16
4. RESULTADOS.....20
5. DISCUSSÃO.....28
6. CONCLUSÃO.....30
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....30
REFERÊNCIAS.....32
ANEXO 1 – TABELA PARA AVALIAÇÃO DE EXPOSIÇÃO A ANTÍGENOS NA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE.....36
ANEXO 2 – DIAGNÓSTICO DE PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE NA INCORPORAÇÃO DA IMAGEM, AVALIAÇÃO DE EXPOSIÇÃO, LBA COM/SEM LINFOCITOSE E AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA.....37

1 INTRODUÇÃO

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma doença pulmonar intersticial (DPI) imunomediada ocasionada pela exposição inalatória a antígenos, que gera inflamação e/ou fibrose no parênquima pulmonar e nas pequenas vias aéreas nos indivíduos suscetíveis. Apesar de caracteristicamente ser originada por um agente inalatório, em até 60% dos casos, o antígeno causador não é identificado (RAGHU et al.,2020).

Atualmente, conforme as diretrizes recentemente publicadas da American Thoracic Society (ATS), a PH é classificada em PH não fibrótica - em que há predominância de componente inflamatório radiológico e/ou histopatológico - e PH fibrótica - em que há predomínio de componente fibrótico radiológico e/ou histopatológico -, sendo que a presença de fibrose é o principal determinante prognóstico na doença (RAGHU et al.,2020).

A pneumonite de hipersensibilidade apresenta um curso heterogêneo e por vezes de difícil detecção, variando de estabilização ou melhora clínica/funcional/radiológica, com prognóstico favorável (especialmente no subtipo não fibrótico e nos pacientes que se afastam das exposições), a declínio progressivo, caracterizado por aumento de fibrose radiológica, piora de função pulmonar e mortalidade precoce, particularmente no subtipo fibrótico (HAMBLIN et al., 2022). Vários fenótipos foram definidos na doença, contudo, pouco se sabe sobre o que determina tais evoluções (RAGHU et al.,2020).

Considerando a heterogeneidade de progressão na PH fibrótica, que varia de pacientes que se mantém estáveis a pacientes que apresentam progressão rápida com mortalidade acelerada, o estudo EVITA: Pneumonite de Hipersensibilidade - Caracterização de progressão de doença (ClinicalTrials.gov - ID NCT04961944), é uma coorte prospectiva, multicêntrica e internacional que tem como objetivo primário caracterizar a progressão da PH fibrótica e avaliar a associação entre variáveis basais e a progressão da PH, além de desfechos secundários e terciários relativos à definição de fenótipos/endotipos e as correlações com a evolução da doença.

Neste contexto, o hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é um dos centros participantes do EVITA, tendo incluído 9 pacientes nesta coorte. Desse modo, o intuito deste artigo é descrever o processo de pré-triagem para o estudo EVITA realizado neste centro participante, retratar as características basais desses pacientes incluídos e detalhar os critérios e achados relacionados à progressão da PH fibrótica nesta coorte.

1.1 JUSTIFICATIVA

A progressão da PH fibrótica é, sobremaneira, variável e heterogênea. Alguns fatores de risco já foram bem determinados, contudo, ainda há pouca evidência relacionada às características e circunstâncias que levam à progressão da doença. Neste cenário, a descrição de dados de subpopulações com PH fibrótica e o comportamento evolutivo destes indivíduos pode contribuir para a melhor elucidação desses aspectos atualmente não definidos pela literatura.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivos primários

Detalhar o processo de pré-triagem para o estudo EVITA, especificando as principais razões que excluíram os pacientes deste estudo no centro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e descrever as características basais dos pacientes que foram incluídos neste centro.

1.2.2 Objetivos secundários

Caracterizar a progressão da pneumonite de hipersensibilidade fibrótica através da avaliação clínica, funcional e radiológica, bem como a associação de progressão com as variáveis basais.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A pneumonite de hipersensibilidade, também conhecida como alveolite alérgica extrínseca, é uma reação imunomediada complexa, que desencadeia inflamação no parênquima pulmonar e nas vias aéreas, após a exposição repetida e prolongada a uma variedade de antígenos inalados (NOGUEIRA et al., 2019). Além disso, há evidências sugerindo que a suscetibilidade genética também pode desempenhar um papel no desenvolvimento e na gravidade da doença (RAGHU et al., 2020).

Nos indivíduos predispostos e sensibilizados, a reação imune após a exposição a um antígeno parece resultar em respostas imunes celulares humorais (isto é, anticorpos IgG específicos para antígenos) e células T-helper tipo 1 (Th1) (HISAUCHI-KOJIMA, et al., 1999). Essas respostas levam a um padrão inflamatório predominantemente linfocítico e inflamação granulomatosa (VASAKOVA et al., 2019). A inflamação neutrofílica também pode exercer uma função no início do curso da doença e durante a fibrose subsequente (PARDO et al., 2000).

Atualmente, estão descritos mais de 200 antígenos potencialmente responsáveis pelo desenvolvimento da PH, dentre eles bactérias, fungos, micobactérias, proteínas animais e vegetais, produtos químicos e metais, no entanto, aproximadamente 30-60% dos antígenos não são identificados (NOGUEIRA et al., 2019).

A PH é uma doença subdiagnosticada e, desse modo, a incidência e prevalência são difíceis de serem definidas com exatidão, além de existir variabilidade importante associada à localização geográfica, práticas locais (atividade agrícola ou industrial) e condições do próprio paciente (hospedeiro) (NOGUEIRA et al., 2019). No Brasil, uma coorte de 1.406 pacientes mostrou que a PH é a segunda principal causa de doença pulmonar intersticial (MATIAS et al., 2024).

Os subtipos de PH eram previamente categorizados pela duração da doença no momento da apresentação (ou seja, aguda, subaguda ou crônica). Essas categorias foram vagamente definidas na literatura existente e não foram consistentemente associadas a desfechos clínicos (FINK, 2005). Mais recentemente, com base na evolução do conhecimento sobre o assunto, o sistema de classificação em PH mudou para PH fibrótica ou não fibrótica, conforme determinado pela presença ou ausência predominante de fibrose radiológica e/ou histopatológica (RAGHU et al., 2020). Essa nova abordagem reflete o consenso de que a classificação em PH fibrótica ou não fibrótica é mais objetiva e, provavelmente, está mais consistentemente associada ao curso clínico e outros desfechos (VASAKOVA et al., 2017; SALISBURY et al., 2017).

Clinicamente, os pacientes se apresentam com início agudo ou insidioso de tosse, dispneia e estertores crepitantes na ausculta pulmonar, podendo, menos frequentemente, manifestar sintomas de perda ponderal, febre e mal-estar (RAGHU et al., 2022).

Já nos testes de função pulmonar tendem a demonstrar um distúrbio ventilatório restritivo, com capacidade vital forçada (CVF) reduzida, assim como redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO). A redução nesses dois parâmetros é um forte indicador de fibrose pulmonar progressiva, que pode ser estabelecida através da redução em mais de 10% na CVF isoladamente ou declínio de 5–9% na CVF, redução em mais de 15% na DLCO com sintomas de deterioração e/ou progressão na tomografia computadorizada ao longo de 6–12 meses, apesar do tratamento. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6min) avalia a tolerância ao exercício, grau de vasculopatia pulmonar, eficácia da troca gasosa e mobilidade do paciente e pode ser usado como um acompanhamento e uma ferramenta de prognóstico. Apesar de não ser possível demonstrar um padrão distinto para PH, distâncias de caminhada mais curtas e níveis mais altos de dessaturação de oxigênio estão associados a doença grave e desfecho ruim (CALARAS, et al., 2024).

O diagnóstico da PH normalmente requer discussão multidisciplinar e é predominantemente baseado em dados clínicos (identificação da exposição), no padrão de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax e, em alguns casos, na presença de linfocitose no lavado broncoalveolar (LBA) e nos achados histopatológicos (HAMBLIN et al., 2022).

