

Olívia Meira Dias

**Avaliação do acometimento de pequenas vias aéreas em pacientes com
pneumonite de hipersensibilidade crônica e sua repercussão na limitação
ao exercício**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. André Luis Pereira de
Albuquerque

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dias, Olívia Meira

Avaliação do acometimento de pequenas vias aéreas em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica e sua repercussão na limitação ao exercício / Olívia Meira Dias. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pneumologia.

Orientador: André Luis Pereira de Albuquerque.

Descritores: 1.Alveolite alérgica extrínseca
2.Doenças pulmonares intersticiais 3.Testes de função respiratória 4.Tomografia computadorizada por raios X 5.Oscilometria 6.Teste de esforço

USP/FM/DBD-152/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

A meus pais, Acácio e Carmenia,
e meus irmãos, Marília e Felipe,
por acreditarem nesse sonho.

AGRADECIMENTOS

Após três anos (na verdade, sete, desde as ideias iniciais deste projeto), chega ao final um ciclo importante da minha vida, com a defesa da tese de Doutorado. Foi um período de profunda aprendizagem, não só a nível científico, mas sobretudo, pessoal. Esse sonho não foi construído sozinho, e neste espaço, desejo agradecer às pessoas que me sustentaram e ajudaram ao longo destes anos.

À minha família, em especial a meus pais Acácio e Carmenia, cujas histórias de vida me inspiraram a lutar para alcançar meus sonhos e ter a resiliência e perseverança como lemas de vida. A meus irmãos Marília e Felipe, pela parceria e pelos momentos divertidos e descontraídos. A meus tios e avós, em especial minha avó Carlota, matriarca da família, e meu avô Agostinho, ausências sempre sentidas. Saudades.

Ao meu orientador, André Luis Pereira de Albuquerque, pela ideia inicial do projeto, pelo apoio e incentivo sobretudo nos momentos de “angústia”, pela abertura de tantas oportunidades, pelo aprendizado e direcionamento contínuo em todas as suas fases, fatores fundamentais para a concretização desse trabalho.

Ao meu co-orientador, Prof. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, minha inspiração pela escolha da especialidade da Pneumologia desde a época da Residência de Clínica Médica.

Aos amigos Bruno Guedes Baldi e André Nathan, amizade iniciada nos corredores do Incor, mas que se estendeu muito além deste hospital. Mais do que companheiros de uma jornada, são amigos para a vida.

À *European Respiratory Society*, entidade responsável pela concessão da bolsa de estudos *Short-Term Research Fellowship* em 2016, que me permitiu a construção de um projeto com participação internacional. Tive a oportunidade de conhecer outras maneiras de pensar e fazer ciência, e tenho a convicção de que o conhecimento será cada vez mais gerado em ambientes de colaboração.

Ao Prof. Andrea Aliverti, meu “orientador italiano”, mais do que um pesquisador e um entusiasta pelo conhecimento, um ser humano incrível, dono de uma simplicidade e simpatia ímpares. Mesmo sem familiaridade no campo de doenças intersticiais pulmonares, se dispôs a mergulhar nessa subárea da Pneumologia, assim como eu aprendi tanto com ele sobre bioengenharia no Politecnico di Milano. Sua curiosidade e paixão pela ciência me inspiraram a não desistir das minhas ideias e do meu projeto. Obrigada por acreditar desde o início que era possível transformar o que os olhos veem (as nuances de vidro fosco, aprisionamento aéreo, e fibrose na tomografia computadorizada) em algo mensurável (números!), e por me acolher em três meses inesquecíveis em Milão. *Grazie per tutto, Andrea!*

A toda a “*famiglia*” do Laboratório de Eletrônica, Informação e Bioengenharia do Politecnico di Milano, representados por Caterina Salito, Antonio Sarmiento, Dario Bovio, Ilaria Milesi, Antonella Lo Mauro, Raffaele Dellacà, Pasquale Pompilio e Alessandro Gobbi. Grandes amizades, muitos cafés *Lavazza* e paninis, e momentos de descontração nos intervalos dos trabalhos, em três meses incríveis. Em especial, um agradecimento à Francesca Pennati, cuja colaboração foi imprescindível na análise tomográfica quantitativa dos pacientes envolvidos neste projeto. Obrigada pela paciência com os códigos de programação do Matlab, pela ajuda estatística, pelo auxílio na realização de gráficos, enfim, por ter me tornado uma “bioengheira” em curtíssimo espaço de tempo. Mais do que isso, obrigada por sempre me encorajar (“*non abbatermi mai!*”). *Grazie per la tua amicizia, Fran!*

Ao grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais da Disciplina de Pneumologia do Instituto do Coração, representados pelo Prof. Dr. Ronaldo Adib Kairalla, Alexandre Kawassaki, Carolina Freitas, Mariana Sponholz, Fábio Arimura, Martina Oliveira, Felipe Marques, Ricardo Bandeira, Alexandre Amaral, entre outros, componentes de uma grande equipe que se formou e se renova continuamente todos os anos.

Aos companheiros de residência na Pneumologia da Universidade de São Paulo (turma 2009-2011): Felipe Vieira, Fernando Bin, Renata Baldow, Daniel

Antunes, Carolina Nappi, Fausto Morabito e David Cavalcante, que tornaram o período da residência muito mais divertido.

Aos amigos que a Medicina me deu: Dr. Egberto Ribeiro Turato (meu primeiro orientador da iniciação científica), às amigas da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas (Elisabetta Sachsida Colombo, Jéssica Ramos, Camila Martins, Fabíola Ferri, Mariana Ribeiro, Fátima D'Ottaviano), aos amigos da residência de Clínica Médica, em especial a Alexandre Hirayama, Renata D'Alpino, Miguel Merino e Thaís Cotrim. Aos amigos Cardiologistas do Incor, Alexandre de Matos Soeiro, Tatiana Torres Leal e Natalia Olivetti. Sou uma médica e um ser humano melhor por ter convivido e ter aprendido tanto com vocês.

Às amigadas queridas de uma vida, Bruna Bergemann, Andressa Tedesco, Alinne Betania, Telma Antunes, Priscila Resnik, Daniela Akashi, Patrícia Salles Cunha, Adriana Pestana, Talita Sancho, Daniel Luz. Obrigada por apoiarem este grande sonho que é o Doutorado.

Ao grupo de função pulmonar e musculatura respiratória, especialmente à Fabiane Polisel, Edilaine de Moraes, João Marcos, Jeferson Ferreira e Letícia Zumpano, que foram fundamentais na execução deste trabalho.

A todos os pacientes que contribuíram na realização deste estudo e que tem nos ajudado constantemente na busca de um melhor entendimento da pneumonite de hipersensibilidade crônica.

A toda a Disciplina de Pneumologia do Instituto do Coração, pelo apoio incondicional na execução desse projeto e pela convivência destes últimos anos.

“Ancora imparo.”

“I am still learning.”

(Michelangelo, aos 87 anos)

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de siglas	
Lista de abreviaturas e símbolos	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	1
1.1. Histologia na PH crônica	4
1.2. Tomografia computadorizada de tórax na PH crônica	5
1.3. Provas funcionais na PH crônica	8
1.4. Limitação ao esforço em pacientes com PH crônica	10
2. Hipótese do estudo	14
3. Objetivos.....	16
3.1. Objetivos primários	17
3.2. Objetivos secundários	17
4. Métodos	19
4.1. Seleção de pacientes	20
4.2. Desenho do estudo	22
4.3. Variáveis clínicas	23
4.4. Espirometria forçada e lenta	25
4.5. Pletismografia de corpo inteiro	25
4.6. Capacidade de difusão de monóxido de carbono (DL _{CO})	26
4.7. Teste de exercício cardiorrespiratório máximo incremental, através de cicloergômetro	26
4.8. Técnica de oscilometria forçada	29
4.9. Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução com cortes em expiração	31
4.9.1. Análise das imagens	32
4.9.2. Densidades pulmonares em pacientes com PH crônica e controles saudáveis	34

4.9.3. Quantificação de achados radiológicos específicos	35
4.9.4. Avaliação da atenuação em mosaico	37
4.10. Análise estatística	40
5. Resultados.....	41
5.1. Casuística e características gerais	42
5.2. Prova de função pulmonar	45
5.3. Qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36)	47
5.4. Teste de exercício cardiopulmonar incremental e avaliação de hiperinsuflação dinâmica	47
5.4.1. Avaliação do teste entre pacientes com PH crônica e indivíduos saudáveis	48
5.4.2. Avaliação do teste entre pacientes com PH crônica com capacidade de exercício normal e baixa	51
5.5. Análise da tomografia computadorizada de tórax	58
5.5.1. Densidade pulmonar em pacientes com PH crônica e indivíduos saudáveis	58
5.5.2. Quantificação de achados radiológicos específicos	61
5.5.3. Correlação entre quantificação tomográfica e provas funcionais pulmonares	63
5.5.4. Análise das áreas de baixa atenuação	64
5.6. Análise da oscilometria forçada	67
6. Discussão	70
6.1. Avaliação funcional ao esforço	71
6.2. Avaliação tomográfica	74
6.3. Avaliação da oscilometria forçada	80
6.4. Limitações do estudo	82
7. Conclusões	84
8. Referências	87
9. Anexos	101

LISTA DE SIGLAS

%VVM: reserva ventilatória

AA: aprisionamento aéreo

ANOVA: análise de variância

ATS: *American Thoracic Society*

AUC: área sob a curva

AX: área de reactância

CAPPesq: Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CI: capacidade inspiratória

$\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico

CFPE: combinação de fibrose pulmonar e enfisema

CPT: capacidade pulmonar total

CRF: capacidade residual funcional

CVF: capacidade vital forçada

CVL: capacidade vital lenta

DIP: doença intersticial pulmonar

DL_{CO} : difusão do monóxido de carbono

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo

DVR: distúrbio ventilatório restritivo

ECG: eletrocardiograma

ERS: *European Respiratory Society*

f: frequência respiratória

F: fibrose

FC: frequência cardíaca

FOT: técnica de oscilometria forçada

FPI: fibrose pulmonar idiopática

Fres: frequência de ressonância

FW: *free wheel* (roda livre)

HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HD: hiperinsuflação dinâmica

H&E: hematoxilina-eosina

HP: hipertensão pulmonar

IC: intervalo de confiança

IMC: índice de massa corporal

iOS: oscilometria de impulso

IQ: interquartil

LBA: lavado broncoalveolar

LIN: limite inferior da normalidade

$\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio

$\dot{V}O_2/FC$: pulso de oxigênio

MIPAV: *Medical Image Processing, Analysis and Visualization*

N: normal

NYHA: *New York Heart Association*

PA: pressão arterial

PET_{CO2}: pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração

PFP: prova de função pulmonar

PH: pneumonite de hipersensibilidade

PINE: pneumonite intersticial não específica

PIU: pneumonite intersticial usual

PVA: pequenas vias aéreas

R20: resistência a 20 Hz

R5: resistência a 5 Hz

RER: quociente respiratório

ROC: *receiver operating characteristic*

ROI: região de interesse

Rrs: resistência de vias aéreas

SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SF-36: *short-form health survey* – 36

SpO₂: saturação periférica de oxigênio

TC: tomografia computadorizada

TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução

TECP: teste de exercício cardiopulmonar

UH: Unidades *Hounsfield*

V_D: espaço morto

V_E: ventilação-minuto

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

VF: vidro fosco

VGT: volume de gás torácico

VR: volume residual

VRE: volume de reserva expiratório

VRI: volume de reserva inspiratório

V_T: volume corrente

VVM: ventilação voluntária máxima

X5: reactância a 5 Hz

Zrs: impedância respiratória

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

cmH₂O/L/s: centrímetros de água por litro por segundo

Hz: Hertz

kg/m²: quilo por metro quadrado

L: litros

L/min: litros por minuto

m: metros

mcg: microgramas

min: minutos

mL: mililitros

mL/bat/min: mililitros por batimento por minuto

mL/kg/min: mililitros por quilo por minuto

mL/min: mililitros por minuto

mL/min/mmHg: mililitros por minuto por milímetro de mercúrio

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercúrio

n: número

rpm: rotações por minuto

s: segundos

W: watts

%: porcentagem

α: alfa

β: beta

vs.: versus

>: maior

$<$: menor

\geq : maior ou igual

\leq : menor ou igual

\pm : mais ou menos

Δ : variação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de cortes histológicos em pacientes com diagnóstico de PH crônica.

Figura 2: Sinal do "*headcheese*" na pneumonite de hipersensibilidade crônica. Opacidades em vidro fosco (áreas com atenuação aumentada) estão justapostas a áreas menos acometidas do parênquima pulmonar (áreas com atenuação diminuída). Este padrão reflete regiões com diferentes atenuações, resultando em uma aparência heterogênea do parênquima pulmonar.

Figura 3: Teste de exercício cardiorrespiratório máximo incremental através de cicloergômetro.

Figura 4: Técnica de oscilometria forçada.

Figura 5: Ilustração das imagens tomográficas de um paciente obtidas em inspiração e expiração (à esquerda) e após a segmentação automática (à direita) com a separação do parênquima pulmonar das estruturas de partes moles adjacentes.

Figura 6: Distribuição de histogramas da TC de tórax de acordo com os valores de atenuação.

Figura 7: Divisão pulmonar em regiões (sentido ventro-dorsal e apico-caudal).

Figura 8: Representação em histogramas dos valores das regiões de interesse referentes a parênquima pulmonar normal (azul claro), vidro fosco (laranja) e fibrose (amarelo) para determinar a o intervalo de classificação tomográfica na inspiração e expiração.

Figura 9: Definição das regiões de interesse para classificação de pulmão normal, vidro fosco e reticulado / fibrose.

Figura 10: Exemplos da classificação da extensão de lóbulos pulmonares secundários com diminuição da atenuação e vascularização nos cortes em inspiração, e uma proposta de classificação para presença ou ausência de atenuação em mosaico.

Figura 11: Protocolo de recrutamento do estudo.

Figura 12: Ventilação minuto (V_E), volume corrente (V_T) e escores de dispneia (Borg) pareados por carga de trabalho (watts) durante teste incremental em cicloergômetro em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica comparado com controles normais pareados pela idade.

Figura 13: Ventilação minuto (V_E), volume corrente (V_T) e escala de dispneia de Borg pareados pela carga de trabalho (watts) durante o teste incremental em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica com VO_2 normal e baixo em comparação a controles saudáveis pareados pela idade.

Figura 14: Variação da capacidade inspiratória (em percentual – 14A; e em litros – 14B) em relação a carga no pico do esforço comparado com níveis basais em pacientes com PH crônica.

Figura 15: Curva ROC para capacidade vital forçada (% do predito), capacidade pulmonar total (% do predito) e DL_{CO} em % do predito como fatores preditivos para capacidade de exercício reduzida em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica.

Figura 16: Frequência de distribuição dos histogramas sobre o volume de densidade pulmonar em pacientes com PH crônica e controles saudáveis em cortes tomográficos obtidos em expiração e inspiração

Figura 17: Análise dos terços pulmonares em direção apico-caudal e ventro-dorsal em pacientes com PH crônica e controles saudáveis.

Figura 18: Percentual de comprometimento pulmonar em controles saudáveis (cinza escuro) e pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica (cinza claro) tanto em cortes em inspiração (A) quanto em expiração (B).

Figura 19: Percentual de comprometimento pulmonar em controles saudáveis e pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica em cortes em inspiração e expiração.

Figura 20: Percentual de acometimento pulmonar em regiões apical, intermediária e caudal em pacientes com PH crônica e controles saudáveis na inspiração e expiração.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Diagnóstico diferencial baseado em padrões tomográficos na pneumonite intersticial não específica (PINE), pneumonite intersticial usual (PIU) e pneumonite de hipersensibilidade crônica (PH crônica)

Tabela 2: Fluxograma para coleta de dados da pesquisa

Tabela 3: Escala de Borg modificada

Tabela 4: Parâmetros de aquisição de imagem em pacientes com PH crônica e voluntários saudáveis

Tabela 5: Características clínico-demográficas dos pacientes com diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade crônica

Tabela 6: Prova de função pulmonar em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica

Tabela 7: Qualidade de vida (SF-36) dos pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica

Tabela 8: Comparação entre provas funcionais entre pacientes com diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade crônica e controles saudáveis

Tabela 9: Dados no pico do esforço no teste de exercício cardiopulmonar incremental em cicloergômetro nos pacientes com PH crônica comparados a controles saudáveis.

Tabela 10: Comparação dos dados obtidos no pico do esforço e da avaliação de hiperinsuflação dinâmica no teste de exercício cardiopulmonar incremental em cicloergômetro entre os pacientes com VO_2 pico \geq 84% previsto e $VO_2 <$ 84% previsto

Tabela 11: Comparação entre testes funcionais pulmonares entre pacientes com PH crônica entre pacientes com VO_2 pico \geq 84% previsto e $VO_2 <$ 84% previsto

Tabela 12: Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre pacientes com PH crônica com VO_2 no pico \geq 84% predito e $VO_2 <$ 84% predito

Tabela 13: Coeficientes de correlação (r) entre parâmetros funcionais pulmonares e extensão das subcategorias de classificação pulmonar na pneumonite de hipersensibilidade crônica nos cortes em inspiração

Tabela 14: Percentual de acometimento pulmonar de acordo com a quantificação de áreas com baixa atenuação em inspiração e expiração

Tabela 15: Correlação entre parâmetros de função pulmonar e classificação da atenuação em mosaico em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica

Tabela 16: Comparação dos dados de oscilometria em pacientes com PH crônica e controles saudáveis

Tabela 17: Comparação de dados oscilométricos em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica pré e pós broncodilatador

Tabela 18: Comparação dos dados de oscilometria em pacientes com e sem atenuação em mosaico

RESUMO

Dias OM. *Avaliação do acometimento de pequenas vias aéreas em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica e sua repercussão na limitação ao exercício* [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2018.

INTRODUÇÃO: A pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma doença intersticial causada pela inalação de antígenos orgânicos específicos ou substâncias de baixo peso molecular em indivíduos geneticamente suscetíveis. A PH crônica representa seu estágio final, na qual a exposição antigênica prolongada leva à fibrose. Na PH crônica, o envolvimento das pequenas vias aéreas (PVA) é proeminente; entretanto, uma avaliação detalhada através de métodos funcionais e de avaliação quantitativa e automatizada pela tomografia computadorizada (TC) não foi realizada previamente. **MÉTODOS:** estudo transversal de 28 pacientes com PH crônica, com avaliação através de provas de função pulmonar (PFPs); oscilometria forçada (FOT); análise automatizada do volume pulmonar através da TC, incluindo quantificação de aprisionamento aéreo; e teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) incremental em cicloergômetro para avaliar performance ao exercício, incluindo medidas seriadas da capacidade inspiratória e hiperinsuflação dinâmica (HD). Foram incluídos pacientes entre 18 a 75 anos, com diagnóstico confirmado pela combinação de achados tomográficos, exposição antigênica e biópsia compatível e/ou LBA com linfocitose. Foram excluídos pacientes com CVF e/ou VEF1 < 30% predito, tabagismo > 20 anos-maço, uso de oxigênio suplementar; diagnóstico prévio de asma ou DPOC, diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar ou impossibilidade de realizar TCPE. Os dados foram comparados com controles saudáveis. **RESULTADOS:** 28 pacientes (16 mulheres; idade média 56 ± 11 anos; CVF $57 \pm 17\%$ predito) foram avaliados, e todos apresentavam padrão ventilatório restritivo sem resposta broncodilatadora. Na FOT, 4 pacientes apresentaram resistência aumentada a 5 Hz (R5), enquanto todos apresentaram baixa reactância (X5), sendo que nenhum apresentou

resposta broncodilatadora significativa. Pacientes com PH crônica tiveram menor capacidade de exercício com menor $\dot{V}O_2$ de pico, diminuição da reserva ventilatória, hiperventilação, dessaturação de oxigênio e escores de dispneia (Borg) aumentados quando comparado aos controles. A prevalência de HD foi encontrada em apenas 18% da coorte. Ao comparar pacientes com PH crônica com $\dot{V}O_2$ normal e baixo ($< 84\%$ predito, LIN), o último grupo apresentou maior hiperventilação (*slope* $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$), um menor volume corrente e menores escores de capacidade física na avaliação do questionário de qualidade de vida (SF-36). A análise da curva ROC mostrou que volumes pulmonares reduzidos (CVF%, CPT% e DLCO%) foram preditores de baixa capacidade ao exercício. Na TC, a PH crônica teve aumento de áreas com alta densidade em unidades Hounsfield, inferindo maior extensão de opacidades em vidro fosco e fibrose em relação aos controles saudáveis. A extensão das áreas de atenuação reduzida (AAR) e aprisionamento aéreo em relação ao volume pulmonar total é pequena, e não se correlaciona com índices funcionais obstructivos; entretanto, pacientes com maior percentual dessas áreas apresentam menos fibrose e função pulmonar mais preservada. **CONCLUSÃO:** a PH crônica se caracterizou por um acometimento eminentemente restritivo, e não de obstrução de vias aéreas, nos diferentes métodos diagnósticos aplicados. A redução da capacidade de exercício foi prevalente devido à limitação ventilatória e de troca gasosa, a exemplo de outras doenças intersticiais pulmonares, e não pela HD. Redução dos volumes pulmonares foram bons preditores das respostas ventilatórias durante o exercício.