Nos achados de TCAR de tórax normalmente há sinais de lesões parenquimatosas, principalmente do espaço intersticial, caracterizadas por opacidades em vidro fosco e atenuação em mosaico e de envolvimento de pequenas vias aéreas, sugerido pela presença de nódulos centrolobulares mal definidos e aprisionamento de ar. Essas características podem ser encontradas tanto em PH fibrótica quanto não fibrótica (CALARAS, et al., 2024). No subtipo fibrótico, a fibrose pulmonar coexistente e sinais de obstrução bronquiolar são altamente sugestivos, havendo simultaneidade de opacidades em vidro fosco e atenuação em mosaico com bronquiectasias de tração e faveolamento (RAGHU et al., 2020; CALARAS, et al., 2024). A fibrose pulmonar na PH se manifesta mais frequentemente como reticulação irregular fina ou grossa com distorção arquitetônica do pulmão, às vezes com espessamento septal, que pode ser visto isoladamente ou em associação com bronquiectasia de tração em áreas de vidro fosco. O faveolamento pode estar presente e é frequentemente descrito como mínimo, contudo pode ser extenso em formas graves de PH fibrótica (RAGHU et al., 2020). Outro sinal de imagem quase patognomônico que tem uma especificidade de 93% para o diagnóstico de PH fibrótica é o

“sinal de três densidades” - lóbulos pulmonares de parênquima normal, alternando com lóbulos com atenuação em vidro fosco e lóbulos com densidade diminuída e tamanho de vaso diminuído devido ao aprisionamento de ar (CALARAS, et al., 2024).

A partir dessas características tomográficas, a PH fibrótica foi categorizada em padrões, que incluem o padrão de PH típica, PH compatível e PH indeterminada, esta última consiste em padrões pouco sugestivos ou compatíveis com PH, como padrão de pneumonia intersticial usual (PIU), pneumonia intersticial não especifica (PINE) e pneumonia em organização (PO) (RAGHU et al., 2020).

O lavado broncoalveolar é uma ferramenta que pode contribuir para o diagnóstico de PH, embora não seja unanimemente reconhecido pelas diretrizes. É amplamente aceito que uma alta porcentagem de linfocitose alveolar aumenta a probabilidade de PH. Assim, uma contagem de linfócitos maior que 30% no LBA em um paciente com DPI pode aumentar a confiança diagnóstica para PH para altamente provável e tornar a biópsia pulmonar desnecessária. No entanto, a ausência de linfocitose no LBA no tipo fibrótico não a exclui. Além disso, a linfocitose no lavado broncoalveolar também pode ter um papel prognóstico sugerindo mais inflamação ou menos fibrose, tornando-se um preditor da resposta ao tratamento (CALARAS, et al., 2024).

A análise histopatológica desempenha papel importante na determinação da PH, podendo distinguir entre PH não fibrótica e fibrótica, sendo que a diferença entre eles é a presença ou a ausência de um padrão fibrótico (RAGHU et al., 2020). Histopatologicamente, a PH fibrótica típica tem três características principais: 1) Fibrose centrada nas vias aéreas com ou sem metaplasia peribronquiolar disseminada; 2) Pneumonia intersticial fibrosante, que pode ter a aparência de PINE fibrótica, PIU, fibrose peribronquiolar isolada ou doença pulmonar fibrótica que desafia uma classificação específica; 3) Granulomas malformados (HAMBLIN et al., 2022). Dessa maneira, baseado nas combinações de achados anatomopatológicos, a doença também pode ser categorizada em PH típica, PH provável e PH indeterminado (RAGHU et al., 2020).

Em pacientes com suspeita de PH, em que um diagnóstico confiável não pode ser realizado com base nos dados disponíveis, a obtenção de tecido pulmonar é recomendada se justificada com base no risco e benefício para o paciente individualmente. Entretanto, a biópsia pulmonar deve ser evitada em pacientes nos quais um diagnóstico confiável de PH pode ser feito após discussão multidisciplinar de achados clínicos e radiológicos, histórico de exposição e linfocitose no LBA (HAMBLIN et al., 2022).

Como visto, o diagnóstico de PH requer a integração de múltiplos domínios que são idealmente considerados e nenhuma característica individual é suficiente isoladamente, nem é obrigatória. Isso resulta no potencial para múltiplas combinações de anormalidades que potencialmente culminam em um diagnóstico de PH (HAMBLIN et al., 2022).

Dada a multiplicidade de características apresentadas, a PH fibrótica deve ser considerada no diagnóstico diferencial para todos os pacientes com uma DPI fibrótica. Apesar de haverem limitações, algumas características principais na PH são consistentemente identificadas como aumentando a probabilidade de um diagnóstico de PH, incluindo exposição a um agente incitante conhecido, achados de imagem típicos, a linfocitose no LBA e achados típicos de biópsia. Dessa maneira, a American Thoracic Society, através de discussão iterativa e consenso pelo comitê de diretrizes, desenvolveu um algoritmo para auxiliar no diagnóstico da PH, baseando-se em níveis de confiança diagnóstica, associado às diversas combinações dos achados. Assim, categorizou-se como diagnósticos definitivos (≥90% de confiança), de alta confiança (80–89%), de confiança moderada (70–79%) e de baixa confiança (51–69%) (RAGHU et al., 2020). O algoritmo diagnóstico elaborado pela ATS, 2020 consta no anexo II.

Portanto, diferenciar PH de outras DPIs é bastante desafiador, pois as características clínicas, radiológicas e histopatológicas da PH são altamente variáveis e se sobrepõem às outras intersticiopatias (HAMBLIN et al., 2022).

Em relação ao tratamento da PH, não há consenso acerca das medidas terapêuticas. Sabe-se que a evitação ao antígeno é a medida essencial. Considerando o caráter inflamatório da doença, o uso de corticoesteroides e imunossupressores se destaca como base para o tratamento, contudo, não há estudos clínicos randomizados que apoiam essa estratégia. Embora haja evidências limitadas que respaldam essa abordagem terapêutica, os dois tipos de PH se beneficiam de opções de tratamento ligeiramente diferentes. Na PH não fibrótica, os corticosteroides são recomendados com uso de prednisona na dose de 0,5–1 mg/kg/dia por 1-2 semanas, seguido por uma redução gradual até uma dose de manutenção de 10 mg/dia. Já na PH fibrótica as recomendações de tratamento são mais ambíguas, com dose inicial empírica a ser mantida por 4–8 semanas e gradualmente reduzida para a menor dose eficiente, geralmente 10 mg/dia. Dados clínicos, de imagem e funcionais ditarão a duração do tratamento, contudo a imunossupressão pode ser necessária por um período prolongado (meses, anos). Nesse caso, se houver previsão de uso prolongado de corticosteroides, é necessária a transição para agentes poupadores de corticoides, como azatioprina ou micofenolato, que mostraram melhora da função pulmonar e menos efeitos adversos que os corticoides, sem diferir em mortalidade (CALARAS, et al., 2024).

Nos pacientes com PH fibrótica que evoluem para fibrose pulmonar progressiva, há indicação de uso de antifibróticos. Contudo, quanto ao momento de início do antifibrótico na PH, ainda há bastante controversa e, atualmente, apenas o nintedanibe foi aprovado para uso em PH fibrótica em vários países, enquanto a pirfenidona foi estudada apenas em pequenas coortes com resultados promissores, não tendo sido investigada como um tratamento para PH em ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados (CALARAS et al., 2024; (HAMBLIN et al., 2022).

A PH tem um curso bastante heterogêneo, sendo que alguns pacientes com PH fibrótica tendem a progredir com a doença, apresentando piora clínica, funcional e radiológica e consequentemente mortalidade precoce, enquanto outros mantém a doença estável. Os fatores de risco já estabelecidos para a progressão da PH e mortalidade incluem polimorfismo genético, idade avançada, sexo masculino, histórico de tabagismo, não remoção do antígeno causador ou duração prolongada da exposição, baixa linfocitose no LBA (provavelmente devido a altos títulos estarem mais associados a PH não fibrótica), CVF, capacidade pulmonar total e DLCO basais baixas, presença e extensão da fibrose radiológica, histopatologia com padrão PIU ou PINE fibróticos, presença de hipertensão pulmonar grupo 3 e fibroelastose pleuroparenquimatosa (CREAMER; BARRAT, 2020; HAMBLIN et al., 2022).

Pacientes com PH não-fibrótica que evitam a exposição ao agente incitante podem ter um prognóstico favorável com a possibilidade de estabilização ou recuperação total do quadro pulmonar (FERNANDEZ-PEREZ et al., 2013; ANDO et al., 2017; KOKKARIEN et al., 1992). Com base em dados retrospectivos, sabe-se que a fibrose tomográfica (a extensão do reticulado tomográfico, faveolamento e/ou bronquiectasia de tração) confere pior prognóstico à PH (JACOB et al., 2017; RYERSON et al., 2014; FLAHERTY, et al., 2019; ALBERTI et al., 2019). Também há evidências de que a fibrose na histologia tende a ter uma pior sobrevida livre de transplante (CHIBA et al., 2016; WANG et al., 2017).

3. MÉTODOS

Delineamento: Este é um subestudo observacional e prospectivo que avaliou as estratégias de pré-triagem de um centro participante do estudo “EVITA - Pneumonite de Hipersensibilidade - Caracterização de progressão de doença”, caracterizou os pacientes que foram incluídos neste estudo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e descreveu a progressão da doença nesses pacientes.

População do estudo: A população deste subestudo foi a população incluída no estudo EVITA no centro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ou seja, pacientes com diagnóstico de Pneumonite de Hipersensibilidade fibrótica, com confiabilidade pelo menos moderada (70% de confiança ou mais) conforme os critérios da ATS, 2020 (RAGHU et al.,2020) que atenderam aos critérios de inclusão do EVITA e não contemplaram os critérios de exclusão.

Dentre os critérios de inclusão do estudo EVITA, constam: Participantes ambulatoriais adultos com 18 anos ou mais que preencheram os critérios de diagnóstico ATS/JRS/ALAT de 2020 de PH com confiança pelo menos moderada (70% de confiança ou mais); Disponibilidade para se submeter às avaliações propostas no protocolo do estudo; Diagnóstico de PH nos últimos 5 anos; Presença de fibrose radiológica ou histológica (a fibrose radiológica consiste em reticulação fina ou grossa inequívoca com distorção pulmonar arquitetônica e/ou bronquiectasia de tração e/ou faveolamento ou fibrose histopatológica inequívoca evidenciada em amostras de pulmão).

Dentre os critérios de exclusão constam: Gravidez; Presença de doença estabelecida do tecido conjuntivo; Comorbidade grave impactando o sistema respiratório conforme avaliado pelo médico assistente (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva, neoplasia ou sequela pós-COVID-19); Uso de oxigênio suplementar em repouso; Dispneia mMRC 4 (sem fôlego para sair de casa ou sem fôlego ao se vestir ou se despir); Padrão enfisematoso inequívoco de PH na TCAR de tórax; Fibroelastose pleuro-parenquimatosa inequívoca na TCAR de tórax; Hipertensão arterial pulmonar significativa (sinais de insuficiência ventricular direita por ecodopplercardiograma ou Índice cardíaco < 2L/min/m2 no cateterismo cardíaco direito).

O estudo EVITA incluiu em toda a coorte o total de 130 pacientes. Neste subestudo delimitado no centro do HCPA, foram incluídos 9 pacientes, que foram analisados em sua totalidade.

Coleta de dados: O recrutamento dos pacientes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre ocorreu entre novembro de 2023 a outubro de 2024. Os pacientes com doença pulmonar intersticial foram avaliados através de prontuário eletrônico no banco de dados assistencial do Serviço para identificar pacientes com diagnóstico provável de PH. Os dados foram tabulados e avaliados a fim de determinar os pacientes com diagnóstico de PH (critérios de confiabilidade moderada segundo a diretriz da American Thoracic Society) e que incluíam os critérios de elegibilidade pré definidos pelo protocolo do estudo EVITA. Já a coleta de dados desses pacientes ocorreu entre novembro de 2023 a novembro de 2024. Os dados foram obtidos

através de entrevistas preconizadas pelo protocolo do EVITA - visita basal (V0), visita de 30-45 dias (V1) e visita de 6 meses (V2) - e por meio de análise de prontuário eletrônico.

Procedimentos do estudo: Os procedimentos do subestudo seguiram o protocolo instituído pelo estudo EVITA. Desse modo**,** no estudo EVITA há uma visita de triagem (V0), uma visita basal (V1) e quatro visitas de acompanhamento, resultando em um total de seis visitas, com acompanhamento de 24 meses. Neste subestudo, foram analisadas apenas as 3 primeiras visitas (V0, V1 e V2) e, portanto, esta análise contemplou um acompanhamento de um período de 6 meses, sendo que na visita basal realizou-se a avaliação dos critérios de elegibilidade, a assinatura do termo de consentimento, definição do escore de mMRC, análise de dados demográficos, histórico de exposição a antígenos, histórico médico, tratamentos vigentes em geral, uso de anti-fibróticos e imunossupressores, assim como realização de exame físico e realização de exames complementares - exames laboratoriais de sangue, TCAR de tórax, espirometria com teste broncodilatador, DLCO e teste de caminhada de 6 minutos. Já nas duas visitas subsequentes, o protocolo incluiu novamente a avaliação de escore mMRC, atualização de histórico médico e medicamentos em uso, assim como uso de anti-fibróticos e imunossupressores, registro de exacerbações da doença e/ou internamentos, exame fisico e realização de exames complementares, conforme o protocolo do estudo. A tabela que fundamentou a avaliação de antígenos utilizada nas entrevistas encontra-se no anexo I.

Variáveis de caracterização da amostra: A caracterização dos pacientes incluídos no estudo foi realizada com base em dados de idade, gênero, condições comórbidas, antígenos detectados, tempo de doença, escore de dispneia mMRC, condições basais verificadas em testes de função pulmonar - mensuração de CVF, mensuração do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), DLCO, distância percorrida, saturação de oxigênio e escala BORG no TC6min, padrão tomográfico de PH, característica citológica do LBA dos pacientes que haviam realizado o exame (o LBA não é um critério obrigatório para o estudo EVITA), resultados de anatomopatológicos dos pacientes que tiveram a necessidade de realizar a biópsia pulmonar e o uso de imunossupressores e/ou antifibróticos. A realização de espirometria e DLCO foram feitos por profissionais capacitados, de acordo com a atualização da diretriz ATS/ERS 2019 (GRAHAM, et al., 2019), enquanto o teste de caminhada de 6 minutos seguiu a diretriz da ATS/ERS 2014 (HOLLAND, et al. 2014). A análise das imagens tomográficas e definição de padrão radiológico foi realizada por um radiologista torácico do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre, seguindo os critérios de classificação da ATS 2020, contemplando, portanto, os padrões de PH típica, PH compatível e PH indeterminada (RAGHU et al.,2020).

Variáveis de desfecho: A progressão da doença foi avaliada através do escore mMRC (V0, V1 e V2), comportamento longitudinal da CVF, VEF_1, e DLCO no total de 2 medições (V0 e V2), distância percorrida, dessaturação significativa de oxigênio e escala BORG no TC6min (V0 e V2), avaliação de progressão de imagem na TCAR de tórax, avaliada por radiologista torácico (V0 e V2) e baseado em critérios radiológicos para progressão de doença pulmonar intersticial fibrosante - evidências radiológicas de progressão (uma ou mais das seguintes): Nova opacidade em vidro fosco com bronquiectasias de tração; nova reticulação fina; aumento da extensão ou gravidade das bronquiectasias e bronquiolectasias de tração; aumento da extensão da alteração reticular ou alteração reticular mais grosseira; faveolamento novo ou aumentado; aumento da perda de volume lobar (RAGHU et al., 2022). Além disso, o desfecho também foi avaliado através da constatação de exacerbação de DPI, óbito e/ou transplante pulmonar. Atualmente, não há critério definido para exacerbação em PH, dessa maneira, foi utilizado de modo adaptado a definição de exacerbação para fibrose pulmonar idiopática (FPI), que consiste em deterioração respiratória aguda clinicamente significativa, caracterizada por evidência de nova anormalidade alveolar generalizada contemplando todos os seguintes critérios: Diagnóstico anterior ou simultâneo de PH; Piora aguda ou desenvolvimento de dispneia tipicamente com duração inferior a um mês; Tomografia computadorizada ou radiografia de tórax com nova opacidade em vidro fosco bilateral e/ou consolidação sobrepostos; Deterioração não totalmente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluido (RAGHU et al., 2022).

Análise estatística: A distribuição dos dados será avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas são apresentadas em média ± desvio padrão (DP) ou mediana e intervalos interquartílicos, a depender da normalidade dos dados. Variáveis categóricas serão apresentadas em valor absoluto e percentagem. Os dados contínuos serão comparados pelo teste T de Student ou Wilcoxon pareados, quando apropriado. Já dados categóricos serão comparados pelo teste de qui quadrado. O resultado será considerado estatisticamente significativo quando $P \leq 0,05$ (bicaudal). Todas análises estatísticas foram realizadas no programa IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics®, versão 21.0.