Descritores: pneumonite de hipersensibilidade, doenças pulmonares intersticiais, função pulmonar, tomografia computadorizada, oscilometria, teste de esforço.

SUMMARY

Dias OM. *Evaluation of small airway involvement in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis and its impact on exercise limitation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2018.

INTRODUCTION: Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an interstitial lung disease caused by the inhalation of specific organic antigens or low molecular weight substances in genetically susceptible individuals. Chronic HP represents its final stage, in which prolonged antigenic exposure causes fibrosis. In chronic HP, small airway involvement is prominent; however, a detailed characterization through functional evaluation and through automatic quantitative evaluation of computed tomography (CT) has not been previously assessed. **METHODS:** Cross-sectional study with 28 chronic HP patients, with evaluation by pulmonary function tests (PFTs), forced oscillometry (FOT), automated lung volume analysis through CT, including quantification of air trapping (AT); and incremental cardiopulmonary exercise testing (CPET) on a cycle ergometer to evaluate exercise performance, including serial measurements of inspiratory capacity to establish dynamic hyperinflation (DH). Inclusion criteria: patients aged 18 to 75 years, with a chronic HP diagnosis confirmed by the combination of CT findings, known antigenic exposure and compatible biopsy and / or BAL with lymphocytosis. Exclusion criteria: FVC and / or FEV1 <30% predicted, smoking > 20 pack-years, supplemental oxygen use; previous diagnosis of asthma or COPD; pulmonary arterial hypertension, or medical conditions that could interfere with CPET. Data were compared with healthy controls. **RESULTS:** All patients (16 women; mean age 56 ± 11 years; FVC $57 \pm 17\%$ predicted) had restrictive ventilatory pattern without bronchodilator response. In FOT, 4 patients had increased resistance at 5 Hz (R5), all patients presented low reactance (X5) values, and none presented a significant bronchodilator response. Chronic HP patients had reduced exercise performance with lower peak $\dot{V}O_2$, diminished breathing reserve, hyperventilation, oxygen desaturation

and augmented Borg dyspnea scores when compared with controls. The prevalence of DH was only found in 18% of patients. When comparing chronic HP patients with normal and low peak $\dot{V}O_2$ ($< 84\%$ predicted, LLN), the latter exhibited higher hyperventilation ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope), lower tidal volumes, and poorer physical functioning scores on Short-form-36 health survey. ROC curve analysis showed that reduced lung volumes (FVC%, TLC% and DLCO%) were high predictors of poor exercise capacity. On CT, chronic HP is characterized by increased pulmonary densities (Hounsfield Units) inferring the extension of ground glass opacities and fibrosis when compared with healthy subjects. The extension of low attenuation areas (LAA) and AT in relation to the hole lung volume is low and does not correlate with PFT indexes of obstruction; however, patients with greater extension of these areas had less fibrosis and more preserved PFTs. **CONCLUSIONS:** Chronic HP was characterized by an imminently restrictive lung disorder, and not by airway obstruction, according to the different diagnostic methods applied in this study. Reduction of exercise capacity was prevalent due to ventilatory and gas exchange limitation, similarly to other fibrotic interstitial lung diseases, rather than due to DH. Reduced lung volumes were good predictors of ventilatory responses during exercise.

Descriptors: extrinsic allergic alveolitis, interstitial lung diseases, lung function tests, computed tomography, oscillometry, exercise test.

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma doença com apresentação clínica variável em que a inflamação no parênquima pulmonar é causada pela inalação de antígenos orgânicos específicos ou substâncias de baixo peso molecular em indivíduos geneticamente suscetíveis (1-4). Os sintomas sistêmicos podem ou não estar presentes. A PH crônica representa o estágio final dessa doença, onde a exposição prolongada ou intermitente a um ou mais antígenos resulta em fibrose. A relação de novos antígenos é crescente, porém os principais são mofo e pássaros (1).

Não há dados epidemiológicos confiáveis sobre a incidência ou prevalência da PH. Diferenças quanto ao tipo de antígeno sensibilizante, falta de padronização dos critérios diagnósticos e subnotificação de casos são possíveis fatores. No México, um estudo mostrou uma incidência estimada de 30 casos para cada 100.000 habitantes em 3 anos (1988-1990) (5). Outros estudos demonstram incidências variáveis: no estudo canadense publicado por Lacasse e colaboradores, 30% dos pacientes apresentavam diagnóstico de PH (2), enquanto que na Dinamarca (6) e Espanha (7), foram reportadas incidências entre 7% a 18%, respectivamente, em uma coorte de pacientes com doenças intersticiais. Na Índia, um estudo apontou que a PH é o principal diagnóstico dentre todas as doenças intersticiais pulmonares (DIPs), compreendendo 47,3% do total após avaliação de 1084 pacientes em 27 centros especializados durante um período de três anos (8). Por fim, um recente levantamento em uma base de registros de dados americana estimou em um período de 10 anos uma prevalência entre 1,67 a 2,71 casos para cada 100.000 habitantes, e uma incidência entre 1,28 a 1,94 para cada 100.000 habitantes (9). Uma parte dos pacientes com PH crônica pode ser ainda erroneamente diagnosticada como fibrose pulmonar idiopática (FPI), principalmente quando a exposição não é bem caracterizada (10).

Na PH crônica, o paciente queixa-se frequentemente de dispneia aos esforços e tosse seca. Sintomas sistêmicos, como febre e perda ponderal, raramente são relatados e podem estar associados aos episódios de exposição aguda. O exame físico revela estertores crepitantes e pode haver baqueteamento digital. A ausculta pode revelar a presença de grasnidos (*squawks*), sons agudos teleinspiratórios decorrentes da abertura abrupta de pequenas vias aéreas (11). Hipoxemia é encontrada em pacientes mais graves.

A PH ainda carece de critérios diagnósticos padronizados e o diagnóstico diferencial com outras doenças intersticiais fibrosantes é desafiante, frente à sobreposição da história clínica, alterações funcionais e tomográficas dessas patologias nos estágios terminais.

A classificação clássica da PH em formas **aguda, subaguda e crônica** apresenta-se falha e pouco factível na prática clínica. Alterações das formas subaguda e crônica podem eventualmente se sobrepor, especialmente com o achado de micronódulos centrolobulares e atenuação em mosaico em meio a áreas de fibrose. Mais do que um diagnóstico baseado somente na temporalidade, a combinação de informações clínicas e achados tomográficos têm se mostrado mais factíveis e úteis na prática clínica.

Recentemente, novos métodos diagnósticos e de classificação da doença têm sido propostos. Um estudo categorizou pacientes em *clusters*, demonstrando que a distribuição dos pacientes em duas categorias (pacientes com sintomas recorrentes e poucas anormalidades tomográficas vs. pacientes com fibrose, baqueteamento, hipoxemia, e distúrbio ventilatório restritivo em provas funcionais pulmonares (PFP)) poderia classificar de forma mais acurada essas duas populações distintas (3). Vasakova e colaboradores também propuseram uma classificação clínica similar em duas categorias principais, baseadas na correlação clínico-radiológica-patológica: forma aguda / inflamatória da PH (sintomas com duração < 6 meses ou < 24 semanas) vs. PH crônica (4). Por fim, outros modelos diagnósticos para a PH têm sido propostos através da identificação de preditores, com especificidade aceitável, principalmente em pacientes não candidatos à biópsia cirúrgica (12). Em um

desses estudos, idade, exposição a pena de ganso e/ou a pássaros, presença radiológica de opacidades em vidro fosco e atenuação em mosaico mostraram boa performance e especificidade acima de 90% para o diagnóstico da PH crônica em pacientes expostos a antígenos aviários (13).

Atualmente, dois autores propuseram algoritmos diagnósticos distintos para o diagnóstico da PH crônica. O primeiro propõe que uma história clínica detalhada de exposições e fatores ambientais relacionados à PH, associado a achados tomográficos típicos (incluindo cortes em expiração), linfocitose no lavado broncoalveolar (LBA), ausência de infecção micobacteriana (exceto àquelas associadas a doença do *hot tube*) e precipitinas séricas positivas poderiam fornecer um diagnóstico clínico de certeza, provável ou possível de PH (4). A ausência desses achados não excluiria o diagnóstico, mas o tornaria improvável. Além disso, os autores reconhecem a PH sem exposição identificada, denominada “PH criptogênica” (4).

Entretanto, a PH apresenta um espectro de apresentações tomográficas – nestes casos, mesmo quando a tomografia é o primeiro passo para o diagnóstico, ela não é isoladamente suficiente se outros achados clínicos não forem concordantes com PH, visto que tais padrões tomográficos podem ser encontrados em outras DIPs. Embora o diagnóstico de PH possa ser realizado em bases clínicas, os autores reforçam que a histopatologia ainda é necessária para o diagnóstico – entretanto, a biópsia pode ser indicada em decisões individualizadas, nas quais as preferências do paciente, o *status* clínico, e a experiência do centro são relevantes. Por exemplo, em pacientes impossibilitados ou que se recusem a realizar a biópsia, o diagnóstico de “PH provável” é razoável quando os achados clínicos e radiológicos são altamente sugestivos. Em casos onde o diagnóstico permanece incerto, a biópsia pulmonar deve ser considerada.

O segundo autor sugere um algoritmo mais pragmático, onde achados tomográficos típicos, exposição antigênica consistente e exclusão de diagnósticos diferenciais (colagenoses, exposição ocupacional, fibrose familiar, FPI) são suficientes para o diagnóstico da PH fibrosante, dispensando a

necessidade de procedimentos invasivos (14). Em pacientes sem exposição antigênica ou com TC atípica, o achado de linfocitose no LBA torna o diagnóstico provável. Pacientes sem os critérios acima seriam considerados para a biópsia cirúrgica (14). Até o surgimento de um consenso sobre classificação e critérios diagnósticos, ambas as abordagens permanecem válidas.

Em resumo, não há exame padrão-ouro para o diagnóstico da PH em todas as suas formas: este resulta da avaliação multidisciplinar com a combinação de achados epidemiológicos, clínicos, radiológicos e eventualmente, de outros exames bem menos utilizados, como precipitinas séricas, broncoprovocação específica, contagem de linfócitos e relação CD4/CD8 no lavado broncoalveolar. Nos casos duvidosos, a biópsia pulmonar ainda é realizada.

1.1 – Histologia na PH crônica

O padrão clássico encontrado na forma subaguda da PH é composto pela tríade de: (1) pneumonia intersticial crônica bronquiocêntrica celular; (2) bronquiolite crônica e (3) granulomas não necrotizantes malformados no interstício peribronquiolar (15). A definição diagnóstica depende da amostragem tecidual – em casos onde o diagnóstico é indefinido pela biópsia transbrônquica, a biópsia cirúrgica tem papel fundamental.

Na PH crônica, a exemplo do que ocorre nas colagenoses, não existe um padrão histológico específico para o diagnóstico e por vezes, pode haver a sobreposição de padrões em uma mesma biópsia. Comumente, verifica-se a presença de espessamento dos septos alveolares por um infiltrado inflamatório peribronquiolar composto por linfócitos, pequena quantidade de plasmócitos, células epitelióides e raramente eosinófilos e neutrófilos (15). Muitas vezes o patologista depara-se com achados indistinguíveis da pneumonite intersticial não específica (PINE), especialmente quando granulomas malformados,

achado mais habitualmente encontrado nas formas subagudas, não são representados (15). Em estágios avançados, a histologia pode assemelhar-se ao padrão da pneumonite intersticial usual (PIU), embora não preencha todos os critérios da PIU idiopática (16, 17).

A acentuação da inflamação ao redor das pequenas vias aéreas é o achado mais encontrado e indicativo do diagnóstico nesses contextos. Outros achados não específicos incluem “fibrose em ponte”, unindo áreas de fibrose centrolobular com os septos interlobulares, áreas de hiperplasia linfóide peribronquiolar com centros germinativos, fibrose peribronquiolar com hiperplasia (metaplasia bronquiolar), focos de pneumonia em organização (presentes em até metade das biópsias), achado de macrófagos com citoplasma espumoso no interior dos espaços aéreos peribronquiolares, presença de corpúsculos de colesterol no interior do citoplasma de macrófagos e focos de calcificação (corpúsculos de Schaumann). Estes corroboram a presença de bronquiolite com disfunção da pequena via aérea (15-19). **(Figura 1).**

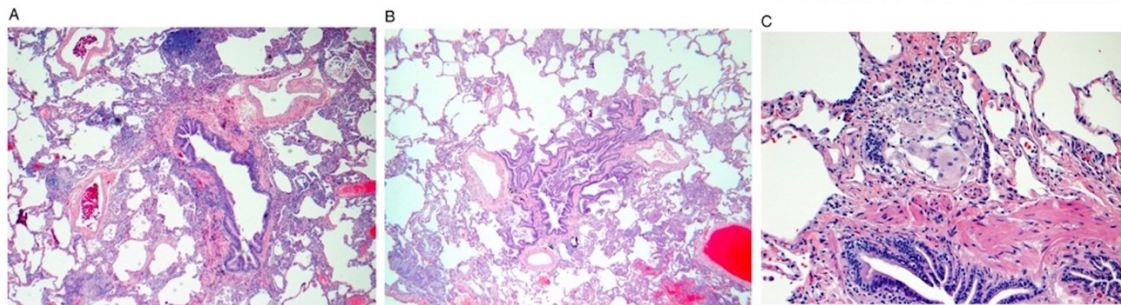


Figura 1 - Exemplos de cortes histológicos em pacientes com diagnóstico de PH crônica: (A) inflamação crônica peribronquiolar. Embora este achado não seja isoladamente específico, é habitualmente encontrado na pneumonite de hipersensibilidade (H&E 200x). (B) Fibrose peribronquiolar com metaplasia peribronquiolar (H&E 100x). (C) Granuloma malformado na parede da via aérea, achado característico da pneumonite de hipersensibilidade (H&E 400x). Adaptado de Grunes et al (20).

1.2– Tomografia computadorizada de tórax na PH crônica

A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) tem papel fundamental no diagnóstico diferencial das DIPs. Entretanto, em fases avançadas, as alterações podem demonstrar um padrão indistinguível da PINE fibrótica ou da PIU tomográfica, com presença de reticulado periférico, distorção arquitetural, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração, mínimo vidro fosco e faveolamento (21, 22) (**Tabela 1**). Estes achados correlacionam-se histologicamente com fibrose (23).

Tabela 1 - Diagnóstico diferencial baseado em padrões tomográficos na pneumonite intersticial não específica (PINE), pneumonite intersticial usual (PIU) e pneumonite de hipersensibilidade crônica (PH crônica).

PINE	PIU	PH crônica
<ul style="list-style-type: none"> ● Reticulado mínimo ou ausente ● Vidro fosco em grande extensão ● Predomínio basal ● Ausência de faveolamento 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reticulado irregular ● Bronquiolectasias de tração ● Mínimo vidro fosco, restrito às áreas de fibrose ● Distribuição subpleural e basal ● Faveolamento 	<ul style="list-style-type: none"> ● Opacidades reticulares ● Acometimento do interstício peribroncovascular ● Áreas lobulares com redução da atenuação e vascularização ● Vidro fosco discreto a moderado, não associado às áreas de fibrose ● Regiões basais relativamente poupadas ● Faveolamento mínimo ou ausente

A interpretação da TCAR permite “pistas” para o diagnóstico diferencial com outras pneumonites intersticiais idiopáticas. Em estudos comparativos de TCARs em pacientes com PH crônica, PINE fibrosante e FPI, observou-se que os achados mais específicos para PH crônica foram relacionados ao acometimento das pequenas vias aéreas, tais como áreas lobulares com atenuação e vascularização diminuídas, aprisionamento aéreo, vidro fosco ou micronódulos centrolobulares, e ausência de predominância dos achados em lobos inferiores (21, 22, 24-26). (**Figura 2**)

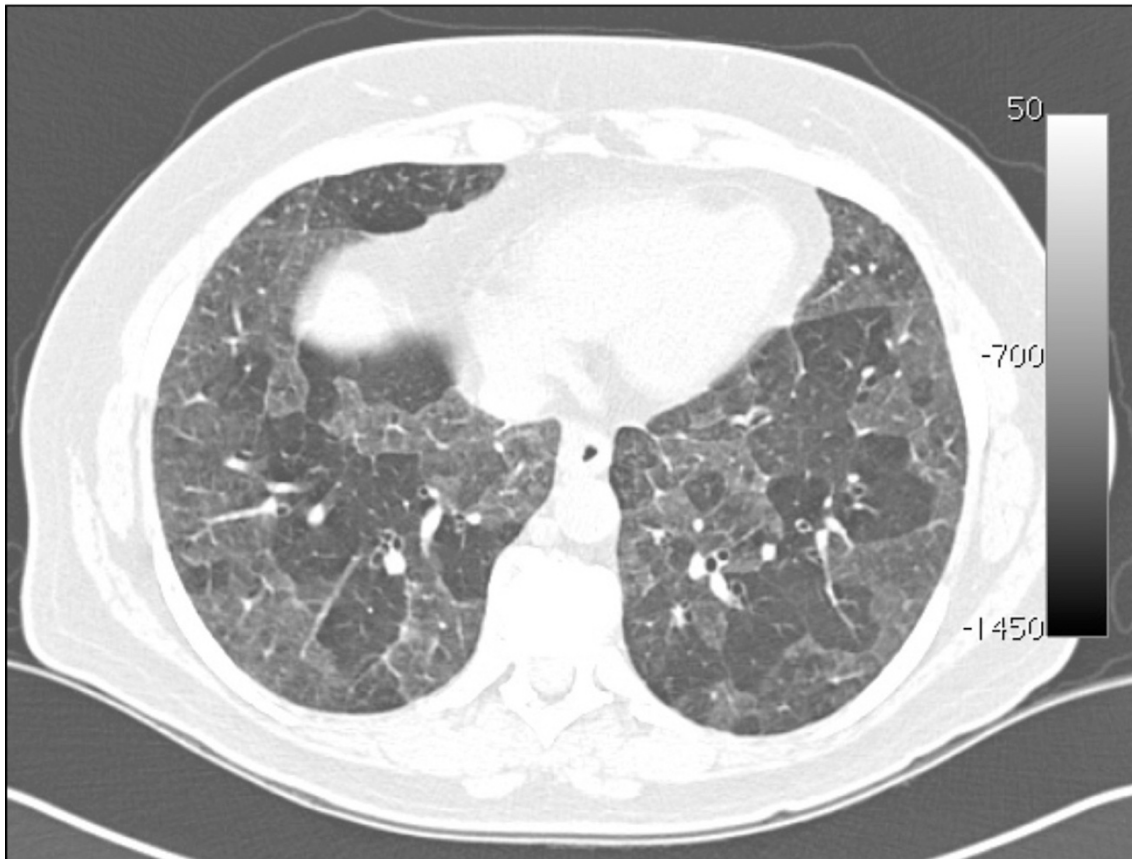


Figura 2: Sinal do "headcheese" na pneumonite de hipersensibilidade crônica. Opacidades em vidro fosco (áreas com atenuação aumentada) estão justapostas a áreas menos acometidas do parênquima pulmonar (áreas com atenuação diminuída). Este padrão reflete regiões com diferentes atenuações, resultando em uma aparência heterogênea do parênquima pulmonar.