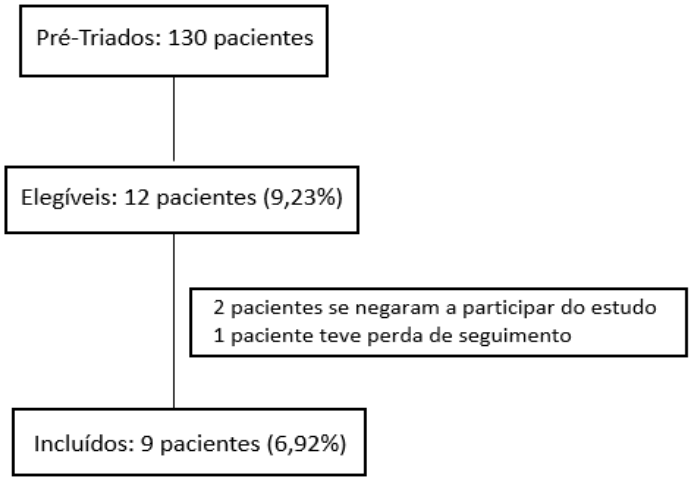
Cálculo do tamanho amostral: Como foram analisados todos os pacientes incluídos no centro do HCPA não foi realizado tamanho amostral. No estudo EVITA (multicêntrico) a amostra calculada foi de 130 pacientes, cujo recrutamento se completou em Novembro de 2024.

Questões éticas: A pesquisa (EVITA) foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição do Hospital de Clínicas de Porto Alegre 2023-0185 (CAEE: 50193421.6.2010.5327). Ademais, a realização desta análise parcial de dados do centro participante do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi devidamente autorizada pelo centro coordenador do Hospital do Coração (HCor).

4 RESULTADOS

Foram analisados 130 pacientes com PH possível ou provável na pré-triagem, sendo que 12 foram elegíveis ao EVITA, enquanto que 2 pacientes se negaram a participar do estudo e 1 paciente apresentou perda de seguimento, totalizando 9 pacientes incluídos (6,92%). A esquematização de pré-triagem está demonstrada na figura 1.

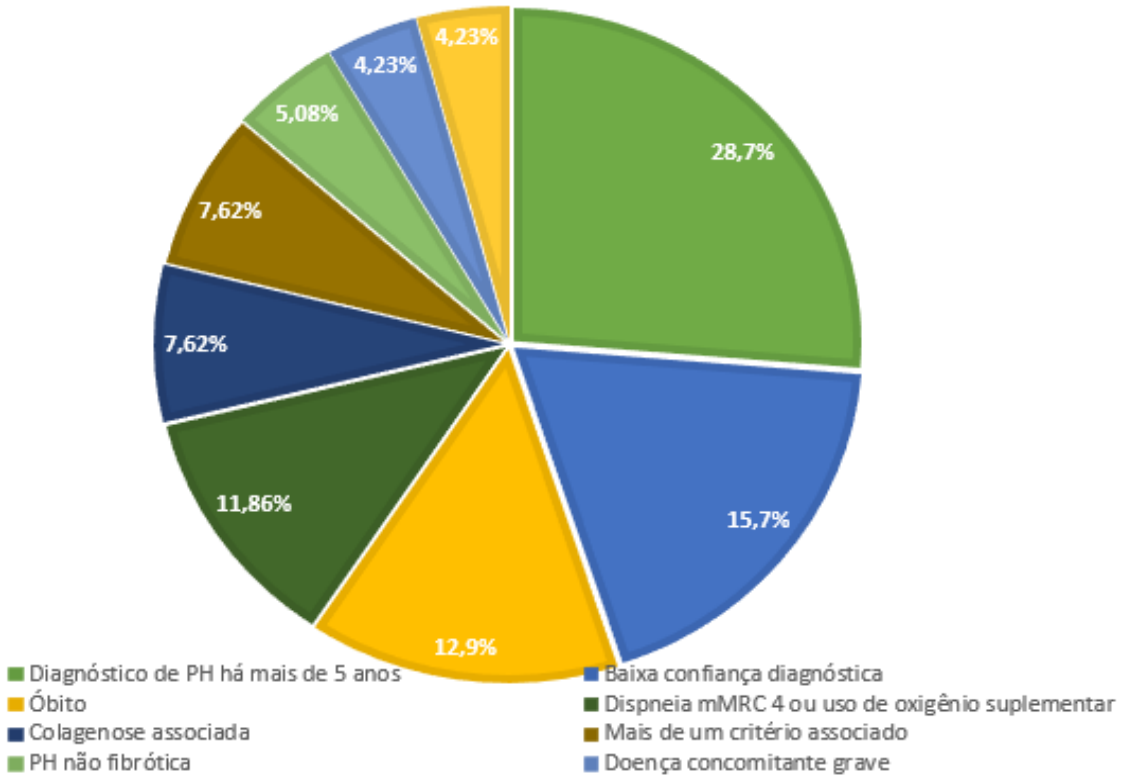
Figura 1: Esquematização dos pacientes pré-triados ao estudo EVITA no centro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



As principais causas de não elegibilidade dos pacientes pré-triados foram diagnóstico de PH há mais de 5 anos (26,27%), baixa confiança diagnóstica (18,64%), óbito (14,40%) e

dispneia mmrc 4 ou uso de oxigênio domiciliar (11,86%). A figura 2 mostra as razões da não elegibilidade dos 130 pacientes pré-triados.

Figura 2: Gráfico em setores das causas de não elegibilidade ao estudo EVITA no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



Legenda: PH = Pneumonite de Hipersensibilidade

Dos pacientes elegíveis e incluídos no estudo EVITA (6,92%), há predominância feminina (66,67%), com média de idade de 60,5 anos, tempo médio de doença de 3,3 anos, histórico de tabagismo presente em 55,5% dos pacientes e hipertensão arterial sistêmica como principal comorbidade associada (44,4%). Ademais, na entrada do estudo, apresentavam escore de dispneia mMRC médio de 1,55, média da CVF basal 1,96 e 56,6% do previsto, média do VEF_1 (basal 1,75 e 62% do previsto, média da DLCO basal 3,42 e 40,7% do previsto (apenas dois pacientes não conseguiram realizar a manobra devido à Capacidade Vital insuficiente), média da distância percorrida no teste de caminhada de 412,2m, sendo que todos os pacientes

tiveram dessaturação significativa na TC6min, com média da escala BORG para dispneia inicial de 0,22 e final de 2,55. As características basais dos pacientes incluídos estão resumidas na tabela 1.

Tabela 1: Características basais dos pacientes incluídos no EVITA no centro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (N = 9).

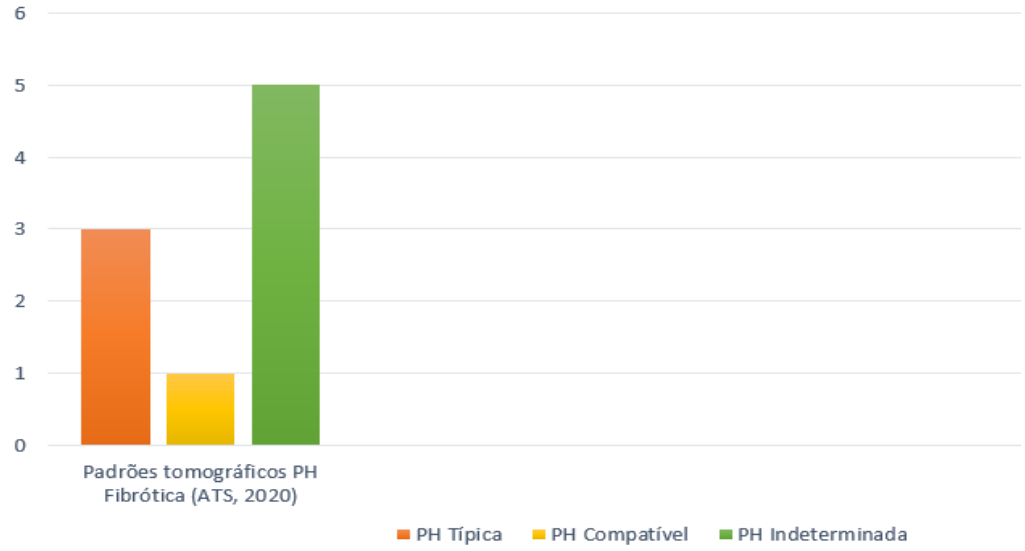
Variáveis	**Resultados***
Idade (anos)	60,5 (± 14,97)
Gênero	
-Feminino	6 (66,6%)
-Masculino	3 (33,3%)
Comorbidades	
-Hipertensão arterial sistêmica	4 (44,4%)
-Diabetes mellitus	2 (22,2%)
-Dislipidemia	2 (22,2%)
-Obesidade	1 (11,1%)
-Hipertensão Pulmonar	1 (11,1%)
-Doença do Refluxo Gastroesofágico	2 (22,2%)
-Síndrome de ansiedade/depressão	1 (11,1%)
-Outras	2 (2,22%)
Tempo de doença (anos)	3,3 (± 1,5)
Histórico de tabagismo	
-Presente	5 (55,5%)

-Ausente	4 (44,4%)
Escore dispneia mMRC	1,55 (± 0,72)
CVF (litros e % previsto)	1,96 (± 0,76) e 56,3% (±16,2)
VEF_1 (litros e %previsto)	1,75 (±0,70) e 62% (±16,6)
DLCO (mmol/min/kPa e % previsto)	3,82 (±0,82) e 40,7% (±9,0) (N = 7)
Distância percorrida na TC6min (metros)	412,2 (± 113,2)
Saturação de oxigênio no TC6min (%)	
-Inicial	93,3% (±2,8)
-Final	82,1% (±4,3)
Dessaturação significativa	9 (100%)
Escala BORG (dispneia)	
-Inicial	0,22 (±0,6)
-Final	2,55 (±1,8)

* Variáveis numéricas, média, desvio padrão e n% se variável categórica.
Legenda: CVF = Capacidade Vital Forçada; VEF_1 = Volume expiratório forçado no primeiro segundo; DLCO = Capacidade de difusão do monóxido de carbono; TC6min = Teste da caminhada de 6 minutos.

Radiologicamente, com base nos padrões tomográficos preconizados pela ATS 2020 para Pneumonite de Hipersensibilidade Fibrótica, 5 pacientes desta coorte apresentaram padrão tomográfico de PH indeterminada, 3 pacientes PH típica e apenas 1 paciente PH compatível. A esquematização gráfica da distribuição da classificação tomográfica na entrada ao estudo, está apresentado na figura 3.

Figura 3: Gráfico em colunas com a proporção do padrão radiológico da Tomografia computadorizada de alta resolução dos pacientes incluídos no EVITA, no momento da entrada no estudo, do centro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, conforme a classificação para PH Fibrótica da ATS, 2020.

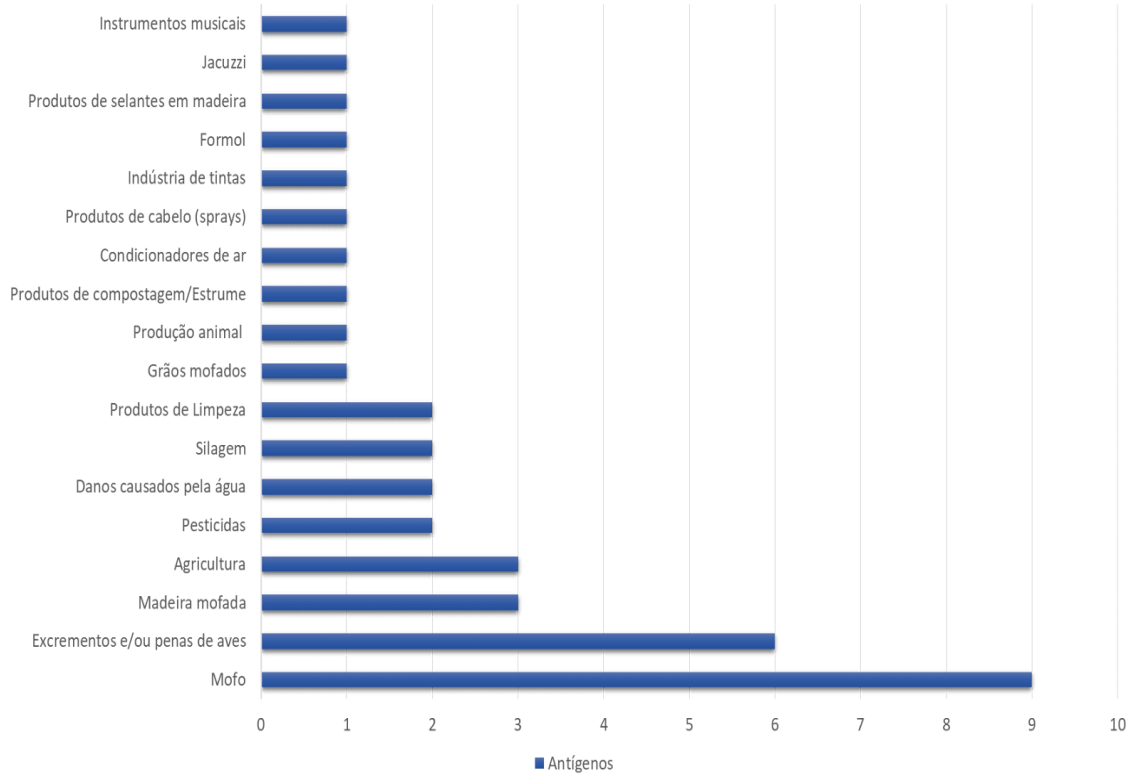


Legenda: PH = Pneumonite de Hipersensibilidade; ATS = American Thoracic Society

Quanto aos exames de lavado broncoalveolar e anatomopatológico (os quais não foram um critério obrigatório no estudo), dos 9 pacientes incluídos no HCPA, 4 pacientes tinham LBA realizados, sendo que 3 deles apresentaram porcentagem de linfócitos maior que 30% no citológico diferencial e imunofenotipagem e neutrófilos entre 12 e 6%, enquanto que 1 paciente apresentou porcentagem de linfócitos entre 20-30% e neutrófilos de 58%. Já dentre os exames de anatomopatológico, 3 pacientes tiveram a biópsia realizada, sendo que uma biópsia transbrônquica teve diagnóstico histopatológico de PH provável, uma biópsia por criossonda com diagnóstico de PH compatível e uma biópsia a céu aberto com resultado de PH típica PH.

Em relação à identificação de antígenos causadores, todos os pacientes deste centro incluídos no estudo EVITA tiveram antígenos potenciais identificados na entrada ao estudo e dentre as exposições, observou-se predominância de mofo (100%) e de aves (66%), sendo que a maioria dos pacientes tiveram mais de um antígeno reconhecido. A figura 4 mostra a proporção de antígenos constatados nesta coorte. Além disso, durante o seguimento de 6 meses, observou-se que apenas 4 pacientes tiveram afastamento da exposição, enquanto que 5 pacientes mantiveram a exposição inalatória ao(s) antígeno(s).

Figura 4: Gráfico em barras evidenciando os antígenos identificados e suas proporções nos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre incluídos no EVITA.



No que se refere ao tratamento prévio e/ou vigente desses pacientes incluídos neste centro, 2 pacientes fizeram uso prévio de corticoide sistêmico e imunossupressor, enquanto que 4 estavam em uso atual de corticoterapia via oral e 3 em uso de imunossupressores não esteroidais. Apenas um paciente encontrava-se em uso de anti-fibrótico (Pirfenidona) e um paciente estava ativo em lista de transplante pulmonar no momento da entrada ao estudo.

Os pacientes incluídos no estudo EVITA do HCPA foram seguidos por um período de 6 meses, com avaliação clínica, funcional e radiológica. No decorrer deste acompanhamento, 3 pacientes ainda não realizaram a espirometria com medida de CVF e VEF1, 4 pacientes não realizaram DLCO por acompanhamento ambulatorial de rotina e 3 pacientes ainda não realizaram TCAR de tórax até o momento desta análise. A tabela 2 mostra o seguimento desses pacientes no período de 6 meses, com as visitas basal (V0), visita de 30-45 dias (V1) e visita de 6 meses (V2).

Tabela 2: Análise comparativa clínica, funcional e radiológica dos pacientes incluídos no EVITA do HCPA nas visitas basal (V0), 30-45 dias (V1) e de 6 meses (V2).