Outras alterações com menor especificidade para o diagnóstico tomográfico de PH crônica incluem áreas sugestivas de fibrose acometendo o feixe peribroncovascular, o padrão de atenuação em mosaico na inspiração e indícios de aprisionamento aéreo no exame em expiração, e a presença de cistos pulmonares (25, 27, 28). Em algumas etiologias de PH, como no pulmão do fazendeiro e no pulmão do criador de pássaros, são descritas ainda alterações evolutivas compatíveis com enfisema (29, 30). Funcionalmente, a presença de aprisionamento aéreo correlaciona-se com aumento do volume residual (VR) e aumento da relação VR/CPT (capacidade pulmonar total), e a extensão das opacidades em vidro fosco / reticulado correlaciona-se com restrição (31).

Recentemente, a presença da atenuação em mosaico na TCAR parece predizer uma melhor sobrevida em pacientes com PH crônica (32, 33). É ainda incerto se a atenuação em mosaico caracteriza pacientes em estágio inicial da doença, um diferente fenótipo clínico com maior envolvimento das pequenas vias aéreas em relação à extensão das áreas de fibrose, ou simplesmente um paciente mais responsivo à terapia imunossupressora ou à cessação da exposição antigênica (33).

Mais recentemente, a análise quantitativa da TCAR através de métodos automatizados tem sido reconhecida como uma ferramenta promissora para a avaliação padronizada das DIPs, permitindo seguimento clínico com uma acurácia equivalente ou superior aos escores clínicos convencionais (34-36). Adicionalmente, métodos quantitativos de mensuração tomográfica são atrativos devido à ausência de viés inter-observador e possibilidade de análise do volume total do parênquima pulmonar (35-38). Jacob e colaboradores demonstraram a superioridade da análise automatizada em comparação aos escores tomográficos visuais em 98 pacientes com PH crônica, permitindo uma melhor estratificação da doença em grupos prognósticos e de sobrevida de acordo com a extensão da doença (38). Entretanto, estudos automatizados, com análise volumétrica do parênquima pulmonar, com enfoque na quantificação das áreas de atenuação em mosaico e sua correlação com dados funcionais não foram publicados até o presente momento na PH crônica.

1.3 – Provas funcionais pulmonares na PH crônica

Classicamente, na PH crônica a PFP mostra a presença de um distúrbio ventilatório restritivo (DVR) com diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}). Pode haver distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) concomitante, secundário ao acometimento das pequenas vias aéreas.

Em duas grandes séries de caso, a prevalência de DVO variou em incidência em apenas 1 caso em 199 pacientes avaliados no *HP Study Group* (2) a 18,8% da coorte de pacientes em estudo realizado na Mayo Clinic (39) – neste último, havia uma maior prevalência de exposição a *hot tube disease*. No pulmão do fazendeiro, é mais frequentemente descrito a presença de DVO devido ao enfisema (40). A prevalência de DVO reduz-se quanto maior o tempo de diagnóstico da doença, refletindo provavelmente a evolução da fibrose (41).

Entretanto, PFPs são relativamente insensíveis para detectar o acometimento de pequenas vias aéreas em patologias intersticiais fibrosantes. Em primeiro lugar, testes convencionais de função pulmonar podem ser normais em indivíduos com acometimento de pequenas vias aéreas visto que as mesmas contribuem com menos de 30% da resistência total das vias aéreas (42). Além disso, o dano à pequena via aérea é em geral, focal, ocorrendo em paralelo com áreas de fibrose – mesmo que a pequena via aérea esteja muito acometida, esta região pode não ser representada no exame funcional por inserir-se em uma área excluída da ventilação, levando a um padrão restritivo na função pulmonar (41, 43).

Nestes casos, outros exames parecem mais promissores, como a técnica de oscilometria forçada (FOT) (44). A FOT é uma ferramenta que permite dados funcionais pulmonares com o uso de ondas sonoras sinusoidais de frequências específicas geradas por um autofalante, e propagadas pelos pulmões durante a respiração normal (44, 45). Uma das suas características mais relevantes em relação à espirometria é a sua maior sensibilidade na detecção da obstrução às vias aéreas mais periféricas (45, 46). O resultado final é uma medida da impedância respiratória (Z_{rs}), a qual inclui seu componente resistivo (R_{rs}) e de reactância (X_{rs}), medido em uma faixa de frequências (45). A resistência compreende uma relação entre pressão e fluxo, enquanto a reactância é a soma de dois componentes opostos: aqueles relacionados aos elementos elásticos do sistema respiratório, e aqueles resultantes das forças inerciais secundárias à aceleração dos tecidos e gases dentro do sistema respiratório (44). Altas frequências (> 20 Hz) se propagam por curtas distâncias como as vias aéreas centrais, enquanto que frequências

menores (< 15 Hz) propagam-se mais distalmente nos pulmões e alcançam as pequenas vias aéreas e a periferia do parênquima pulmonar (45).

A FOT já é utilizada há mais tempo na avaliação de doenças pulmonares obstrutivas como na asma (47, 48) e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (49-51), mas seu papel na avaliação do envolvimento de pequenas vias aéreas nas DIPs ainda é relativamente incipiente (52-57). Aumento nos valores de Rrs em baixas frequências foram encontrados em pacientes com doenças intersticiais com um componente obstrutivo, como na sarcoidose (55), silicose (58) e asbestose (59), enquanto que valores de reactância a 5 Hz (X5) são frequentemente descritos como mais negativos em pacientes com DIPs, refletindo a redução da complacência pulmonar (53). Mikamo e colaboradores avaliaram o acometimento de pequenas vias aéreas em uma coorte de pacientes com doenças intersticiais com diferentes diagnósticos; naqueles pacientes onde havia acometimento de pequenas vias aéreas na TC, os valores absolutos de X5, a frequência de ressonância (Fres) e a área de reactância (AX) foram significativamente maiores; entretanto, somente três pacientes desta coorte tinham diagnóstico de PH crônica (57). Recentemente, Guerrero-Zuñiga e colaboradores demonstraram um aumento dos valores de R5 em 40% dos pacientes em uma coorte com diagnóstico recente de PH crônica, através da avaliação da oscilometria de impulso (iOS), comprovando o acometimento funcional de pequenas vias aéreas em uma parcela destes pacientes (60). Entretanto, estudos com FOT, e avaliação de pacientes com um maior tempo de diagnóstico não foram ainda caracterizados.

1.4 – Limitação ao esforço em pacientes com PH crônica

De maneira geral, as DIPs constituem um grupo heterogêneo de doenças que reúne algumas características fisiológicas comuns, como redução

da complacência pulmonar, aumento do recolhimento elástico e redução dos volumes pulmonares. Pacientes com DIP apresentam dispneia e limitação ao esforço diretamente proporcionais à gravidade da doença, com consequente limitação das atividades de vida diária e impacto negativo na qualidade de vida (61).

A limitação ao exercício é multifatorial e envolve vários sistemas (cardiovascular, muscular e periférico); entretanto, nem todos esses componentes estão simultaneamente presentes, e dependem sobretudo da gravidade da doença, apesar de a sobrecarga e consequente limitação ventilatória e de troca gasosa serem predominantes. Apesar do volume corrente (V_T) e do volume minuto (V_E) serem inferiores aos de um indivíduo normal, pode haver o esgotamento da reserva ventilatória ao final do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE). O aumento do recolhimento elástico pulmonar faz com que a curva pressão-volume do sistema respiratório seja deslocada para baixo e para a direita, impedindo incrementos de V_T com maiores intensidades de esforço ou diminuição do espaço-morto (V_D). A destruição de áreas alveolares e o espessamento da barreira alvéolo-capilar pelo processo fibrótico levam a distúrbios da difusão de oxigênio. Distúrbios de ventilação e perfusão de várias áreas pulmonares corroboram para a limitação ao exercício nestes pacientes. Por fim, a circulação pulmonar, com presença de hipertensão pulmonar (HP), vasoconstrição hipóxica e restrição ao enchimento do ventrículo esquerdo constituem limitações circulatórias, podendo limitar ainda mais estes pacientes (62, 63).

Tradicionalmente, a reserva ventilatória (%VVM), avaliada pela relação entre o volume minuto (V_E) no pico do exercício e a ventilação voluntária máxima (VVM), é utilizada para avaliar o componente ventilatório de limitação ao esforço. Valores de $V_E/VVM > 85\%$ com cargas de trabalho relativamente baixas, na presença de reserva cardiovascular, sugerem fortemente que os fatores ventilatórios são os responsáveis pela limitação ao esforço. No entanto, a VVM pode não refletir com precisão o pico sustentável de incremento de V_T em alguns indivíduos, bem como pode fornecer informações pouco precisas sobre os fatores que limitam ou restringem novos incrementos de V_T nas DIPs.

A capacidade inspiratória (CI), determinada pelo volume máximo de ar que pode ser inalado em uma respiração tranquila, é uma medida relativamente simples que fornece informações valiosas sobre a resposta ventilatória ao exercício, sendo frequentemente utilizada como desfecho primário ou secundário em estudos clínicos, mostrando boa correlação com parâmetros como consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) de pico e retenção de dióxido de carbono durante o exercício (64). A hiperinsuflação pulmonar dinâmica (HD) refere-se ao progressivo aumento dos volumes expiratórios finais durante o exercício, onde há limitação ao fluxo expiratório em resposta a um aumento do V_E . A HD leva ao aumento do recolhimento elástico e da carga de trabalho aos músculos respiratórios, ao aumento do trabalho e do consumo de oxigênio durante a respiração, e restrição a incrementos no V_T , resultando em limitação ventilatória mecânica precoce. Além disso, ocorre fraqueza muscular inspiratória e possível fadiga muscular, retenção de CO_2 , dessaturação arterial de oxigênio e efeitos adversos na função cardíaca, como redução do retorno venoso (64). A HD pode ser detectada através da redução progressiva da CI durante o exercício.

A presença da HD foi confirmada em diversos estudos em pacientes com DPOC moderado a grave (65-67), entretanto, seu papel como fator limitante ao exercício em DIPs ainda permanece pouco estudado. Pequenos estudos indicam que a CI durante o exercício permanece inalterada (63, 68), enquanto outros sugerem que nas DIPs também ocorre limitação ao fluxo expiratório durante o exercício (69). Mais recentemente, a HD foi associada a aumento da dispneia e limitação ao exercício em pacientes com linfangioleiomiomatose (70).

Na PH crônica, tanto a avaliação funcional ao exercício como a presença de HD devido ao acometimento de pequenas vias aéreas ainda não foram explorados. Em um dos poucos estudos de avaliação funcional pulmonar durante o exercício em pacientes com PH, pacientes com pulmão do fazendeiro expostos agudamente a mofo apresentaram diminuição da DL_{CO} e da capacidade vital forçada (CVF), manutenção da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) sobre a CVF e aumento do VR, embora

sem significância estatística. Durante o exercício, houve aumento do gradiente alvéolo-arterial, aumento do espaço-morto e diminuição da reserva ventilatória (71). Posteriormente, em um trabalho avaliando a prevalência de HP em pacientes com PH crônica, verificou-se que em pacientes não hipoxêmicos, o $\dot{V}O_2$ no pico do teste cardiopulmonar e o $\dot{V}O_2$ obtido no limiar anaeróbio eram significativamente menores no grupo com HP confirmada pelo cateterismo direito em relação ao grupo não-HP. Nenhum outro parâmetro do TCPE foi diferente entre os dois grupos (72).

Desta forma, ressaltamos que o acometimento das pequenas vias aéreas na PH crônica, sua repercussão sobre o exercício físico, bem como o estudo de outros mecanismos limitantes ao exercício, merecem ser melhor estudados.

2. HIPÓTESE DO ESTUDO

2. Hipótese do estudo

A hipótese do nosso estudo é que uma parcela dos pacientes com diagnóstico de PH crônica apresenta limitação ao fluxo expiratório, em função da obstrução das pequenas vias aéreas provocada principalmente pelo acometimento bronquiolar característico desta patologia. Este acometimento poderia ser melhor quantificado através de outros exames funcionais, como a pletismografia de corpo inteiro, a FOT, e técnicas de avaliação quantitativa, volumétrica e automatizada da TCAR na inspiração e expiração. A extensão das áreas de aprisionamento aéreo quantificada na tomografia poderia ter correlação com índices funcionais de obstrução, como aumento do volume residual e da relação VR/CPT. Uma parcela dos pacientes pode apresentar resposta ao uso de broncodilatador. Por fim, a limitação ao fluxo aéreo expiratório pode ser um dos mecanismos que justifica a menor capacidade de exercício e o maior grau de dispneia aos esforços nesses indivíduos, conjuntamente com os fatores limitantes secundários ao acometimento fibrótico do interstício pulmonar, inclusive nos que apresentam relação VEF_1/CVF , valores de VEF_1 , VR e resistência normais.

3. OBJETIVOS

3. Objetivos do estudo:

3.1. Primários:

- Avaliar a presença de acometimento de pequenas vias aéreas em pacientes com PH crônica através da combinação de diversos testes diagnósticos:
 - (1) provas funcionais pulmonares (espirometria simples, pletismografia e DL_{CO}), bem como a resposta a broncodilatador após a administração de salbutamol (dose de 400 mcg por via inalatória);
 - (2) avaliar valores de resistência e reactância a 5 Hz através da técnica de oscilometria forçada que caracterizem limitação ao fluxo aéreo, e a resposta a broncodilatador após a administração de salbutamol em relação a controles saudáveis;
 - (3) avaliar o percentual de áreas com baixa atenuação e áreas de aprisionamento aéreo nos volumes pulmonares em inspiração e expiração, respectivamente, através de método quantitativo automatizado de análise tomográfica, e compará-lo a controles saudáveis;
 - (4) no esforço, avaliar o aprisionamento aéreo dinâmico através de manobras de capacidade inspiratória durante o teste de exercício cardiopulmonar máximo, e compará-lo a controles saudáveis.

3.2. Secundários:

- Descrever a análise regional das densidades pulmonares na tomografia computadorizada de tórax na pneumonite de hipersensibilidade crônica em relação a indivíduos saudáveis;
- Correlacionar os dados quantitativos da análise tomográfica com as provas funcionais pulmonares, em particular a extensão de áreas de baixa atenuação e aprisionamento aéreo obtidos respectivamente na inspiração e expiração, com índices pulmonares de obstrução (relação VEF_1/CVF , volume residual, relação VR/CPT);
- Caracterizar quantitativamente pacientes com e sem áreas com baixa atenuação em relação ao percentual de aprisionamento aéreo e parâmetros funcionais pulmonares na inspiração;
- Determinar a capacidade de exercício nesta população e o percentual de pacientes com limitação ao esforço, bem como fatores preditores para a limitação ao exercício físico nestes pacientes.

4. MÉTODOS

4. Métodos

4.1. Seleção dos pacientes:

Após análise dos pacientes em potencial para participação do estudo (descritos mais propriamente à frente), foram coletados 28 pacientes acompanhados no Ambulatório de Doenças Intersticiais da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da USP (HC – FMUSP) que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- Diagnóstico de PH crônica confirmado pela combinação de:
 - o achados tomográficos compatíveis (associados ou não ao acometimento fibrótico do parênquima pulmonar), conforme definido pela Diretriz Brasileira de Doenças Intersticiais; nos casos onde a tomografia não apresentasse acometimento fibrótico, a histologia necessariamente deve apresentar sinais sugestivos de fibrose (73);
 - o pacientes com exposição a antígeno conhecido;
 - o exclusão de outros diagnósticos possíveis (exemplo, colagenoses, fibrose familiar, FPI);
 - o histologia compatível através de biópsia transbrônquica ou a céu aberto, ou LBA com linfocitose acima de 30%;
- Idade entre 18 a 75 anos;
- Estabilidade clínica (ausência de exacerbações ou hospitalizações relacionadas à doença de base) por no mínimo 6 semanas;
- Concordância com assinatura do termo de consentimento livre e informado para participação no projeto.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Coração (CAPPesq) sob o número SDC 3966/13/091, e registrado no *Clinical Trials* (ClinicalTrials.gov Identifier NCT 02523833).

O cálculo amostral do estudo foi realizado considerando-se o artigo de Mori e colaboradores (53). Considerou-se o cenário desse estudo à época do cálculo amostral por ausência de estudos com PH crônica e oscilometria forçada, e pelo contexto ser próximo ao desenvolvido em nossa pesquisa, tendo em vista o emprego da FOT em pacientes com combinação de fibrose pulmonar e enfisema (CFPE), doença onde há acometimento de pequenas vias aéreas simultaneamente à fibrose pulmonar. Foram utilizados os resultados da média e do desvio padrão da análise respiratória da tabela 3 do artigo das seguintes variáveis: R5, R20 e X5 das medidas *Whole breath*, *Inspiratory* e *Expiratory* dos grupos: *CPFE* e *COPD*.

O cálculo foi realizado assumindo-se desvio-padrão de cada grupo do artigo, erro alfa bicaudal de 5% e poder de 80%. Considerando-se as variáveis que evidenciam o acometimento de pequenas vias aéreas (R5 e R20) na respiração completa (*whole breath*), o número mínimo de pacientes com PH crônica para inclusão na amostra para significância estatística foi de 28 pacientes.

a) Critérios de exclusão:

- Pacientes com CVF e /ou $VEF_1 < 30\%$ predito;
- Tabagismo > 20 anos-maço;
- Pacientes em uso de oxigênio suplementar;
- Diagnóstico prévio de asma ou DPOC;
- Gestantes;
- Doenças músculo-esqueléticas que impeçam a realização do teste de esforço;
- Outra condição clínica que pudesse interferir na execução dos testes;
- Cardiopatia grave (classe funcional III-IV da NYHA) e/ou descompensada;
- Ausência de hipertensão arterial pulmonar através de exame de ecodopplercardiograma transtorácico ou cateterismo direito.

4.2. Desenho do estudo:

Foi utilizado um modelo transversal, que incluiu as seguintes avaliações:

- Variáveis clínicas;
- Espirometria forçada e lenta;
- Pletismografia de corpo inteiro;
- DLCO;
- Tomografia de tórax de alta resolução com cortes em inspiração e expiração;
- Teste de exercício cardiorrespiratório máximo incremental, através de cicloergômetro.
- Técnica de oscilometria forçada (FOT);

As seguintes recomendações foram seguidas:

- Suspender broncodilatadores de curta duração (beta agonistas e anticolinérgicos) 6 horas antes das avaliações em pacientes em uso da medicação.
- Suspender broncodilatadores de longa duração (beta agonistas e anticolinérgicos) e xantinas 24 horas antes das avaliações.
- Não havia restrição quanto ao uso de corticosteróides, imunossupressores ou outras medicações de uso habitual do paciente.
- Evitar álcool e atividade física intensa no dia dos exames.

A coleta de dados foi realizada em um único dia, e o fluxograma utilizado é ilustrado na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Fluxograma para coleta de dados da pesquisa

1. Orientação sobre objetivos da pesquisa / assinatura do termo de consentimento;
2. Entrevista clínica
3. Aplicação do questionário de qualidade de vida SF-36
4. Oscilometria forçada sem broncodilatador
5. Tomografia de tórax de alta resolução com aquisição volumétrica em inspiração e expiração
6. Prova de função pulmonar completa com medida de volumes pulmonares e DLCO
7. Teste cardiopulmonar de esforço
8. Administração do broncodilatador (salbutamol)
9. Prova de função pulmonar completa com broncodilatador
10. Oscilometria forçada com broncodilatador

4.3. Variáveis clínicas:

A) Dados demográficos e antropométricos:

- Idade;
- Sexo;
- Peso, altura e IMC (Índice de Massa Corporal).

B) Dados clínicos:

- Tempo do início dos sintomas até a inclusão no estudo;
- Tempo do diagnóstico até a inclusão no estudo;
- Antígeno desencadeador da PH crônica;

- *Status* sobre afastamento / manutenção da exposição.

C) Dispneia: classificação pela escala modificada *Medical Research Council* (74).

D) Tabagismo:

- Atual ou pregresso;
- Carga tabágica (número de cigarros consumidos ao dia e por quanto tempo).

E) Preenchimento de questionário de qualidade de vida (SF-36) validado para a população brasileira (75) (**Anexo 1**). O SF-36 é um questionário autoaplicável, composto por 36 itens, que se apresenta em dois domínios maiores (saúde física e saúde mental), subdivididos em oito domínios menores, que estão descritos a seguir. Para cada domínio menor é estabelecido um escore final de zero a 100, de modo que quanto menor a pontuação, maior a limitação no domínio em questão.

Domínios menores:

1. Capacidade física
2. Limitação por problemas físicos
3. Limitação por problemas emocionais
4. Bem-estar emocional
5. Vitalidade
6. Desempenho social
7. Dor
8. Saúde geral

4.4. Espirometria forçada e lenta:

Todos os pacientes realizaram espirometria forçada e lenta (no aparelho Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA) para avaliação das seguintes variáveis, em valores absolutos e relativos: CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF, fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da curva de CVF (FEF_{25-75%}), capacidade vital lenta (CVL), CI. Foram realizadas pelo menos 3 manobras expiratórias forçadas e 3 manobras lentas, aceitáveis e reprodutíveis, de acordo com os critérios sugeridos pela ERS/ATS (76). Posteriormente, todos os pacientes receberam salbutamol (na dose de 400 mcg). Os valores de referência utilizados para a espirometria foram os estabelecidos por Pereira e colaboradores (77, 78). O valor predito normal da CI foi determinado pela diferença entre a CPT normal predita e a capacidade residual funcional (CRF) normal predita.

4.5. Pletismografia de corpo inteiro:

Associadamente à espirometria, foi realizada pletismografia de corpo inteiro (no aparelho Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA), segundo as recomendações da ERS/ATS (79). As variáveis obtidas foram: volume de gás torácico (VGT), medida aproximada da CRF, do volume de reserva expiratório (VRE), do VR, da CPT, e da relação VR/CPT, em valores absolutos e relativos. Os valores de referência utilizados foram aqueles estabelecidos por Neder e colaboradores (80).

Para classificação dos distúrbios ventilatórios, foram considerados os seguintes parâmetros:

- Restritivo: CPT abaixo do limite inferior da normalidade;
- Obstrutivo: VEF1/CVF abaixo do limite inferior da normalidade;
- Aprisionamento aéreo: $VR/CPT > 0,45 + VR > 140\%$ predito;
- Misto: VEF1/CVF abaixo do limite inferior da normalidade + CPT abaixo do limite inferior da normalidade.

4.6. Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO):

Foi mensurada a capacidade de difusão através da manobra de respiração única com monóxido de carbono, em valor absoluto e relativo (no aparelho Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA), segundo as recomendações ERS/ATS (81). Os valores de referência utilizados são os recomendados por Neder e colaboradores (82).

4.7. Teste de exercício cardiorrespiratório máximo incremental, através de ciclo-ergômetro:

Foi realizada avaliação clínica através de ausculta cardíaca e pulmonar, medida da pressão arterial e da saturação periférica de oxigênio, SpO₂ (através do oxímetro NONIN Onyx, Model 9500 – Nonin Medical, INC., Plymouth, MN, USA), e eletrocardiograma. Posteriormente, todos os pacientes realizaram teste de exercício cardiorrespiratório máximo incremental, do tipo rampa, através de cicloergômetro (modelo VIA Sprint 150P, CareFusion San Diego, California, USA), mantendo-se a frequência de 50 a 60 rotações por minuto, até o limite de tolerância (ou até o aparecimento das alterações descritas

posteriormente). A taxa de incremento a cada minuto foi selecionada de acordo com a aptidão física e avaliação funcional pulmonar de cada paciente, tendo a idéia inicial de que o teste tivesse duração entre 8 a 12 minutos. Antes do início do esforço, os indivíduos permaneceram por 2 minutos sem pedalar e, após o teste, foram mantidos em observação por 2 minutos, período correspondente à fase de recuperação. O sistema utilizado foi o Vmax Encore CPET (VIASYS CareFusion San Diego, California, USA), que é composto por um módulo analisador de gases acoplado a um módulo de fluxo, e por um microcomputador, que capta os sinais provenientes do ciclo-ergômetro. Acoplado ao sistema, há um eletrocardiograma de 12 derivações (Cardio Perfect PC-Based 12 Lead ECG, Welch Allyn, INC., Skaneateles Falls, NY, USA).

Foram monitorizadas, na fase pré-exercício, durante o teste e na fase de recuperação as seguintes variáveis respiratórias, metabólicas e cardiovasculares: trabalho (watts), $\dot{V}O_2$ máx (consumo máximo de oxigênio), $\dot{V}CO_2$ (produção de gás carbônico), RER (quociente respiratório), V_E (ventilação-minuto), V_T (volume-corrente), reserva ventilatória (VVM - V_E , em %VVM), f (frequência respiratória), FC (frequência cardíaca) e reserva cronotrópica (FC atingida em relação à FC máxima prevista para a idade) e pulso de oxigênio ($\dot{V}O_2/FC$). Os valores de referência utilizados são os propostos por Neder e colaboradores, baseados em amostra randomizada da população brasileira adulta e sedentária (83). Saturação periférica de oxigênio (SpO_2), pressão arterial e eletrocardiograma foram monitorizados continuamente. A capacidade de exercício foi considerada normal quando o $\dot{V}O_2$ máximo foi maior ou igual a 84% do previsto (84). **(Figura 3)**

O teste foi suspenso quando houve aparecimento de hipertensão arterial (pressão arterial sistólica acima de 220 mmHg e/ou pressão arterial diastólica acima de 120 mmHg), queda de 10 mmHg da pressão arterial sistólica, arritmia cardíaca previamente inexistente, alterações isquêmicas cardíacas agudas, tontura, síncope ou confusão mental, dor precordial, queda da saturação periférica de oxigênio abaixo de 80%, ou incapacidade de manter a rotação do pedal acima de 50 rpm.

Para avaliação da presença de hiperinsuflação pulmonar dinâmica foi utilizado o módulo curva fluxo x volume Vmax Encore (VIASYS CareFusion San Diego, California, USA). Foram medidos a CI e o volume pulmonar ao final da expiração (obtido indiretamente pela diferença da CPT pela CI, partindo-se do princípio de que a CPT não varia com o esforço) no repouso, a cada 2 minutos, e ao final dos testes (85, 86). Foram realizadas duas manobras reprodutíveis em cada momento (diferença menor que 150 ml) e adotado o maior valor.

Foram avaliados desconforto nos membros inferiores e intensidade da dispnéia antes do teste, a cada 2 minutos e ao final do mesmo através da utilização da escala de Borg modificada (87).

Tabela 3: Escala de Borg modificada

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

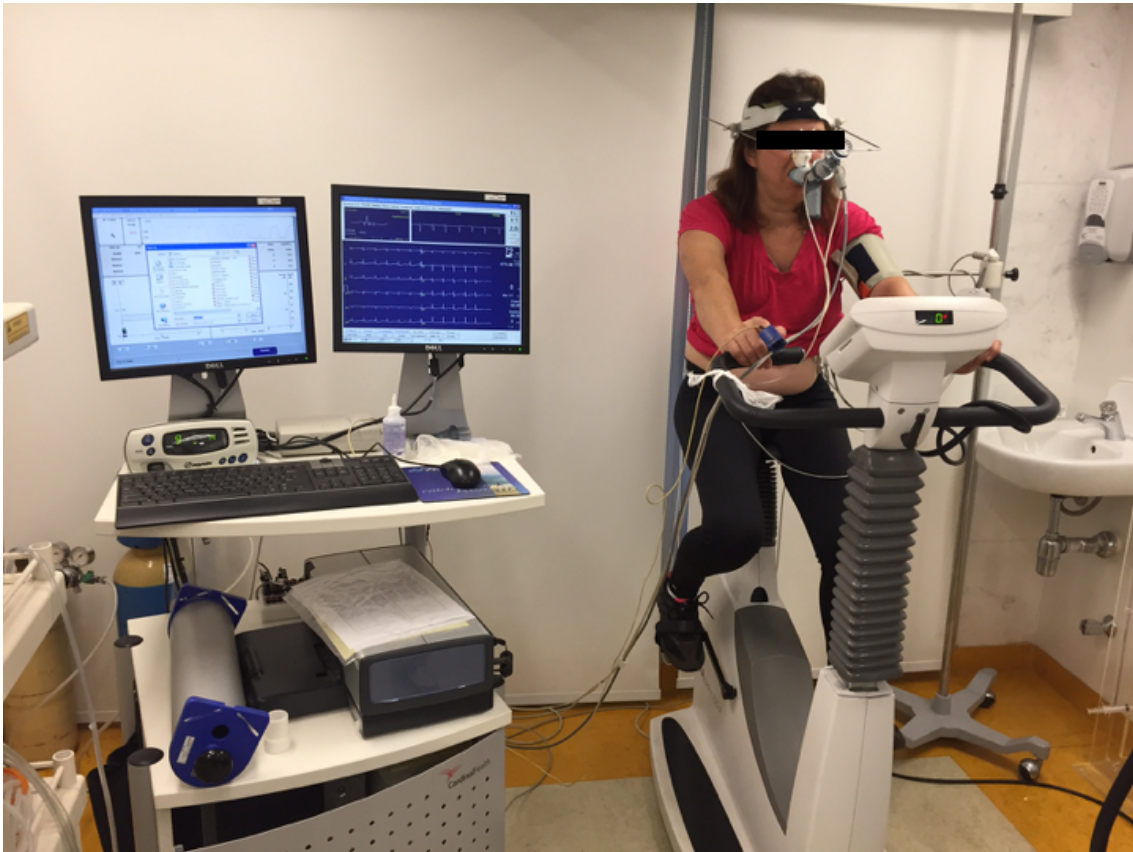


Figura 3 – Teste de exercício cardiorrespiratório máximo incremental através de cicloergômetro.

4.8. Técnica de oscilometria forçada

As medidas de oscilometria forçada foram obtidas segundo as diretrizes específicas (88). O aparelho utilizado foi o Resmon Pro Full (MGC Diagnostics, Milan, Italy), com calibração diária segundo orientações do fabricante. Os pacientes foram posicionados em posição sentada com a cabeça em posição neutra ou ligeiramente estendida, pés descruzados, com o bocal do pneumotacógrafo posicionado entre os lábios. Durante a mensuração, o paciente realiza pressão sobre a região malar e é posicionado um clip nasal para evitar escape aéreo. Os pacientes foram instruídos a respirar tranquilamente ao nível da capacidade residual funcional. Manobras com artefatos (deglutição, fechamento de glote, vocalização, vazamento na região

do bocal, respiração irregular ou hiperventilação aguda) eram descartadas automaticamente pelo aparelho. Três medidas tecnicamente aceitáveis foram realizadas com duração aproximada de 15 ciclos respiratórios cada uma (1 a 2 minutos). As manobras eram consideradas aceitáveis quando a variabilidade entre as medidas se encontrava entre 5 - 15%. A primeira medida era desprezada como forma de orientar o paciente com relação ao método, e a média dos valores obtidos entre duas manobras válidas foi utilizada para a compilação dos resultados. Os componentes da impedância das pequenas vias aéreas, que compreende os valores de reactância (X_5) e da resistência (R_5) a 5 Hz, foram avaliados na inspiração, expiração e na respiração total. As manobras eram repetidas após o uso de salbutamol 400 mcg – redução nos valores de $R_5 > 40\%$ eram consideradas respostas positivas ao broncodilatador (45). Dezenove voluntários saudáveis pareados por idade e sexo constituíram o grupo controle.



Figura 4 – Técnica de oscilometria forçada.

4.9. Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução com cortes em expiração

Todos os pacientes foram submetidos a TC de tórax, como parte do seguimento clínico ambulatorial. Os cortes tomográficos foram obtidos através do tomógrafo Brilliance 16P (Philips Medical Systems, USA) ao final da expiração forçada e após inspiração profunda, após instruções padronizadas, com um protocolo guiado por peso a fim de minimizar a dose de irradiação (89). Os pacientes foram instruídos sobre a importância da pausa respiratória e da imobilidade durante a aquisição das imagens e em atingir manobras inspiratórias e expiratórias máximas e reproduzíveis. Dez pacientes voluntários, sem história de tabagismo ou doença pulmonar (idade 47 ± 6 anos, VEF_1 109% previsto), participantes de outro estudo (90) foram incluídos como grupo controle – nestes controles, as imagens foram adquiridas em inspiração e expiração máximas com o uso do tomógrafo SOMATOM Definition Dual Source (DSCT; Siemens, Forchheim, Germany). Os parâmetros para aquisição das imagens em pacientes com PH crônica e controles saudáveis são especificados na **Tabela 4**. As imagens tomográficas foram posteriormente reconstruídas com um filtro (filtro B e filtro B30f, em pacientes com PH crônica e saudáveis, respectivamente).

Tabela 4 - Parâmetros de aquisição de imagem em pacientes com PH crônica e voluntários saudáveis

	PH crônica (≤ 80 Kg)		PH crônica (>80 Kg)		Voluntários saudáveis
	Inspiração	Expiração	Inspiração	Expiração	
Voltagem do tubo (kVp)	120	90	140	120	120
Corrente do tubo (mAs)	30	20	30	20	110
Matrix	512x512	512x512	512x512	512x512	512x512
Espessura do corte (mm)	1,0	1,0	1,0	1,0	5,0

4.9.1. - Análise de imagem

Os volumes obtidos em inspiração e expiração foram automaticamente segmentados de forma a separar o parênquima pulmonar das estruturas de partes moles adjacentes (91). O algoritmo de segmentação inclui: 1) pré-processamento das imagens de forma a tornar a segmentação mais confiável; 2) definição de valores de corte para separar tecidos de baixa densidade da parede torácica adjacente (92); subtração das vias aéreas reconstruídas de forma tridimensional (**Figura 5**). O algoritmo de segmentação foi realizado através do software aberto *Insight Segmentation and Registration Toolkit of the National Library of Medicine* (93). Duas tomografias de pacientes com PH crônica, com áreas de fibrose mais densa próximas às bases pulmonares, foram segmentadas manualmente utilizando-se o programa MIPAV (*Medical Image Processing, Analysis and Visualization; National Institutes of Health*) (94). Um paciente não foi analisado por problemas técnicos na aquisição das imagens. A análise de imagens foi realizada através de software customizado desenvolvido no aplicativo Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States).

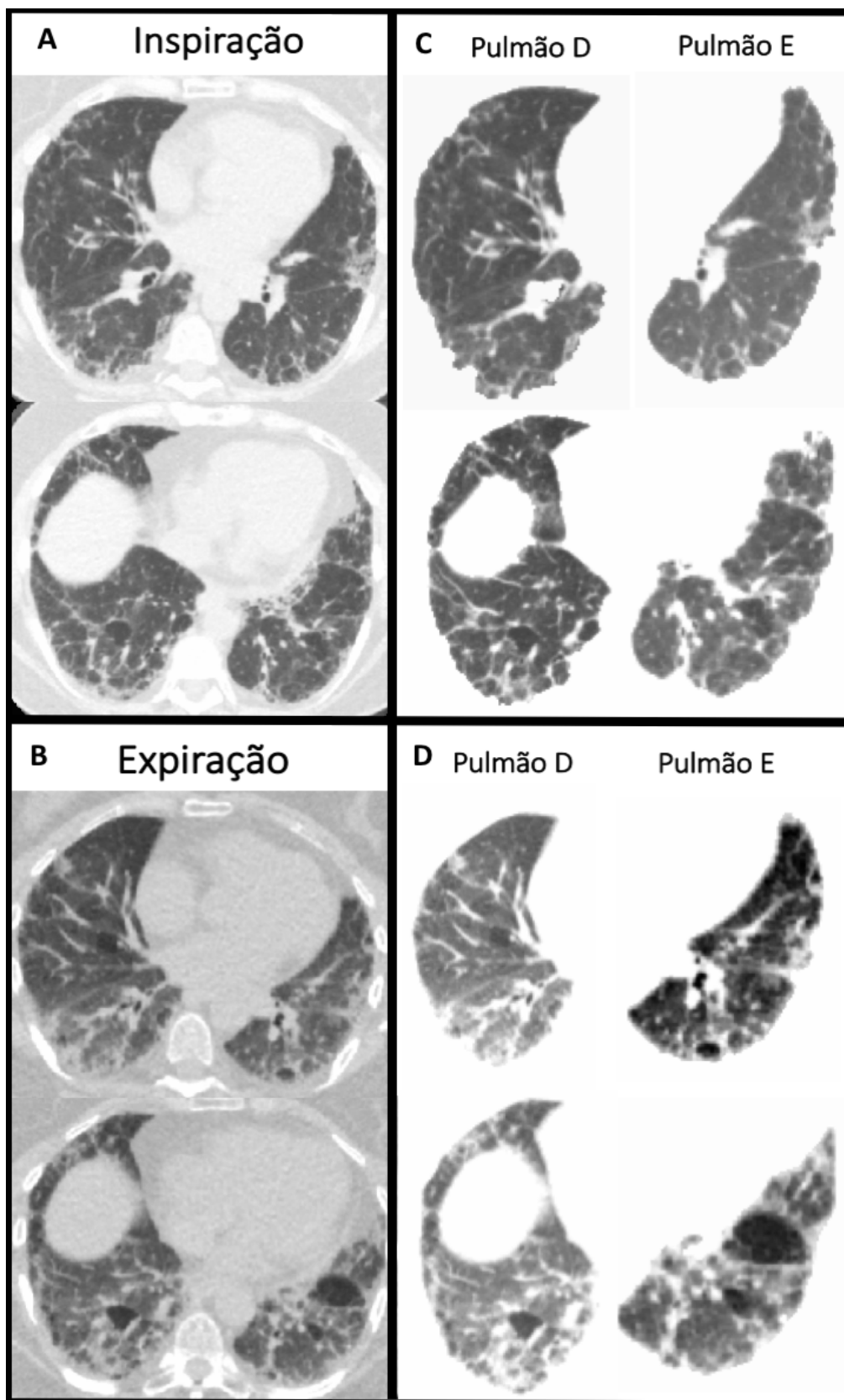


Figura 5: Ilustração das imagens tomográficas de um paciente obtidas em inspiração e expiração (à esquerda) e após a segmentação automática (à direita) com a separação do parênquima pulmonar das estruturas de partes moles adjacentes.