Variáveis	Basal (V0)*	30-45 dias (V1)*	6 meses (V2)*	P

Dispneia escore mMRC	1,55 (± 0,72)	1,66 (±1,0)	2,0 (± 1,06)	0,080
CVF (litros)	1,96 (± 0,76)	-	1,74 (±0,78)[#]	0,345
CVF (%previsto)	56,3 (±16,2)	-	53,3 (±19,8)[#]	1,0
VEF_1 (litros)	1,75 (± 0,70)	-	1,67 (± 0,92)[#]	0,973
VEF_1 (%previsto)	62 (±16,6)	-	56,8% (±20,9)[#]	0,284
DLCO (mmol/min/kPa)	3,82 (±0,82)	-	3,21 (±1,48)[##]	0,752
DLCO (% previsto)	40,7 (±9,0)	-	39,6 (±15,5)[##]	0,767
Distância percorrida no TC6min (metros)	411,1 (± 113,4)	-	383,8 (±154,4)	0,238
Saturação de oxigênio na TC6min (%) -Inicial -Final	 93,3% (±2,86) 82,1% (±4,3)	 - -	 94,8% (±2,3) 80,6% (±4,4)	 0,055 0,214
Dessaturação significativa de oxigênio na TC6min	9 (100%)	-	9 (100%)	1,0
Escala BORG (dispneia) -Inicial -Final	 0,22 (±0,6) 2,55 (±1,8)	 - -	 0,44 (±1,3) 2,11 (±1,9)	 0,001 0,305
Progressão radiológica na TCAR	-	-	Nenhum[#]	1,0
Outros desfechos -Exacerbação -Morte -Transplante Pulmonar	 - - -	 Nenhum Nenhum Nenhum	 1 (11,1%) Nenhum Nenhum	 NA 1,0 1,0

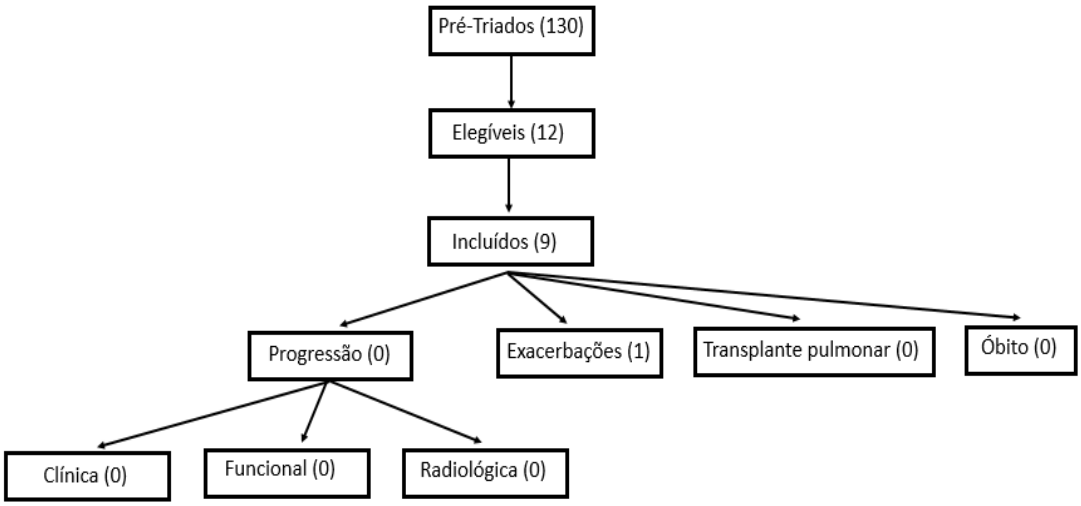
[#]N=6 [##]N=5 NA: não aplicável

* Variáveis numéricas, média, desvio padrão e n% se variável categórica.

Legenda: CVF = Capacidade Vital Forçada; VEF_1 = Volume expiratório forçado no primeiro segundo; TC6min = Teste da caminhada de 6 minutos; DLCO = Capacidade de difusão do monóxido de carbono; TCAR = Tomografia computadorizada de alta resolução; NS = não significativo.

A figura 5 esquematiza os resultados encontrados na análise desta coorte de pacientes incluídos no estudo EVITA no centro do HCPA, com as devidas progressões e desfechos encontrados.

Figura 5: Fluxograma de pacientes avaliados, pré-triados, incluídos no estudo e a proporção de progressão observada na coorte do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (valores se apresentam em números absolutos).



5 DISCUSSÃO

Nesta pré-triagem para o estudo EVITA no centro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a principal causa de exclusão foi o tempo de doença maior que 5 anos (26,27%), o que permite inferir que provavelmente na PH fibrótica existe um subgrupo de pacientes que mantém a doença mais estável ou lentamente progressiva, embora o subtipo fibrótico seja o de pior prognóstico e o de maior probabilidade de desfecho desfavorável, com progressão rápida da doença. É provável que esses pacientes excluídos pelo tempo de doença, não contemplem alguns outros fatores de risco (elucidados ou não) associados à progressão da doença e que por esta razão, tenham mantido tal estabilidade.

A segunda principal causa de não elegibilidade foi a baixa confiança diagnóstica (18,64%), o que reflete a dificuldade que ainda há no diagnóstico da PH. Apesar dos algoritmos atuais facilitarem o reconhecimento da doença, a multiplicidade de variáveis e combinações que usualmente são utilizadas para estabelecer o diagnóstico justificam a complexidade e a heterogeneidade deste processo.

Ademais, alguns aspectos ainda são bastante questionáveis na literatura e podem ser fatores de confusão no que tange ao diagnóstico da PH e que provavelmente pode ter influenciado nas exclusões dos pacientes desta coorte. Conforme Raghu et al (2020) o grau de exposição aos antígenos não é bem estabelecido, uma vez que os elementos específicos da exposição (por exemplo, concentração, duração, frequência da exposição, tamanho das partículas e solubilidade das partículas) e o curso clínico são frequentemente observadas, mas não são bem delineados (RAGHU et. al., 2020).

Além disso, a linfocitose no lavado broncoalveolar para avaliação de doença pulmonar intersticial, especialmente no caso da PH fibrótica, também é uma condição que carece de estudos mais robustos. A metanálise publicada por Patolia et. al. (2020), que objetivou caracterizar a linfocitose no LBA na PH não estabelece de modo preciso o limiar de corte de linfócitos para a distinção de PH de outras DPIs, o que designa uma baixa sensibilidade e especificidade ao uso da ferramenta. Além do mais, o estudo foi baseado apenas em séries de casos, sem ensaios clínicos randomizados e apresenta inúmeros vieses (PATOLIA et al., 2020).

Em relação aos pacientes incluídos no EVITA neste centro, verifica-se que a média de idade é correspondente aos dados da literatura referente ao que é retratado na população em geral e que a prevalência quanto ao gênero é maior em mulheres. Conforme descrito, a PH afeta principalmente pacientes com idade média de 50 a 60 anos, com prevalência semelhante em gênero, contudo, com algumas populações como a do Reino Unido descrevendo preponderância de até 4 vezes mais em mulheres (CALARAS et. al., 2024).

Quanto à exposição a antígenos na PH, segundo dados da literatura, aproximadamente 30% das exposições são atribuídas a pássaros e produtos derivados (excrementos e penas), enquanto que a agricultura representa a segunda causa mais comum de antígeno incitante, seja através de contato com silagem, fertilizantes orgânicos, vegetais em decomposição, entre outros (CALARAS et al., 2024). Além disso, uma coorte multicêntrica no Brasil com 1.406 pacientes com DPIs, identificou 327 pacientes com PH e constatou que a principal exposição inalatória dos pacientes foi aves (aproximadamente 80%) e em segundo lugar o mofo (aproximadamente 50%) (MATIAS et al., 2024). Na coorte de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, observa-se que a proporção de exposição foi semelhante à distribuição verificada nas populações estudadas, especialmente no tange à realidade brasileira, tendo primordialmente a exposição a mofo e aves como principais antígenos detectados em ambos os estudos.

Em relação a tabela 2, que avalia comparativamente os parâmetros clínicos, funcionais, radiológicos e de outros desfechos no seguimento de 6 meses dessa coorte, é possível constatar que não houve evidência de piora em parâmetros como CVF, VEF_1, DLCO, distância percorrida no TC6min, dessaturação de oxigênio ao final no TC6min, escala BORG para dispneia ao final do TC6min. O único dado com mudança significativa foi na dispneia por escala de BORG basal no teste de caminhada. Relativamente a sintomas clínicos, houve uma tendência de piora na escala de MMRC em 6 meses. Além disso, também não foi observado progressão radiológica em nenhum paciente.