4.9.2. Densidades pulmonares em pacientes com PH crônica e controles saudáveis

Uma das maneiras de analisar o volume do parênquima pulmonar consiste na construção de histogramas. Histogramas podem ser utilizados para representar diferentes atenuações pulmonares, com reprodutibilidade e objetividade na análise quantitativa das TCs. Estudos prévios mostraram que índices quantitativos, tais como atenuação pulmonar média, assimetria e curtose apresentam boa correlação com resultados de provas funcionais pulmonares ou escores visuais (95-97).

Para cada paciente com PH crônica e controle saudável, a frequência de distribuição dos histogramas na inspiração e expiração referentes a toda a densidade pulmonar foi obtida, e valores de mediana, intervalos interquartis (percentil 25/75), assimetria e curtose foram analisados (**Figura 6**).

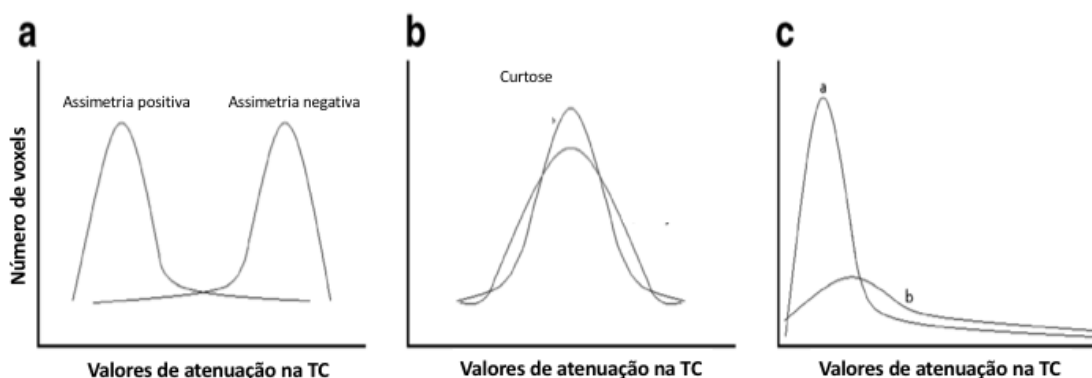


Figura 6: Distribuição de histogramas da TC de tórax de acordo com os valores de atenuação do parênquima pulmonar. A) Histograma de assimetria. Assimetria positiva significa que a maior parte da atenuação em *voxels* está distribuída à esquerda do valor médio, com a cauda do gráfico posicionada no lado direito. Assimetria negativa indica que a maior parte da atenuação em *voxels* está distribuída ao lado direito do valor médio, com a cauda do gráfico posicionada ao lado esquerdo. B) Histogramas de curtose (pico); C) Atenuação em *voxels* e frequência dos histogramas de um pulmão normal (a) e de um pulmão com doença intersticial pulmonar (b). *Voxels* com valores de atenuação aumentada na TC de pacientes com doença intersticial pulmonar resultam em assimetria e curtose reduzidas, em comparação ao pulmão normal. Adaptado de Moon e colaboradores (98).

Para investigar a distribuição da densidade no sentido apico-caudal, os pulmões foram divididos horizontalmente em três regiões de igual extensão, sabidamente região apical, intermediária e caudal, e a densidade média de cada terço pulmonar foi computada. Para investigar a distribuição da densidade no sentido ventro-dorsal, os pulmões foram divididos em três regiões de igual extensão vertical, sabidamente ventral, central e dorsal, e a densidade média de cada terço pulmonar foi igualmente computada (**Figura 7**).

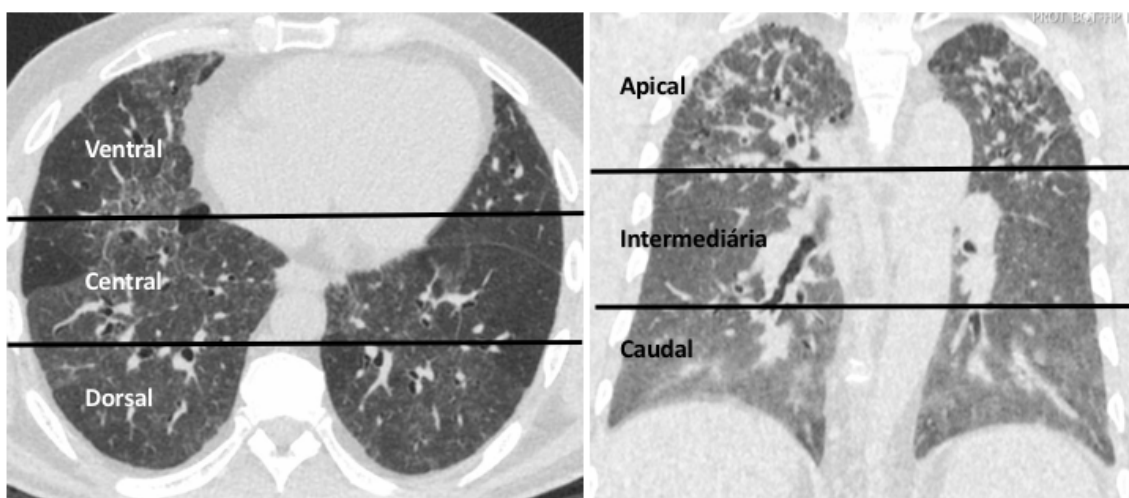


Figura 7: Divisão pulmonar em regiões (sentido ventro-dorsal e apico-caudal).

4.9.3 – Quantificação de achados radiológicos específicos

Para quantificar a extensão de: (1) áreas com redução da atenuação (atenuação em mosaico - inspiração) e aprisionamento aéreo (AA) (expiração); (2) pulmão normal (N); (3) opacidades em vidro fosco (VF); e (4) reticulado / fibrose (F), foram inicialmente definidos os intervalos em Unidades Hounsfield (UH) correspondentes a cada classificação. Nódulos centrolobulares e faveolamento não foram classificados. A classificação de atenuação em mosaico e aprisionamento aéreo foi definida de acordo com critérios

previamente estabelecidos: densidade pulmonar ≤ -950 UH nas imagens em inspiração e ≤ -856 UH em expiração (89, 99). Os intervalos correspondentes a N, VF e F foram determinados através da seleção manual de quatro a sete regiões de interesse (ROIs) em cada paciente: o intervalo de densidade interquartil (percentil 25-75) dos histogramas de todos os ROIs foi considerado como o intervalo de densidade característico de cada classificação tomográfica (**Figura 8**). Os ROIs foram selecionados pela pesquisadora (O.M.D., 7 anos de experiência em doença intersticial pulmonar) e por um radiologista torácico (M.V.Y.S., com 4 anos de experiência em doenças intersticiais pulmonares). O pulmão inteiro era examinado, e posteriormente a área correspondente a cada subcategoria era selecionada. A ROI era selecionada tentando-se minimizar a interferência com outras estruturas circunjacentes (**Figura 9**). Portanto, a extensão de cada classificação tomográfica foi computada como o percentual do número de *voxels* com valores de atenuação dentro do intervalo de densidade correspondente.

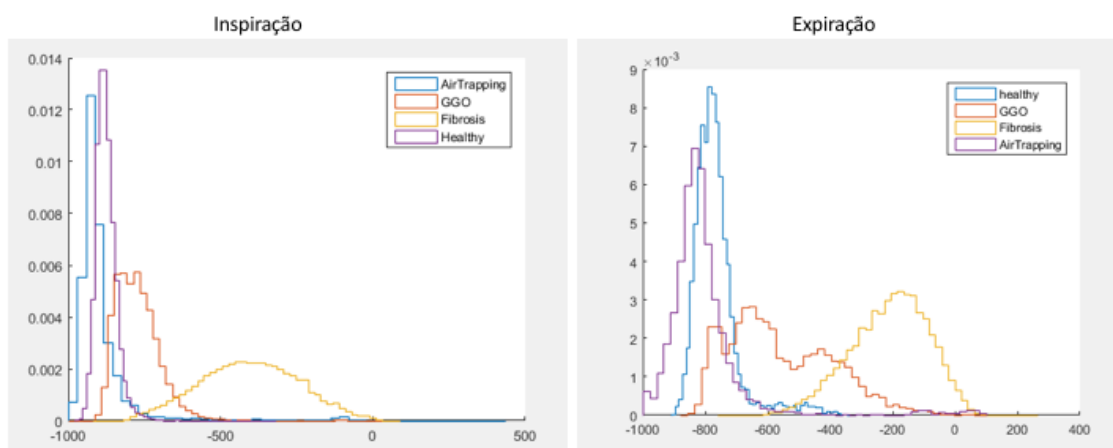


Figura 8: Representação em histogramas dos valores de regiões de interesse referentes a parênquima pulmonar normal (azul claro), vidro fosco (laranja) e fibrose (amarelo) para determinar a o intervalo de classificação tomográfica na inspiração e expiração.

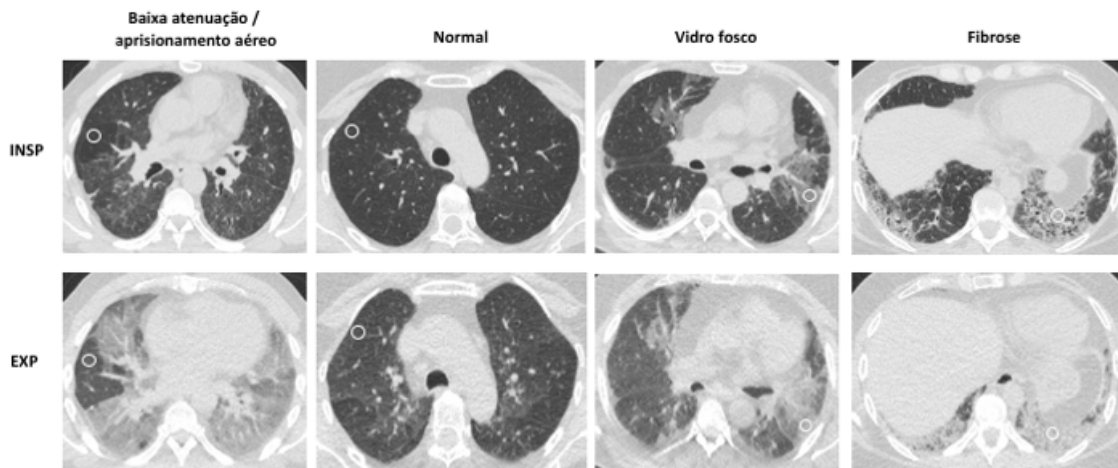


Figura 9: Definição das regiões de interesse (ROIs) para classificação de pulmão normal, vidro fosco e reticulado / fibrose na inspiração (INSP) e expiração (EXP).

Visando classificar a maior quantidade de parênquima pulmonar possível, os intervalos entre os valores de N, VF e F foram considerados como padrões mistos, criando, portanto, duas outras subcategorias: padrão misto entre pulmão normal e vidro fosco (N+VF) e entre VF e fibrose (VF+F).

4.9.4 – Avaliação da atenuação em mosaico

Tendo como base uma classificação previamente publicada com a extensão de áreas lobulares com diminuição da atenuação e da vascularização (22), cada paciente foi classificado quanto à contagem do número de lóbulos pulmonares secundários com diminuição da atenuação nas imagens em inspiração. Estas áreas, quando presentes, foram classificadas de forma independente pela pesquisadora e por um radiologista torácico (R.C.C., com 16 anos de experiência) sem conhecimento da história clínica dos pacientes:

- Classe 0: sem áreas com baixa atenuação;
- Classe 1: até quatro lóbulos pulmonares;
- Classe 2: cinco ou mais lóbulos em dois a quatro lobos pulmonares;

- Classe 3: cinco ou mais lóbulos em mais de quatro lobos pulmonares, sendo a língula considerada um lobo separado.

A quantificação das áreas lobulares com diminuição da atenuação e vascularização estava limitada à presença em regiões não gravidade-dependentes do pulmão e distantes do segmento superior do lobo inferior, ou da extremidade da língula ou do lobo médio, ou dentro de áreas de fibrose grave para evitar confusão com áreas lobulares normalmente encontradas em sujeitos normais (100). Assim sendo, propusemos uma classificação para a atenuação em mosaico de acordo com a extensão de áreas com baixa atenuação no parênquima pulmonar: pacientes foram classificados como "sem mosaico" (classe 0 e 1) e "mosaico" (classes 2 e 3). Discordâncias entre as classificações eram resolvidas por consenso entre os dois avaliadores. A **figura 10** ilustra exemplos de imagens de dois pacientes de acordo com esta classificação. A extensão de cada anormalidade pulmonar também foi avaliada em ambos os grupos.

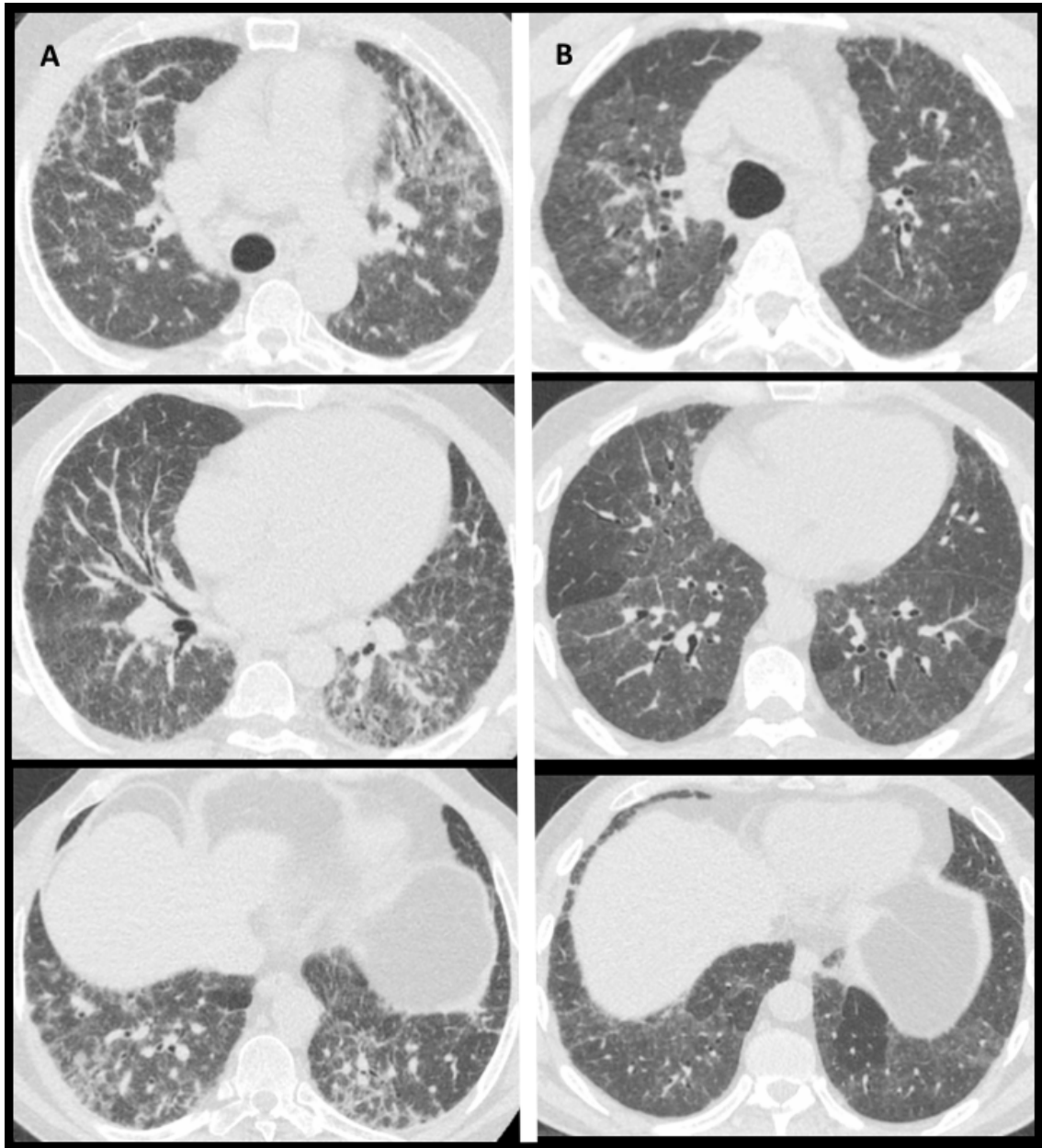


Figura 10 – Exemplos da classificação da extensão de lóbulos pulmonares secundários com diminuição da atenuação e vascularização nos cortes em inspiração, e uma proposta de classificação para presença ou ausência de atenuação em mosaico. À esquerda, pacientes classificados como “sem áreas com baixa atenuação” (Classe 0) e, portanto, “sem mosaico” (A); à direita, paciente classificado como apresentando mais de cinco lóbulos pulmonares com baixa atenuação em mais de quatro lobos pulmonares (Classe III) e como resultado, “mosaico” (B).

4.10. Análise estatística

Os dados são apresentados como média e desvio-padrão (ou erro-padrão) para variáveis paramétricas, definidas pela curva de normalidade no histograma, e como mediana e intervalos interquartis (IQ) para as variáveis não paramétricas. Para a comparação das variáveis paramétricas foi utilizado o teste *t* student (pareado ou não pareado), enquanto que para a comparação das variáveis não paramétricas foi empregado o teste de Wilcoxon (para as pareadas) ou Mann-Whitney (para as não pareadas).

A análise de variância unidirecional (ANOVA) foi aplicada para comparar separadamente a mediana da densidade pulmonar tomográfica, o intervalo interquartil, a assimetria, a curtose e a extensão de cada anormalidade pulmonar entre indivíduos saudáveis e pacientes com PH crônica, tendo-se em conta a divisão do pulmão em terços (apical / intermediário / caudal e ventral / central / dorsal). Nos casos em que os testes de normalidade falharam, a análise de variância não paramétrica de Kruskal-Wallis foi aplicada. Os testes *post hoc* de variância foram baseados nos métodos de Holm-Sidak e Dunn para análise paramétrica e não paramétrica, respectivamente. Os coeficientes de correlação de Pearson e Spearman (*r*) foram utilizados para correlacionar a extensão de cada anormalidade pulmonar e parâmetros da função pulmonar. Os testes *t* não pareados ou o teste U de Mann-Whitney foram utilizados para comparar variáveis contínuas na análise com áreas de baixa atenuação.

A análise de variância com ANOVA duplo fator foi utilizada para analisar as diferenças entre as respostas no tempo entre pacientes com PH crônica e indivíduos saudáveis ao longo do exercício. A curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi utilizada para identificar os parâmetros de função pulmonar (% predito) com a melhor acurácia para prever desempenho ao exercício físico em pacientes com PH crônica. Diferença com significância estatística foi assumida para valores de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS 21.0 (IBM Corp. lançado em 2012. IBM SPSS Statistics for Mac, Versão 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

5. RESULTADOS

5. Resultados

5.1 - Casuística e características gerais

No período de setembro de 2015 a novembro de 2017, 178 pacientes com diagnóstico de PH crônica acompanhados no ambulatório de Doenças Intersticiais foram avaliados para participação do estudo. Destes, foram excluídos 150 pacientes conforme ilustrado na **Figura 11**. 28 pacientes foram incluídos no estudo, conforme ilustração do diagrama.

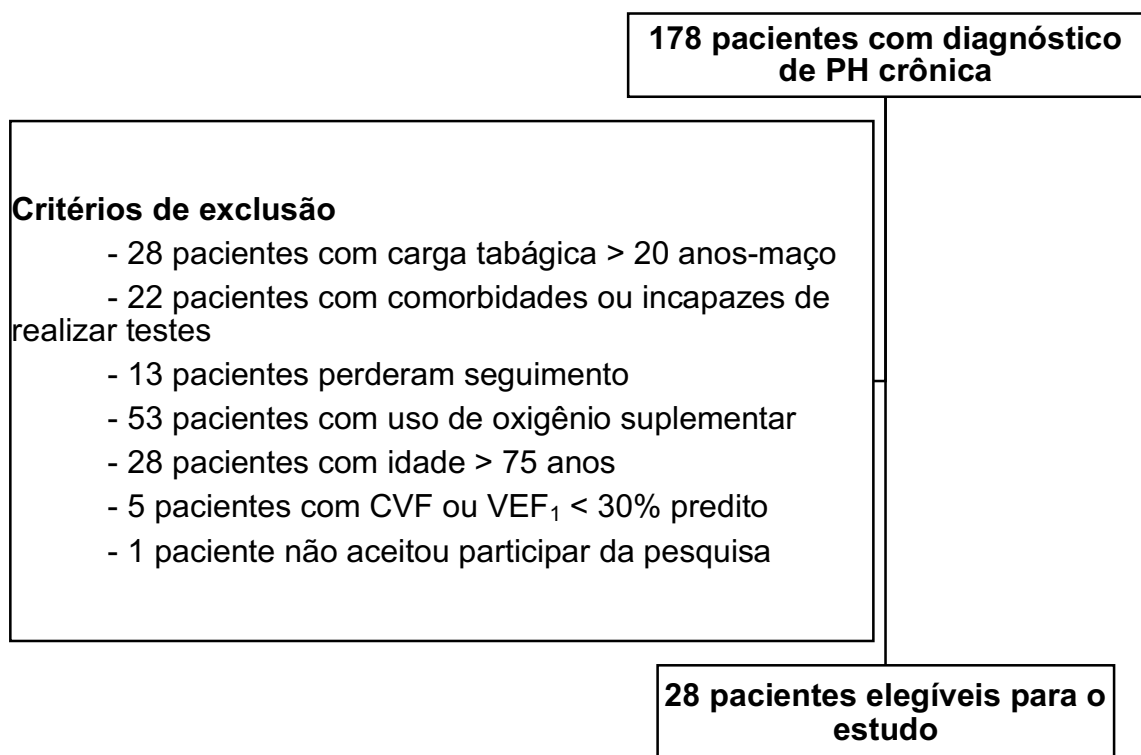


Figura 11 – Protocolo de recrutamento do estudo.

As características clínico-demográficas dos pacientes incluídos são apresentadas na **Tabela 5**. 57,1% dos pacientes eram do sexo feminino, com

idade média de $56 \pm 11,5$ anos. Os principais sintomas clínicos foram dispneia (86%) e tosse (82%). A mediana de duração dos sintomas antes do diagnóstico foi de 24 meses (12 - 45). Exposição a mofo (75%) e antígenos aviários (64%) foram os principais antígenos.

A biópsia pulmonar foi realizada em 79% dos pacientes e o lavado broncoalveolar em 75%. Dos pacientes biopsiados, 17 foram submetidos a biópsia transbrônquica. Os principais achados encontrados foram bronquiolite linfocitária crônica (n = 13), metaplasia bronquiolar (n = 2), padrão clássico com bronquiolite crônica celular e presença de granulomas malformados (n = 1) e em uma biópsia transbrônquica, o material não foi representativo. Dentre os 5 pacientes biopsiados a céu aberto, 4 pacientes apresentavam padrão de PINE associado a acometimento fibrótico bronquiolocêntrico e um paciente apresentava o padrão clássico da PH crônica.

18 (64%) dos pacientes estavam sob tratamento e 10 (36%) haviam recebido imunossupressão prévia. Os principais achados tomográficos foram opacidades em vidro fosco (93%) e fibrose (89%). O padrão de atenuação em mosaico nos cortes em inspiração estava presente em 54% dos pacientes em qualquer extensão.

Tabela 5 - Características clínico-demográficas dos pacientes com diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade crônica

Pacientes n	28
Sexo feminino n (%)	16 (57,1)
Idade (anos)	56 ± 11,5
Índice de massa corpórea (kg.m ⁻²)	27,2 (25,4 – 30,4)
Índice de dispneia basal (mMRC)	1 (1 – 2)
Tabagismo, n (%)	8 (29%)
Saturação de oxigênio em repouso, %	94 ± 2
Sintomas ao diagnóstico	
Dispneia, n (%)	24 (86%)
Tosse, n (%)	23 (82%)
Sibilância, n (%)	20 (71%)
Febre, n (%)	13 (46%)
Perda ponderal, n (%)	11 (38%)
Tempo para diagnóstico, em meses, mediana	35 (17- 54)
Duração dos sintomas, em meses, mediana	24 (12 - 45)
Exame físico	
Baqueteamento, n (%)	5 (18%)
Estertores em velcro, n (%)	18 (64%)
Grasnido, n (%)	5 (18%)
Exposições	
Mofo, n (%)	21 (75%)
Pássaros, n (%)	18 (64%)
Travesseiro de pena de ganso, n (%)	6 (21%)
Outros, n (%)	3 (11%)

Sem exposição reconhecida, n (%)	0 (0%)
Exposição atual / Exposição prévia	4 / 24
Lavado broncoalveolar, n (%)	21 (75%)
Contagem de linfócitos (mediana %)	23 (10 - 38)
Razão CD4/CD8	0,57 (0,37 – 1,29)
Biópsia pulmonar, n (%)	22 (79%)
Transbrônquica, n (%)	17 (77%)
Cirúrgica, n (%)	5 (23%)
Achados da tomografia de tórax de alta resolução	
Nódulos centrolobulares, n (%)	3 (11%)
Opacidades em vidro fosco, n (%)	26 (93%)
Atenuação em mosaico, n (%)	15 (54%)
Faveolamento, n (%)	4 (14%)
Reticulado / bronquiolectasias de tração, n (%)	25 (89%)
Enfisema, n (%)	0 (0%)
Cistos, n (%)	0 (0%)
Tratamento	
Tratamento, atual / prévio	18 / 10
Corticoesteróides, n (%)	25 (89%)
Drogas citotóxicas, n (%)	13 (46%)

Dados são descritos como média \pm desvio-padrão quando normalmente distribuídos ou como mediana (percentil 25-75). mMRC = *modified medical research council*.

5.2. Prova de função pulmonar

As características das provas de função pulmonar dos pacientes incluídos são apresentadas na **Tabela 6**. Na avaliação funcional, dois pacientes

com PH crônica apresentaram espirometria normal, porém com DL_{co} reduzida. O restante dos pacientes foi caracterizado pela presença de padrão ventilatório restritivo, associada à redução da DL_{co}. Nenhum paciente apresentou distúrbio ventilatório obstrutivo. Três pacientes apresentaram distúrbio ventilatório restritivo associado a aumento da relação VR/CPT > 0,45. Nenhum paciente apresentou padrão ventilatório misto ou resposta ao uso de salbutamol.

Tabela 6: Prova de função pulmonar em pacientes com PH crônica

CVF (L)	2,03 ± 0,65
CVF% previsto	57 ± 17
VEF1 (L)	1,75 ± 0,52
VEF1 % previsto	61 ± 16
VEF1 / CVF	0,87 ± 0,05
VEF1/CVF % previsto	106 (105 - 114)
FEF 25-75% (L)	2,64 ± 0,90
FEF 25-75% previsto	98 ± 31
CPT (L)	3,37 ± 0,90
CPT% previsto	64 (53 – 72)
VR (L)	1,18 (1,06 – 1,47)
VR % previsto	77 (60 – 88)
VR/CPT	0,39 ± 0,07
VR / CPT % previsto	141 ± 38
DLCO (ml/min/mmHg)	10,55 (7,13 – 17,64)
DLco % previsto	42 (31 – 63)

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 / 75). CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF = fluxo expiratório forçado; CPT = capacidade pulmonar total; VR = volume residual; DL_{co} = capacidade de difusão do monóxido de carbono.

5.3. Qualidade de vida relacionada à saúde

Em relação à qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36), os pacientes com PH crônica apresentam limitação em diversos campos, principalmente nos domínios físico e emocional, conforme demonstrado na **Tabela 7**.

Tabela 7 – Qualidade de vida (SF-36) dos pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica

SF-36	PH crônica (n = 28)
Capacidade física	46 ± 25
Limitação por problemas físicos	31 ± 38
Limitação por problemas emocionais	39 ± 44
Bem-estar emocional	66 ± 20
Vitalidade	57 ± 21
Desempenho social	72 ± 23
Dor	66 ± 29
Saúde geral	57 ± 24

Dados foram expressos em média ± desvio padrão. n = número de pacientes; SF-36 = *Short-Form Health Survey* - 36.

5.4. Teste de exercício cardiopulmonar incremental e avaliação de hiperinsuflação dinâmica

5.4.1. Avaliação do teste entre pacientes com PH crônica e indivíduos saudáveis

A **tabela 8** mostra a comparação entre as provas de função pulmonar entre pacientes com PH crônica e indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo. Pacientes com PH crônica apresentavam volumes pulmonares mais reduzidos do que os controles normais.

Tabela 8 – Comparação entre provas funcionais entre pacientes com diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade crônica e controles saudáveis

	PH crônica (n = 28)	Controles (n = 18)
Sexo feminino, n (%)	16 (57,1)	10 (55,6)
Idade (anos)	56 ± 11,5	54 ± 12,8
Índice de massa corpórea (kg.m ⁻²)	27,2 (25,4 – 30,4)	26,6 (23 – 28)
Teste de função pulmonar		
CVF, L	2,03 ± 0,65	3,33 ± 0,85 *
CVF, % predito	57 ± 17	89 ± 10 *
VEF ₁ , L	1,75 ± 0,52	2,74 ± 0,62 *
VEF ₁ , % predito	61 ± 16	90 ± 10 *
VEF ₁ / CVF	0,87 ± 0,05	0,82 ± 0,04 *

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 / 75). PH: pneumonite de hipersensibilidade; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo. * p < 0,05

A **tabela 9** mostra os dados de TCPE no pico de exercício. Os pacientes com PH crônica tiveram menor desempenho de exercício e menor $\dot{V}O_2$ de pico

em comparação com indivíduos saudáveis. Em relação à resposta ventilatória, pacientes com PH crônica apresentaram uma reserva ventilatória menor, maior frequência respiratória, um V_T menor e hiperventilação (maior *slope* $\dot{V}_E / \dot{V}_{CO_2}$) durante o exercício. Adicionalmente, os pacientes com PH crônica tiveram uma frequência cardíaca menor e um $\dot{V}O_2/FC$ menor em comparação aos controles; no entanto, nenhum paciente apresentou evidência de limitação cardiovascular, incluindo HP com platô precoce no $\dot{V}O_2/FC$ ou redução significativa da PET_{CO_2} (mmHg) durante o teste. Finalmente, todos os pacientes com PH crônica apresentaram dessaturação durante o exercício, maior pontuação nos valores de escore de dispneia (Borg), e apresentaram maior prevalência de dispnéia (93%) como principal motivo de interrupção do TCPE.

Tabela 9: Dados no pico do esforço no teste de exercício cardiopulmonar incremental em cicloergômetro nos pacientes com PH crônica comparados a controles saudáveis.

	PH crônica (n = 28)	Controles (n = 18)	p
Duração TCPE (min)	7:24 ± 3:02	7:17 ± 2:05	0,89
Carga (W)	66 ± 35	138 ± 69	<0,001
(% pred)	53 ± 23	104 ± 35	<0,001
$\dot{V}O_2$ (mL/min)	1122 (968 – 1511)	1764 (1222 – 2285)	0,009
(mL/kg/min)	16,6 (12,3 – 19,98)	25,1 (16,9 – 32,0)	0,003
(% pred)	83 (63 - 97)	112 (89 – 118)	<0,001
$\dot{V}CO_2$ (mL/min)	1178 (936 – 1584)	2033 (1210 – 2574)	0,005
RER	1,04 ± 0,14	1,08 ± 0,13	0,30
<i>Slope</i> $V_E/\dot{V}CO_2$	37 ± 5	31 ± 4	<0,001
V_E (L/min)	50 (42 – 63)	71 (45 – 89)	0,05
%VVM	89 (66 – 94)	58 (48 – 64)	<0,001
V_T (L)	0,91 (0,82 – 1,25)	1,75 (1,29 – 2,21)	<0,001
f	52 ± 11	40 ± 10	0,001
FC (bpm)	133 ± 20	149 ± 26	0,03

(%pred)	84 (75 - 89)	95 (88 - 99)	0,008
$\dot{V}O_2/FC$ (mL/bat/min)	9,5 ± 2,9	12,6 ± 5,0	0,01
(%pred)	93 ± 19	122 ± 29	<0,001
SpO ₂ (%)	81 ± 7	95 ± 2	<0,001
Borg (dispneia)	8 (5 - 10)	4 (1 - 7)	0,004
Borg (perna)	8 (4 - 9)	7 (4 - 9)	0,71
ΔCI (L)	- 0,01 ± 0,20	0,11 ± 0,25	0,08
(%)	1,92 ± 12	4,96 ± 11	0,43
V _T /CI	0,77 ± 0,15	0,68 ± 0,16	0,06

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75). n: número de pacientes; PH: pneumonite de hipersensibilidade; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; $\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico; RER: $\dot{V}CO_2$ pico/ $\dot{V}O_2$ pico; V_E: ventilação-minuto; %VVM: reserva ventilatória; V_T: volume corrente; f: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; $\dot{V}O_2/FC$: pulso de oxigênio; SpO₂: saturação periférica de oxigênio mínima no esforço; CI: capacidade inspiratória; ΔCI : variação da CI ao final do TCPE.

A **Figura 12** ilustra as respostas da ventilação minuto (V_E), V_T e dispnéia (escala Borg) em relação à carga de trabalho (watts) durante o teste de exercício em pacientes com PH crônica em comparação aos controles. Houve uma significância estatística entre V_E em pacientes e controles em todas as cargas de trabalho (p <0,05) e no V_T entre pacientes com PH crônica e controles em roda-livre (sem carga), 40W e no pico de exercício (p <0,05). Apesar dos valores de Borg dispneia serem maiores no grupo PH crônica em relação ao grupo controle, não houve significância estatística entre os grupos. Nenhum paciente apresentou complicações que determinaram interrupção precoce do teste.

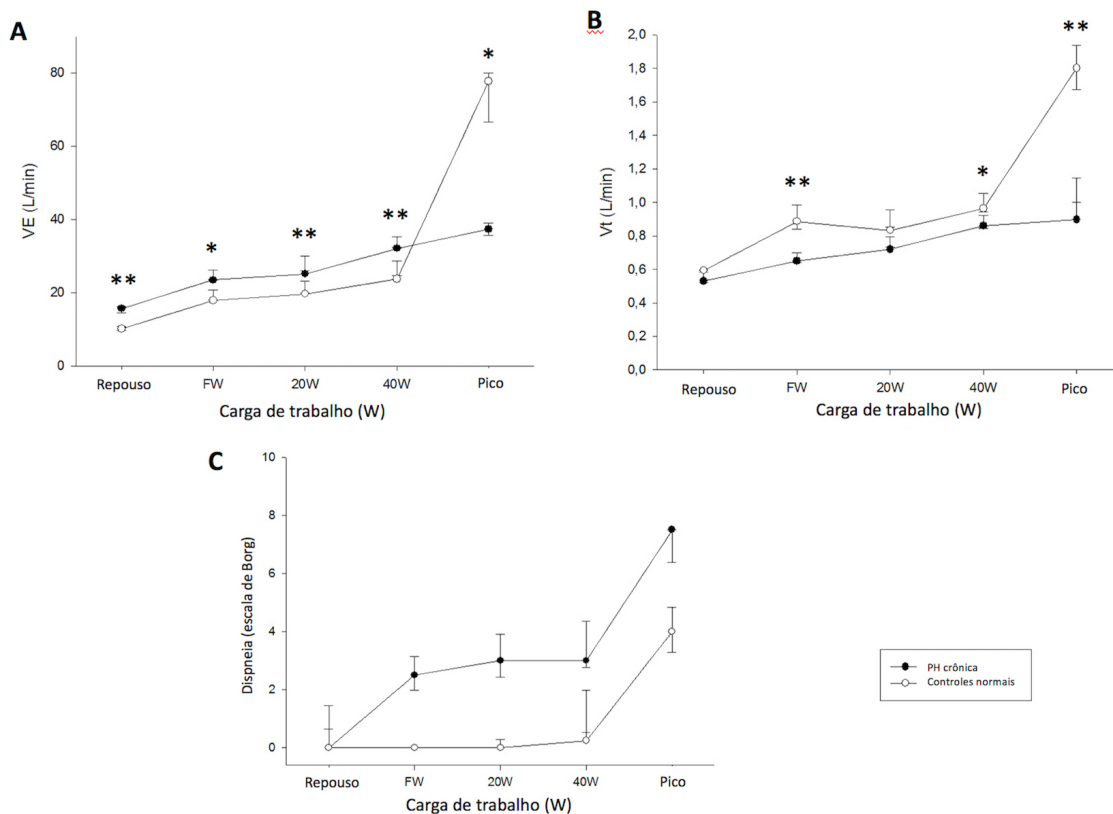


Figura 12 - Ventilação minuto (V_E), volume corrente (V_T) e escores de dispneia (Borg) pareados por carga de trabalho (watts) durante teste incremental em cicloergômetro em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica comparado com controles normais pareados pela idade. Quando comparado a controles, o V_E foi maior no grupo PH crônica em qualquer carga de exercício, enquanto o V_T for maior em controles na roda-livre (FW), 40W e no pico do exercício. Apesar dos escores de dispneia serem maiores no grupo PH crônica quando comparado a controles, não houve significância estatística. Valores expressos como média \pm erro padrão. * $p < 0.05$ e ** $p < 0.005$ para PH crônica vs. controles em repouso, FW, em cargas padronizadas e no pico do exercício.

5.4.2. Avaliação do teste entre pacientes com PH crônica com capacidade de exercício normal e baixa

A **Tabela 10** mostra os dados de TCPE no pico do exercício comparando pacientes com PH crônica com capacidade de exercício normal ($\dot{V}O_2 \geq 84\%$ previsto) e baixa. Todos os pacientes interromperam o teste devido à dispneia, com exceção de dois pacientes, ambos no grupo de capacidade de exercício normal. Os pacientes com baixo $\dot{V}O_2$ de pico apresentaram, como

esperado, um menor desempenho de exercício, maior hiperventilação ($\dot{V}_E / \dot{V}_{CO_2}$) e um V_T menor. Houve também diferenças no pulso de oxigênio e na frequência cardíaca. Não houve diferença em todas as outras variáveis de exercício, incluindo a variação da CI e da V_T / CI entre pacientes com capacidade de exercício normal e baixa.