Ademais, pôde-se observar que dentre outros desfechos analisados no estudo, um paciente apresentou episódio de exacerbação e não houveram desfechos de óbito ou transplante pulmonar neste período avaliado.

Uma coorte retrospectiva portuguesa de centro único avaliou 63 pacientes com PH fibrótica e constatou que 33,3% (21 pacientes) tiveram progressão da doença com critérios para fibrose pulmonar progressiva, sendo que 66,7% tiveram um declínio relativo de maior ou igual a 10% da capacidade vital forçada (CVF), 5% um declínio relativo de 5 - 9% da CVF, com piora dos sintomas ou aumento da fibrose na TCAR e 23,8% tiveram piora dos sintomas respiratórios com progressão radiológica (SEIXAS et al., 2022).

Quanto à evolução da PH, sabe-se que há uma heterogeneidade importante, especialmente na PH fibrótica, com alguns pacientes mantendo a doença estável ao longo dos anos, enquanto outros progridem rapidamente, com piora clínica, perda de CVF e DLCO, progressão radiológica, exacerbações e, inevitavelmente, evoluem de modo mais acelerado para o óbito. Conforme demonstra Hamblin et. al. (2022) alguns fatores de risco já estão bem determinados e podem influenciar na progressão da doença. Os pacientes incluídos nesta coorte

apresentaram de modo mais relevante fatores de risco associados à idade avançada (média de 60,5 anos), tabagismo (55,5%), não remoção de antígenos (55,5%) e baixa CVF basal (média 1,96 +- 0,76).

Ademais, a avaliação evolutiva de progressão dos pacientes desta coorte pode ser observada em alguns quesitos, apesar de não haver significância estatística na maioria deles, contudo, provavelmente foi limitada em decorrência do tamanho reduzido da amostra e do tempo curto de seguimento desses pacientes, que pode ter sido insuficiente para demonstrar progressões significativas na maioria dos domínios (clínico, funcional e radiológico), bem como de desfechos definitivos, como óbito, transplante pulmonar e exacerbações da doença.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que a estratégia de pré-triagem auxilia na inclusão de pacientes num estudo clínico cujos critérios de inclusão e exclusão são restritos e muito específicos em relação aos pacientes portadores de pneumonite de hipersensibilidade diagnosticados na prática clínica.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho de conclusão de residência é composto por dados parciais e preliminares dos pacientes incluídos em um dos centros participantes (HCPA) do estudo EVITA, que é multicêntrico.

Através desta pré-triagem observa-se a dificuldade que existe atualmente de incluir pacientes em estudos clínicos, haja vista os critérios necessários a serem seguidos a fim de evitar vieses na interpretação dos estudos e manter a qualidade adequada. Presume-se assim que pacientes incluídos em estudos clínicos muitas vezes são diferentes daqueles atendidos na prática clínica, cuja população é bastante heterogênea.

Nesta pré-triagem, a principal causa de não elegibilidade foi o tempo de doença há mais de 5 anos, permitindo a inferência que possa haver um subgrupo de pacientes com doença mais estável ou lentamente progressiva. Já a segunda causa foi a baixa confiança diagnóstica, o que retrata ainda a complexidade existente no diagnóstico da doença, apesar das estratégias utilizadas, provavelmente em decorrência da multiplicidade de combinações envolvidas, através da identificação de antígenos, imagens tomográficas, linfocitose no lavado broncoalveolar e anatomopatológico.

Nesta coorte do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, observa-se que apesar de os pacientes não apresentarem clinicamente sintomas expressivos (médias baixas na escala dispneia mmrc e BORG), as mensurações objetivas de função pulmonar, como CVF, VEF1, DLCO e dessaturação no TC6min denotam um comprometimento funcional importante basal desses pacientes que pode, provavelmente, estar envolvido com prognóstico da doença. Não se detectou diferença estatística entre a maioria das variáveis, possivelmente relacionado ao tamanho amostral e também ao período curto de acompanhamento (6 meses).

Quanto aos antígenos identificadas, todos apresentaram histórico de exposição a mofo e a aves, demonstrando a relação existente entre a prevalência da exposição a antígenos e as características demográficas e ambientais, condizente com a realidade brasileira evidenciada em outras coortes e com as circunstâncias de umidade e atividade econômica local.

A pneumonite de hipersensibilidade é uma doença versátil, com comportamento variável e fatores relacionados ainda não completamente esclarecidos. Nos aspectos referentes à progressão da doença nos pacientes incluídos neste coorte não houve evidência significativa de progressão em aspectos clínicos, funcionais, radiológicos e sobre outros desfechos como exacerbação, transplante pulmonar ou óbito. Apesar disso, os pacientes desta coorte apresentam alguns fatores de risco importantes, que conferem maior chance de progressão, dentre eles o histórico de tabagismo predominante, a ausência de afastamento de antígenos causadores e os baixos valores basais de CVF e DLCO.

É relevante considerar que os resultados relativos à progressão apresentam limitações, tendo em vista o tamanho pequeno desta amostra, assim como o curto tempo de seguimento desses pacientes, o que pode não refletir com exatidão a progressão da doença neste grupo de pacientes durante o tempo avaliado e, provavelmente, ter subestimado a taxa de progressão para o respectivo período de análise.

REFERÊNCIAS

ALBERTI, M. L. et al. Comparative survival analysis between idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology*, v. 26, n. 1, p. 3-9, jan.-fev. 2020. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.08.007. Epub 2019 nov. 14. PMID: 31735689. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31735689/. Acesso em: 04 jan.2025.

ANDO, A. et al. Hypersensitivity pneumonitis caused by a home ultrasonic humidifier contaminated with *Candida guilliermondii*. *Internal Medicine*, v. 56, n. 22, p. 3109-3112, 15 nov. 2017. DOI: 10.2169/internalmedicine.9055-17. Epub 2017 set. 25. PMID: 28943587; PMCID: PMC5725870. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5725870/. Acesso em: 04 jan.2025.

CALARAS, D. et al. *Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges of a Complex Disease*. Canadian Respiratory Journal, v. 32, n. 1, p. 10-20, jan.2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38283656/. Acesso em: 08 jan.2025.

CHIBA, S. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: correlation between histopathologic and clinical findings. *Chest*, v. 149, n. 6, p. 1473-1481, jun. 2016. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.030. Epub 2016 jan. 18. PMID: 26836921.
Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26836921/. Acesso em: 04 jan.2025.

CHURG, Andrew. *Hypersensitivity pneumonitis: new concepts and classifications*. Modern Pathology, v. 35, p. 15-27, Suppl. 1, jan.2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34531525/. Acesso em: 05 jan.2025.

CREAMER, Andrew W.; BARRAT, Shaney L. Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Review*, v. 29, n. 156, p. 15-20, mai. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414744/. Acesso em: 07 jan.2025.

FERNÁNDEZ P. E. R. et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, v. 144, n. 5, p. 1644-

1651, nov. 2013. DOI: 10.1378/chest.12-2685. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23828161. Acesso em: 12 jan.2025.

FINK, J. N. et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 171, n. 7, p. 792-798, 1 abr. 2005. DOI: 10.1164/rccm.200409-1205WS. Epub 2005 jan. 18. PMID: 15657460. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15657460/. Acesso em: 14 jan.2025.

FLAHERTY, K. R. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 18, p. 1718-1727, 29 set. 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681. Acesso em: 04 jan.2025.

GRAHAM, B. L. et al. Standardization of spirometry 2019 update: an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 200, n. 8, p. e70-e88, out. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613151/. Acesso em: 02 jan.2025.

HAMBLIN, M. et al. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Review*, v. 31, n. 163, 2022. Disponível em: https://publications.ersnet.org/content/errev/31/163/210169. Acesso em: 06 jan.2025.

HISAUCHI-KOJIMA, K. et al. Purification of the antigenic components of pigeon dropping extract, the responsible agent for cellular immunity in pigeon breeder's disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 103, n. 6, p. 1158-1165, jun. 1999. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70193-4. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10359900. Acesso em: 02 de janeiro de 2025.

HOLLAND, Anne E. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. European Respiratory Journal 2014 44(6): 1428-1446. Acesso em: 28 de janeiro de 2023. Disponível em: https://publications.ersnet.org/content/erj/44/6/1428.

JACOB, J. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: identification of key prognostic determinants using automated CT analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, v. 17, n. 1, p. 81, 4 maio 2017. DOI: 10.1186/s12890-017-0418-2. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472939. Acesso em: 03 jan.2025.