Tabela 10: Comparação dos dados obtidos no pico do esforço e da avaliação de hiperinsuflação dinâmica no teste de exercício cardiopulmonar incremental em cicloergômetro entre os pacientes com VO_2 pico $\geq 84\%$ previsto e $VO_2 < 84\%$ previsto

	VO₂ \geq 84% (n = 14)	VO₂ < 84% (n = 14)	p
Duração do TCPE (min)	8,4 \pm 2,4	6,0 \pm 2,5	0,02
Carga (W)	83,4 \pm 36	47,9 \pm 24	0,005
(%pred)	70,0 \pm 17	36,0 \pm 15	< 0,001
\dot{V}_{O_2} (mL/min)	1282 (1061 – 2102)	992 (865 – 1192)	0,01
(% pred)	99 \pm 12	63 \pm 11	< 0,001
\dot{V}_{CO_2} (mL/min)	1383 (1099 - 2177)	982 (841 - 1274)	0,008
PETCO₂ (mmHg)	30,8 \pm 4,2	29,2 \pm 3,1	0,27
RER	1,04 \pm 0,12	1,03 \pm 0,16	0,81
Slope V_E / \dot{V}_{CO_2}	34 \pm 3,6	39 \pm 5,0	0,004
V_E (L/min)	57 (47 – 78)	44 (40 – 54)	0,04
%VVM	90 (83 – 93)	78 (59 - 105)	0,45
V_T (L)	1,15 (0,97 – 1,67)	0,84 (0,78-0,90)	0,002
f	49 \pm 8	54 \pm 12	0,21
FC (bpm)	139 \pm 13	128 \pm 23	0,12
(%pred)	88 \pm 7	78 \pm 12	0,009
\dot{V}_{O_2}/FC (mL/bat/min)	10,8 \pm 3,1	8,2 \pm 2,0	0,02
(%pred)	107 \pm 11	80 \pm 13	< 0,001
SpO₂ (%)	83 \pm 6	79 \pm 8	0,10

Escore Borg (dispneia)	5 (4 - 9)	9 (5 - 10)	0,13
Escore Borg (perna)	7 (5 - 9)	9 (2 - 9)	0,91
ΔCI (L)	-0,01 \pm 0,27	- 0,02 \pm 0,12	0,94
(%)	2,5 \pm 16	1,4 \pm 9	0,81
Vt/CI	0,80 \pm 0,13	0,75 \pm 0,17	0,40

Dados foram expressos em média \pm desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75). n: número de pacientes; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; $\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico; PETCO₂: pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração; RER: $\dot{V}CO_2$ pico/ $\dot{V}O_2$ pico; V_E: ventilação-minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; %VVM: reserva ventilatória; V_T: volume corrente; f: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; $\dot{V}O_2/FC$: pulso de oxigênio; SpO₂: saturação periférica de oxigênio mínima no esforço; CI: capacidade inspiratória; Δ CI: variação da CI ao final do TCPE.

A **Figura 13** ilustra o escore de dispneia (Borg), V_E e V_T pareados pela carga de trabalho (*watts*), durante o TCPE em pacientes com PH crônica com $\dot{V}O_2$ normal e baixo em comparação a controles saudáveis pareados pela idade. Os indivíduos saudáveis incrementaram o V_E em todas as cargas de trabalho, enquanto o V_T foi maior em comparação a pacientes com PH crônica com capacidade de exercício normal e baixa durante o FW ($p < 0,05$) e no pico de exercício ($p < 0,005$). A escala de dispneia de Borg foi maior em pacientes com PH crônica com baixa capacidade de exercício, porém sem significância estatística; pacientes com PH crônica com capacidade de exercício normal apresentaram os mesmos escores de dispneia do que os controles saudáveis.

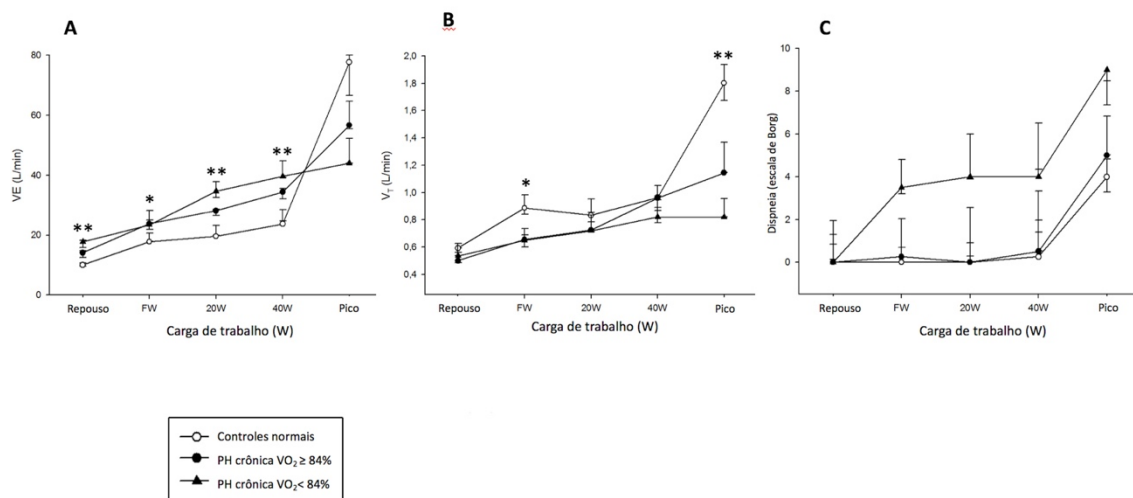


Figura 13: Ventilação minuto (VE), volume corrente (V_T) e escala de dispneia de Borg pareados pela carga de trabalho (watts) durante o teste incremental em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica com $\dot{V}O_2$ normal e baixo em comparação a controles saudáveis pareados pela idade. Os controles saudáveis aumentaram o VE em todas as cargas de trabalho em comparação a pacientes com PH crônica, enquanto o V_T assumiu o mesmo comportamento na roda-livre (sem carga) e no pico de exercício. A escala de dispneia de Borg foi maior em pacientes com PH crônica com baixa capacidade de exercício, porém sem significância estatística; pacientes com PH crônica com capacidade de exercício normal apresentaram os mesmos escores de Borg dispneia do que controles saudáveis. Os valores são expressos em médias \pm erro padrão. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,005$ para PH crônica vs. indivíduos de controle em repouso, roda livre (FW), em cargas de trabalho padronizadas e no pico de exercício.

Um paciente com PH crônica não conseguiu realizar manobras de CI aceitáveis de acordo com o protocolo e não foi incluído na análise. Não houve diferença estatisticamente significativa na variação da CI entre controles saudáveis e pacientes com PH crônica, embora tenha havido uma tendência de maiores valores de V_T / CI em pacientes com PH crônica ($p = 0,06$). Em relação aos 27 pacientes restantes, 5 (18%) tiveram uma diminuição de CI acima de 10% durante o exercício, consistentes com HD, enquanto nenhuma diminuição da CI foi observada no grupo controle. A variação de CI em relação à carga de trabalho no pico de esforço em comparação com os níveis basais em porcentagem e em litros é ilustrada na **Figura 14**. Três pacientes com PH crônica e HD apresentavam capacidade de exercício normal e 2 apresentavam baixa capacidade de exercício.

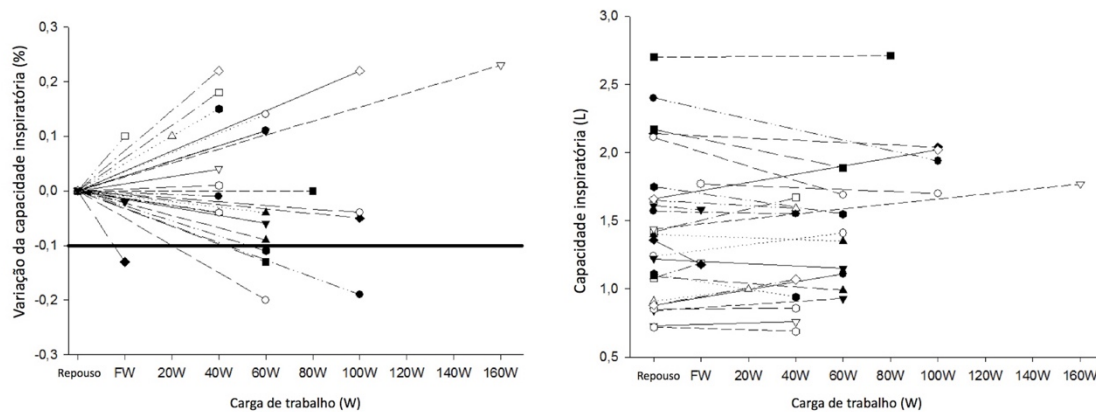


Figura 14: Variação da capacidade inspiratória (em percentual, à esquerda, e em litros, à direita) em relação à carga no pico do esforço comparado com níveis basais em pacientes com PH crônica. 5 de 27 pacientes (18%) apresentaram uma queda da CI no pico de exercício acima de 10%.

A **Tabela 11** compara os valores de função pulmonar entre pacientes com PH crônica com capacidade de exercício normal e baixa. Os pacientes com capacidade de exercício normal apresentaram volumes pulmonares mais preservados. Chama a atenção que a CPT e a DL_{CO} foram significativamente menores no grupo com capacidade de exercício reduzida.

Tabela 11: Comparação entre testes funcionais pulmonares entre pacientes com PH crônica com VO₂ pico ≥ 84% previsto e VO₂ < 84% previsto

	VO ₂ ≥ 84% previsto (n = 14)	VO ₂ < 84% previsto (n = 14)	p
CVF, L	2,22 ± 0,60	1,85 ± 0,66	0,13
CVF, % previsto	62 (58 - 70)	45 (41 - 59)	0,002
VEF ₁ , L	1,88 ± 0,45	1,62 ± 0,56	0,20
VEF ₁ , % previsto	70 ± 13	53 ± 14	0,003
VEF ₁ / CVF	0,86 ± 0,06	0,89 ± 0,04	0,14
VEF ₁ / CVF, % previsto	106 (105 - 113)	108 (105 - 115)	0,54
FEF 25-75, % previsto	101 ± 29	95 ± 34	0,65
CPT, L	3,67 (3,00 – 4,17)	2,92 (2,43 – 3,59)	0,14
CPT, % previsto	69 (62 – 77)	55 (49 – 67)	0,005
VR, L	1,33 (1,10 – 1,52)	1,15 (0,98 – 1,38)	0,25
VR, % previsto	78 (69 - 91)	76 (56 - 86)	0,35
VR / CPT	0,37 ± 0,06	0,41 ± 0,07	0,21
VR / CPT, % previsto	131 ± 29	151 ± 45	0,17
DL _{CO} , % previsto	50 (38 – 71)	33 (26 – 45)	0,01

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75). Definição das abreviações: CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado em 1s; FEF = fluxo expiratório forçado; CPT = capacidade pulmonar total; VR = volume residual; DL_{CO} = difusão de monóxido de carbono. * p < 0.05.

A análise da curva ROC mostrou que a CVF (% previsto) com a maior acurácia para prever capacidade de exercício reduzida em pacientes com PH crônica foi de 58,5% (sensibilidade e especificidade de 78,6%; área sob a curva 0,824; IC 95%, 0,67-0,98; p = 0,004), seguida da CPT (% previsto) de 58,5% (sensibilidade: 92,9%; especificidade 64,3%; área sob a curva 0,806, IC 95%, 0,64 - 0,97; p = 0,006) e DL_{CO} (% previsto) de 30,0% (sensibilidade 100%;

especificidade 46,2%; área sob a curva 0,778; IC 95%, 0,60 - 0,96; $p = 0,02$).
(Figura 15)

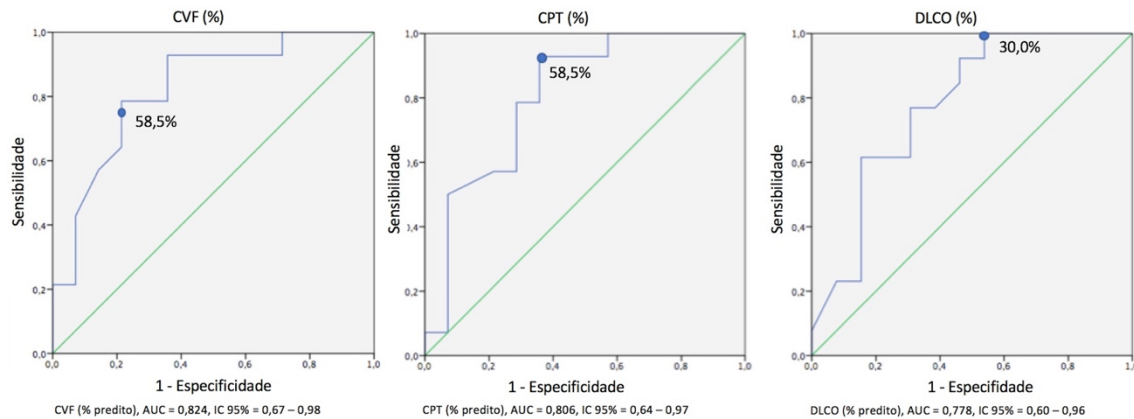


Figura 15: Curva ROC para CVF em % do predito, CPT em % do predito e DL_{CO} em % do predito como fatores preditivos para capacidade de exercício reduzida em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica. CVF = capacidade vital forçada; CPT = capacidade pulmonar total; DL_{CO} = difusão de monóxido de carbono; AUC = área sob a curva; IC = intervalo de confiança.

A **Tabela 12** compara o questionário de qualidade de vida SF-36 em pacientes com PH crônica de acordo com a capacidade de exercício. Como esperado, pacientes com PH crônica com baixa capacidade de exercício apresentaram escores de capacidade física mais baixos (55 ± 27 vs. 36 ± 20 , $p = 0,05$) e uma tendência para menores pontuações em limitação por problemas físicos ($p = 0,09$) e vitalidade ($p = 0,06$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos outros domínios.

Tabela 12: Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre pacientes com PH crônica com VO₂ no pico ≥ 84% predito e VO₂ < 84% predito

	VO ₂ ≥ 84% predito (n = 14)	VO ₂ < 84% predito (n = 14)	p
Escores sobre o domínio físico			
Capacidade física	55 ± 27	36 ± 20	0,05*
Limitação por problemas físicos	50 (0 – 75)	0 (0 – 25)	0,09
Dor	79 (45 – 100)	68 (48 – 83)	0,43
Saúde geral	63 (39 - 90)	45 (34 - 69)	0,15
Escores sobre o domínio mental			
Limitação por problemas emocionais	17 (0 – 100)	33 (0 – 100)	0,73
Vitalidade	65 ± 25	50 ± 14	0,06
Bem-estar emocional	70 ± 21	63 ± 19	0,38
Desempenho social	75 ± 22	69 ± 25	0,48

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75). n = número de pacientes; PH = pneumonite de hipersensibilidade; SF-36 = *Short-Form Health Survey* - 36. * p < 0.05.

5.5. Análise da tomografia computadorizada de tórax

5.5.1. Densidade pulmonar em pacientes com PH crônica e indivíduos saudáveis

Na **Figura 16**, a frequência de distribuição dos histogramas sobre a densidade pulmonar total na expiração (**Fig. 16A, 16C**) e inspiração (**Fig. 16B, 16D**) foi reportada em pacientes com PH crônica (**Fig. 16A, 16B**) e indivíduos

saudáveis (**Fig. 16C, 16D**). Comparado a indivíduos saudáveis, pacientes com PH crônica apresentam maiores diferenças individuais entre os pacientes; de uma forma geral, a população de pacientes com PH crônica apresenta maior mediana e intervalo interquartil ($p < 0.001$) e menor assimetria e curtose ($p < 0,001$).

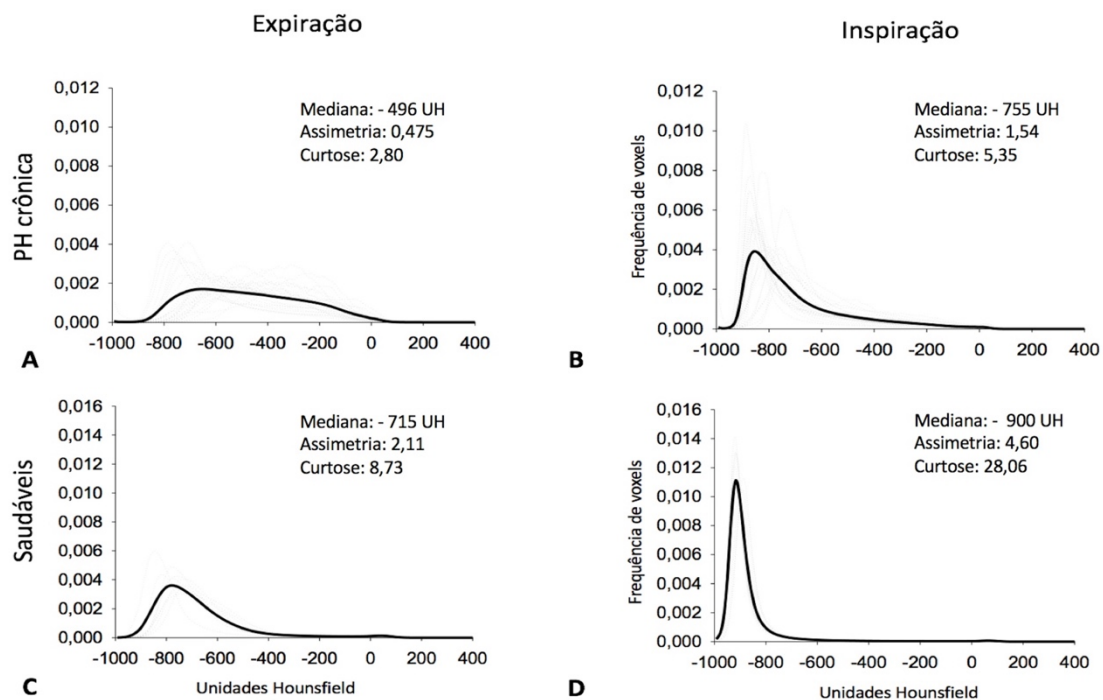


Figura 16 – Frequência de distribuição dos histogramas sobre o volume de densidade pulmonar em pacientes com PH crônica (A/B) e controles saudáveis (C/D) em cortes tomográficos obtidos em expiração (A/C) e inspiração (B/D). Na PH crônica, os histogramas apresentam maior heterogeneidade individual, curvas deslocadas para a direita indicando valores maiores de UH, e menor assimetria e curtose do que controles saudáveis.

A **Figura 17** representa a análise do parênquima pulmonar em terços: gradiente apico-caudal (**Fig. 17A, 17B**) e gradiente ventro-dorsal (**Fig. 17C, 17D**). Em saudáveis, não há diferenças no gradiente apico-caudal. Em pacientes com PH crônica, as áreas apicais apresentam maior densidade do que as áreas intermediárias ($p = 0,018$ em inspiração, $p = 0,019$ em expiração) e as áreas caudais ($p = 0,003$ em inspiração, $p = 0,001$ em expiração). Nas regiões ventro-dorsais (gravidade-dependentes), controles saudáveis apresentam diferenças significativas entre os três terços pulmonares na

expiração ($p < 0,005$) e entre as regiões ventral e dorsal na inspiração ($p = 0,008$). Na PH crônica, as diferenças entre as regiões ventrais e dorsais foram encontradas na expiração ($p < 0,05$).