KOKKARINEN, J. I. et al. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *American Review of Respiratory Disease*, v. 145, n. 1, p. 3-5, jan. 1992. DOI: 10.1164/ajrccm/145.1.3. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1731594. Acesso em: 04 jan.2025.

MATIAS, S. et al. Incidência relativa de doenças pulmonares intersticiais no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 50, n. 1, 2024. Disponível em: https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3938/en-US/incidencia-relativa-de-doencas-pulmonares-intersticiais-no-brasil. Acesso em: 08 jan.2025.

NOGUEIRA, R. et al. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. *Pulmonology*, v. 25, n. 2, p. 97-108, mar.-abr. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126802/. Acesso em: 06 jan.2025.

PATOLIA, S. et al. Bronchoalveolar lavage lymphocytes in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis among patients with interstitial lung disease. *American Thoracic Society*, v. 17, n. 11, p. 1455-1467, nov. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757946/. Acesso em: 03 jan.2025.

PARDO, A. et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 161, n. 5, p. 1698-1704, 2000. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10806177/. Acesso em: 06 jan.2025.

RAGHU, G. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 202, p. e36-e69, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706311/. Acesso em: 02 jan.2025.

RAGHU, G. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 205, n. 9, p. e18-e47, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486072/. Acesso em: 02 jan.2025.

RYERSON, C. J. et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest*, v. 145, n. 4, p. 723-728, abr. 2014. DOI: 10.1378/chest.13-1474. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24114524. Acesso em: 03 jan.2025.

SALISBURY, M. L. et al. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: where we stand and where we need to go. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 196, n. 6, p. 690-699, 15 set. 2017. DOI: 10.1164/rccm.201608-1675PP. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002680. Acesso em: 10 jan.2025.

SEIXAS, E. et al. Criteria for progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis in a Portuguese patient cohort. *African Thoracic Critical Care Medicine*, v. 28, n. 4, dez. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36817315/. Acesso em: 08 jan.2025.

SILVEIRA, K. et al. Tradução e adaptação cultural do King's Brief Interstitial Lung Disease health status questionnaire. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 45, n. 5, e20180194, 2019. Disponível em: https://jornaldepneumologia.com.br/attachment/3045/en-US. Acesso em: 03 jan.2025.

VASAKOVA M. et al. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts of pathogenesis and potencial targets for treatment. Am J Respir Crit Care Med. 1;200(3):301-308. Aug/2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150272/. Acesso em: 04 jan.2025.

WANG, P. et al. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, v. 152, n. 3, p. 502-509, set. 2017. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.011. Epub 2017 fev. 20. PMID: 28223152. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223152/. Acesso em: 04 jan.2025.

ANEXO 1 - TABELA PARA AVALIAÇÃO DE EXPOSIÇÃO A ANTÍGENOS NA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE

Parte A. Esta tabela lista algumas exposições ambientais que pode levar a doenças pulmonares em algumas pessoas. Pense em lugares que você costuma passar o tempo e marque as caixas abaixo se você tiver sido exposto a eles regularmente. Os lugares em que você deve pensar são sua casa, seu local de trabalho e quaisquer outros lugares em que você passa regularmente o tempo (como seu carro ou porão).

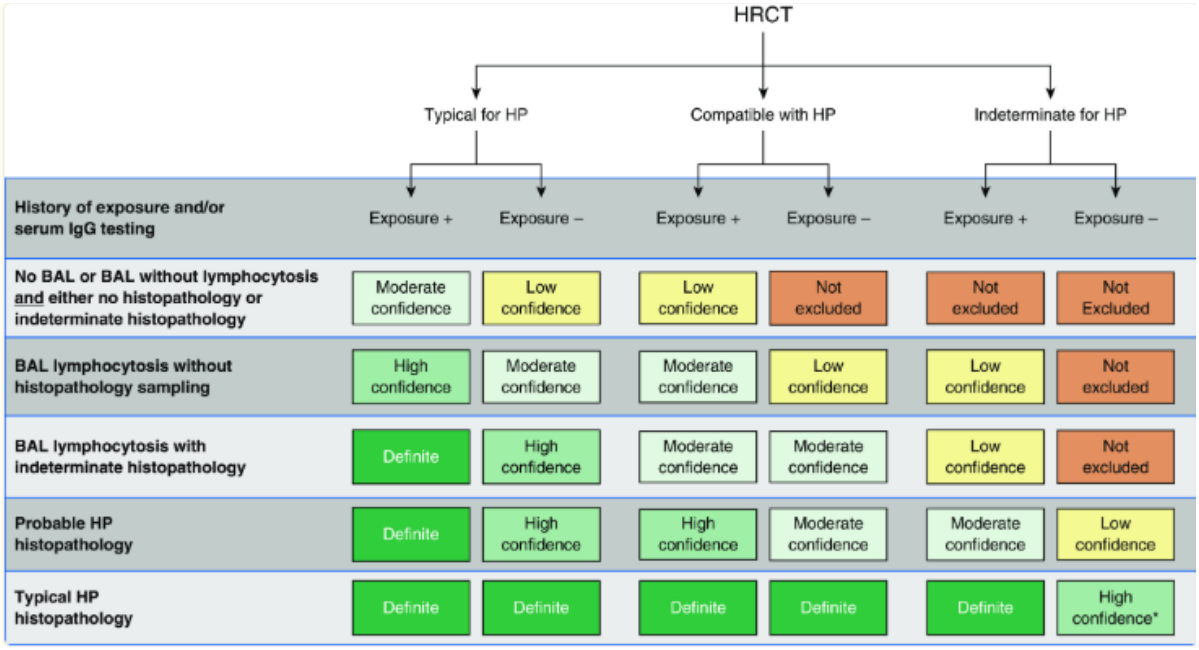
- ❑ Mofo ou bolor visível ou significativo
- ❑ Cheiros a mofo
- ❑ Danos causados pela água, umidade ou vazamentos (carpete úmido, encanamento com vazamento)
- ❑ Umidificadores / condicionadores de ar com reservatório de água / resfriadores de pântano
- ❑ Banheiras de hidromassagem / piscinas / spas
- ❑ Produtos de plumas ou penas (travesseiros de plumas, móveis)
- ❑ Vapores significantes ou gases ou fumaça
- ❑ Instrumentos de sopro (ex.: saxofone, gaita de foles)
- ❑ Pássaros (pets, passatempo, outros) /excrementos/penas
- ❑ Agricultura / feno / silagem
- ❑ Composto / cobertura morta ou matéria orgânica semelhante
- ❑ Isocianatos (pulverização de tinta, poliuretano, espuma, vampiros)
- ❑ Fluidos de usinagem (refrigerantes, lubrificantes, operação da máquina)
- ❑ Produção de vegetais (cultivo de cogumelos, seleção de cebola)
- ❑ Fabricação de alimentos (salames, queijo)
- ❑ Corte de madeira / pó de madeira / madeira de molde (cortiça, carvalho, outro)

Você foi exposto a alguma coisa que acha ser importante?

Parte B: Para cada exposição que você indicou na Parte A, preencha os seguintes detalhes:

Exposição			
Data de início da exposição (mês / ano)	_____/_____	_____/_____	_____/_____
Data de início dos sintomas (mês / ano)	_____/_____	_____/_____	_____/_____
Os sintomas melhoram quando se evita essa exposição?	£ < 1 mês £ 1-3 meses £ 3-6 meses £ 6-12 meses £ 1-5 anos £ > 5 anos	£ < 1 mês £ 1-3 meses £ 3-6 meses £ 6-12 meses £ 1-5 anos £ > 5 anos	£ < 1 mês £ 1-3 meses £ 3-6 meses £ 6-12 meses £ 1-5 anos £ > 5 anos
Há quanto tempo você foi / esteve exposto?			

ANEXO 2 - DIAGNÓSTICO DE PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE COM BASE NA INCORPORAÇÃO DE IMAGEM, AVALIAÇÃO DE EXPOSIÇÃO, LBA COM/SEM LINFOCITOSE E ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS. NÍVEL DE CONFIANÇA MODERADO OU SUPERIOR SÃO ACEITOS COMO DIAGNÓSTICO DE PH PARA FINS DESTE ESTUDO



Legenda: PH = Pneumonite por hipersensibilidade; TCAR= Tomografia computadorizada de alta resolução; LBA = Lavado broncoalveolar. Figura adaptada de Raghu G et al, AJRCCM, 2020.