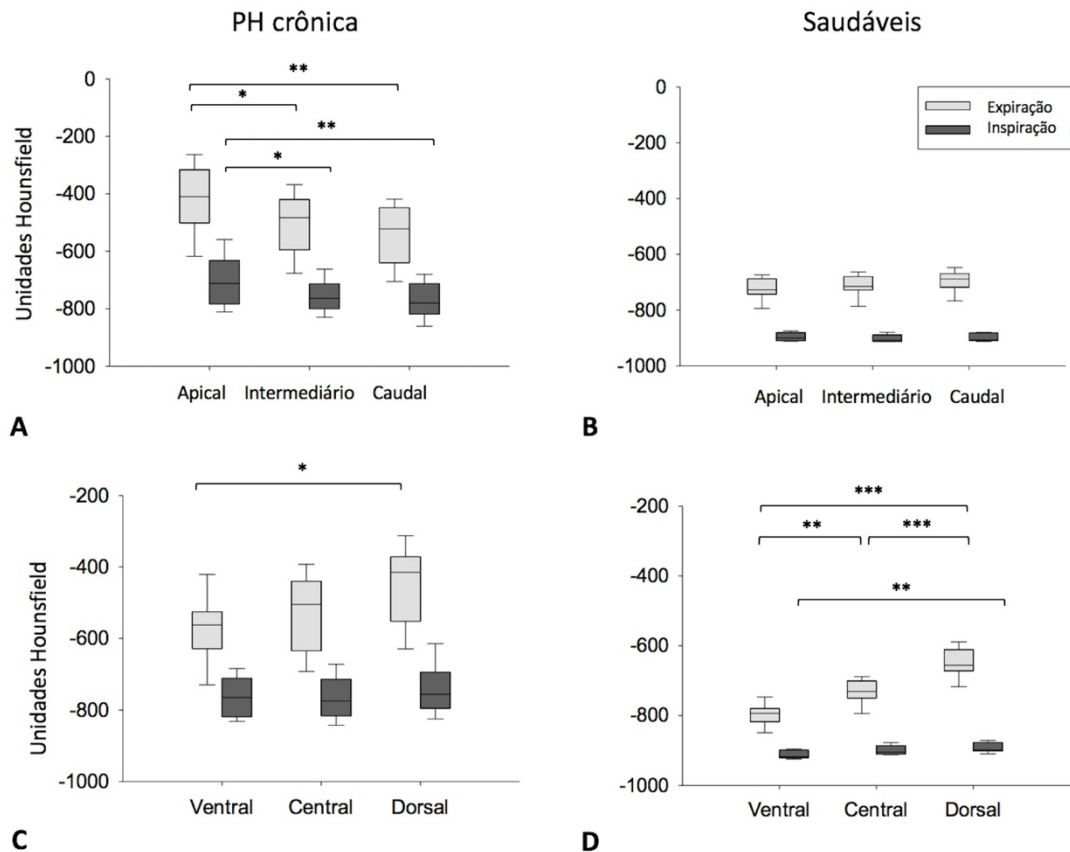


Figura 17: Análise dos terços pulmonares em direção ápico-caudal (A/B) e ventro-dorsal (C/D) em pacientes com PH crônica (A/C) e controles saudáveis (B/D). Os cortes em expiração são representados em cinza claro; em cinza escuro, a inspiração. Em pacientes com PH crônica, áreas apicais têm significativamente maior densidade do que as áreas intermediárias e caudais, tanto na inspiração quanto na expiração. Nenhuma diferença foi observada em controles saudáveis entre as regiões ápico-caudais. Na direção ventro-dorsal, controles saudáveis apresentam diferenças significantes entre os três terços pulmonares na expiração devido ao efeito da gravidade sobre o parênquima pulmonar. Na PH crônica, diferenças significativas foram observadas somente na expiração entre as regiões ventrais e dorsais. As caixas indicam o interquartil 25, mediana e interquartil 75 dos valores calculados para todos os pacientes. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

5.5.2. Quantificação de achados radiológicos específicos

Na **Figura 18**, são mostrados os valores de densidade para classificação pulmonar na inspiração e expiração resultantes da análise das ROI, intervalos estes obtidos previamente (**Figura 9**). O volume pulmonar classificado de acordo com a metodologia aplicada foi de 96,31% e 91,31% para a inspiração e expiração, respectivamente.

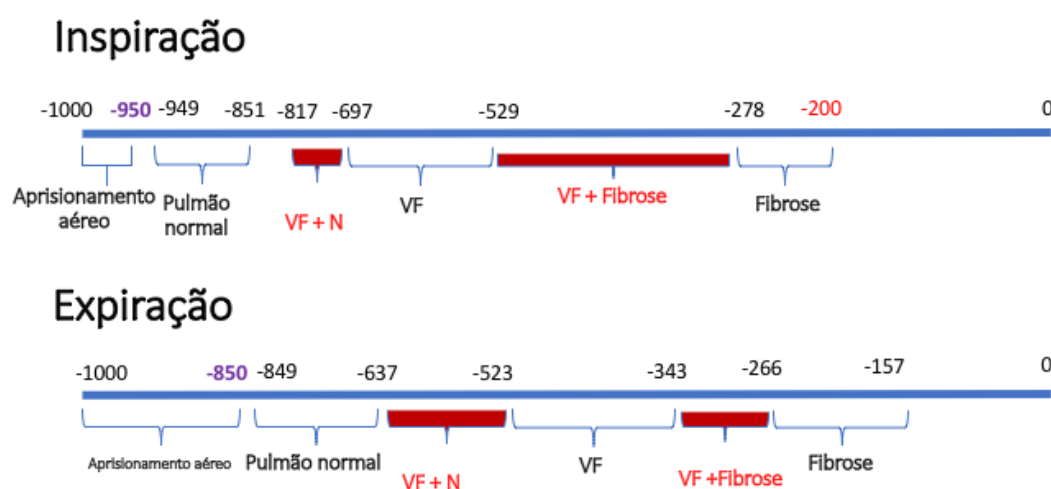


Figura 18 – Valores de densidade para classificação do volume pulmonar em inspiração e expiração. VF = vidro fosco; N = normal.

A **Figura 19** mostra a extensão em inspiração (**Fig. 19A**) e expiração (**Fig. 19B**) de cada subcategoria de classificação tomográfica em pacientes com PH crônica (cinza claro) e controles saudáveis (cinza escuro). Em saudáveis, 66% e 74% do tecido pulmonar foi classificado como parênquima normal na inspiração e expiração, respectivamente. Em comparação a controles saudáveis, na PH crônica encontra-se: 1) menor porcentagem de parênquima normal ($p < 0,001$); 2) menor extensão de áreas de atenuação em mosaico (áreas com atenuação reduzida) e aprisionamento aéreo ($p < 0,001$); 3) um maior percentual de vidro fosco (30,74%), vidro fosco + fibrose (18,93%), normal + vidro fosco (16,02%) e fibrose (15,16%), $p < 0,001$.

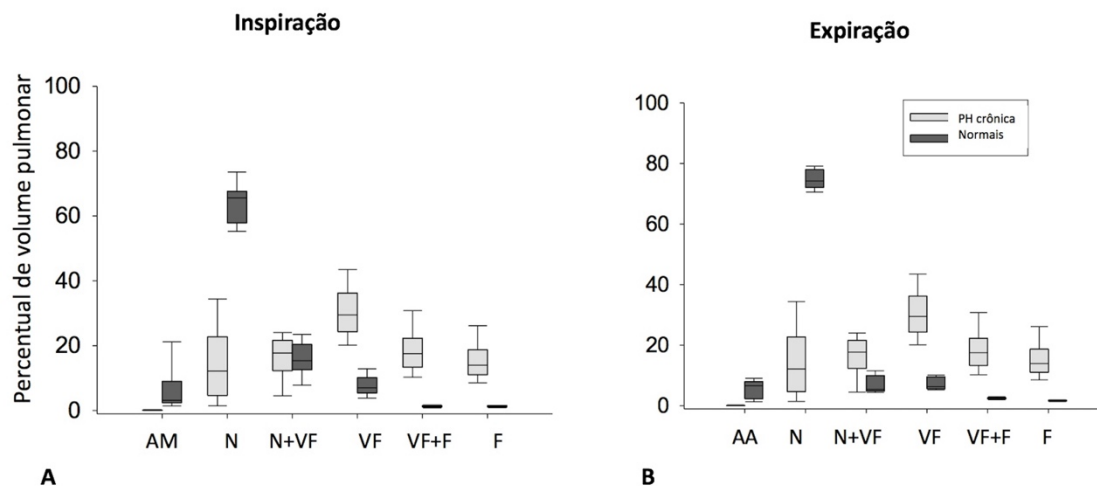


Figura 19: Percentual de comprometimento pulmonar em controles saudáveis (cinza escuro) e pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica (cinza claro) tanto em cortes em inspiração (A) quanto em expiração (B). Em indivíduos saudáveis, há uma predominância de tecido pulmonar classificado como normal. Em pacientes com PH crônica, há um maior percentual de pulmão classificado como VF, VF+F e fibrose. Não há áreas de atenuação em mosaico / aprisionamento aéreo significativas. As caixas indicam o interquartil 25, mediana e interquartil 75 dos valores calculados para todos os pacientes. AM = atenuação em mosaico; AA = aprisionamento aéreo; N = normal; N+VF = normal + opacidade em vidro fosco; VF = opacidade em vidro fosco; VF+F = opacidade em vidro fosco + fibrose; F = fibrose.

A **Figura 20** mostra a quantificação ápico-caudal na inspiração (**Fig. 20A, 20B**) e expiração (**Fig. 20C, 20D**) para cada classificação de acometimento pulmonar em pacientes com PH crônica (**Fig. 20A, 20C**) e controles saudáveis (**Fig. 20B, 20D**). Na PH crônica é encontrada uma maior extensão de fibrose ($p < 0,01$ tanto na inspiração quanto na expiração) e um menor percentual de parênquima normal ($p < 0,001$ na inspiração e $p < 0,05$ na expiração) no terço apical.

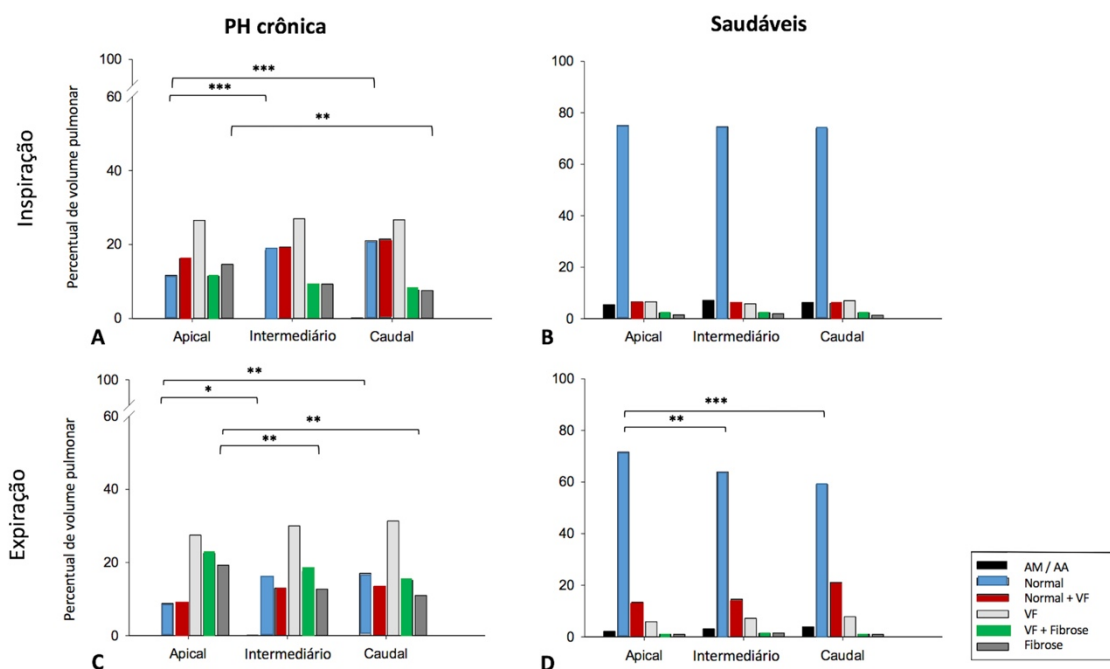


Figura 20 - Percentual de acometimento pulmonar em regiões apical, intermediária e caudal em pacientes com PH crônica (A/C) e controles saudáveis (B/D) na inspiração (A/B) e expiração (C/D). Na porção mais apical, pacientes com PH crônica apresentam maior percentual de fibrose tanto na inspiração quanto na expiração, e um menor percentual de parênquima normal. Em controles saudáveis, ainda observamos uma diminuição do tecido classificado como normal na expiração desde a região apical até a caudal. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

5.5.3. Correlação entre quantificação tomográfica e provas funcionais pulmonares

A **Tabela 13** mostra a análise da correlação entre cada subcategoria de classificação tomográfica pulmonar e as provas funcionais pulmonares na inspiração: 1) as áreas de redução da atenuação (atenuação em mosaico) não se correlacionaram com nenhum parâmetro das provas de função pulmonar, nem mesmo com as variáveis de obstrução; 2) o percentual de pulmão normal se correlacionou positivamente com a CPT%, CVF%, VEF1% e $DL_{CO}\%$; 3) VF, VF + fibrose e fibrose (i.e. tecido pulmonar com maior densidade) se correlacionaram negativamente com VEF1% e CVF%; 4) a fibrose se correlacionou negativamente com CVF%, VEF1% e $DL_{CO}\%$.

Tabela 13: Coeficientes de correlação (r) entre parâmetros funcionais pulmonares e extensão das subcategorias de classificação pulmonar na pneumonite de hipersensibilidade crônica nos cortes em inspiração

Parâmetro funcional (%)	Escores quantitativos - INSPIRAÇÃO					
	Áreas baixa atenuação ‡	Normal‡	N+VF	VF	VF + F	F
CPT (%)‡	0,280	0,491**	0,336	-0,398*	-0,343	-0,346
VR (%)‡	-0,045	0,033	0,033	-0,071	-0,101	-0,115
Relação VR/CPT	-0,068	-0,308	-0,361	0,059	0,380	0,428*
RV/TLC (%)	-0,275	-0,346	-0,365	0,365	0,337	0,162
CVF (%)	0,302	0,577**	0,393*	-0,514**	-0,469*	-0,483*
VEF ₁ (%)	0,333	0,572**	0,406*	-0,514**	-0,433*	-0,461*
VEF ₁ / CVF (%)	-0,064	-0,364	-0,323	0,327	-0,465*	0,309
FEF25-75 (%)	0,279	0,051	0,037	-0,001	0,120	-0,055
DL _{CO} (%)‡	0,188	0,425*	0,362	-0,254	-0,317	-0,423*

VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total; CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF = fluxo expiratório forçado entre 25% e 75%; DL_{CO} = capacidade de difusão de monóxido de carbono; N + VF = normal + vidro fosco; VF = vidro fosco; VF + F = vidro fosco + fibrose; F = fibrose. ** p = 0,01 / *p = 0,05 ‡ Correlação de Spearman.

5.5.4. Análise das áreas de baixa atenuação

10 pacientes foram classificados como presença de mosaico e 17 pacientes como ausência de mosaico, com uma concordância intra-observador de 67%. A **Tabela 14** mostra a quantificação de cada subcategoria de classificação pulmonar em dois grupos, demonstrando maior percentual de fibrose na expiração em pacientes sem áreas significativas de aprisionamento aéreo (p = 0,04).

Tabela 14: Correlação entre parâmetros de função pulmonar e classificação da atenuação em mosaico em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica

INSPIRAÇÃO	Sem mosaico (n = 17)	Mosaico (n = 10)	P
AAR	0,08 (0,02–0,11)	0,10 (0,58–0,22)	0,14
Normal	7,72 (1,74–24,82)	13,82 (6,95–24,35)	0,35
N + VF	14,71 ± 8,33	18,26 ± 5,78	0,25
VF	29,95 ± 9,31	32,08 ± 8,09	0,55
VF + F	20,42 ± 8,47	16,40 ± 6,86	0,41
F	15,06 ± 6,35	11,50 ± 6,55	0,74

EXPIRAÇÃO			p
Aprisionamento aéreo	0,06 (0,03–0,34)	0,43 (0,06–1,35)	0,11
Normal	7,64 (2,60–18,84)	18,81 (4,73–37,13)	0,14
N + VF	26,17 ± 7,44	27,58 ± 8,05	0,76
VF	28,19 ± 8,87	24,36 ± 9,81	0,75
VF + F	10,49 ± 4,31	8,04 ± 4,26	0,87
F	12,36 (9,77–15,59)	7,59 (5,41–11,96)	0,05*

Dados são reportados como média ± desvio-padrão quando normalmente distribuídos ou mediana (interquartil 25-75). AAR = áreas com atenuação reduzida; N + VF = normal + vidro fosco; VF = vidro fosco; VF + F = vidro fosco + fibrose; F = fibrose. *p < 0,05.

A **Tabela 15** mostra a correlação entre a atenuação em mosaico e as provas funcionais pulmonares: pacientes com mosaico apresentam maior CVF% predita (p = 0,04) e maior DL_{CO}% predito (p = 0,05).

Tabela 15: Correlação entre parâmetros de função pulmonar e classificação da atenuação em mosaico em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica.

Padrão mosaico	Sem mosaico (n = 17)	Mosaico (n= 10)	p
CPT (L)	3,33 ± 1,00	3,41 ± 0,79	0,45
CPT (%)	61 ± 12,63	72 ± 20,99	0,22
VR (L)	1,15 (1,02 – 1,50)	1,26 (1,14 – 1,46)	0,47
VR (%)	70 (60,50 – 79,50)	87 (70,30 – 95,50)	0,14
VR / CPT	0,39 ± 0,06	0,40 ± 0,07	0,65
VR / CPT (%)	137 ± 3,20	154 ± 43,40	0,75
CVF (L)	1,96 ± 0,61	2,08 ± 0,72	0,82
CVF (%)	52,90 ± 10,74	63,90 ± 22,90	0,05*
VEF₁ (L)	1,48 (1,32 – 2,35)	1,80 (1,32 – 2,06)	0,71
VEF₁ (%)	58 ± 11,41	68 ± 20,63	0,10
VEF₁/CVF	0,88 ± 0,04	0,87 ± 0,06	0,61
VEF₁/CVF (%)	106 (105 – 116)	109 (105 – 113)	0,98
FEF₂₅₋₇₅ (L/s)	2,44 (2,21 – 3,22)	2,60 (1,95 – 3,18)	0,90
FEF₂₅₋₇₅ (%)	95 ± 26,48	107,7 ± 35,57	0,27
DL_{CO}	9,32 (6,74 – 16,24)	11,95 (9,23 – 17,64)	0,33
DL_{CO} (%)	35 (29 – 52)	49 (41 – 74)	0,05*

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75). CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF: fluxo expiratório forçado; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; DL_{CO}: capacidade de difusão do monóxido de carbono.

5.6. Análise da oscilometria forçada

A **Tabela 16** mostra os resultados de oscilometria forçada em pacientes com PH crônica comparado a controles saudáveis, pareados por idade, sexo e IMC. Todas as manobras foram reprodutíveis em pacientes e saudáveis. Não houve diferenças significativas entre os grupos (PH crônica e controles) em relação aos valores de R5 (inspiração, expiração e respiração total). Entre os valores de X5, pacientes com PH crônica apresentavam valores mais negativos em valores absolutos, na expiração e na respiração total, em relação a controles.

Tabela 16: Comparação dos dados de oscilometria em pacientes com PH crônica e controles saudáveis

	PH crônica (n = 28)	Saudáveis (n = 19)	p
Idade	55,71 ± 11	55,05 ± 14	0,86
IMC	27,20 (25,4 – 30,5)	26,6 (23,8 – 29,6)	0,28
Dados oscilometria forçada			
R5 insp (cmH₂O/L/s)	2,71 (1,87 - 3,19)	2,15 (1,60 - 2,94)	0,30
R5 insp (%)	72,2 (57,1 – 88,4)	59,6 (50,4 – 96,6)	0,52
R5 exp (cmH₂O/L/s)	2,68 (1,82 - 3,09)	2,22 (1,80 - 3,18)	0,84
R5 exp (%)	72,3 ± 21,2	79,5 ± 34,1	0,38
R5 total (cmH₂O/L/s)	2,66 (1,81 - 3,15)	2,15 (1,72 - 3,00)	0,54
R5 total (%)	72,8 (55,9 – 86,1)	64,9 (51,6 – 103,1)	0,91
X5 insp (cmH₂O/L/s)	-1,12 (-1,71 - -0,62)	-1,00 (-1,50 - -0,45)	0,46
X5 insp (%)	78,8 ± 49,0	65,0 ± 35,8	0,30
X5 exp (cmH₂O/L/s)	-0,98 (-1,67 - -0,59)	-0,55 (-1,05 - -0,22)	0,04*
X5 exp (%)	75,6 (43,5 – 103,9)	47,9 (18,1 – 73,5)	0,05
X5 total (cmH₂O/L/s)	-1,00 (-1,79 - -0,62)	-0,61 (-1,02 - -0,19)	0,04*
X5 total (%)	77,6 ± 45,7	56,5 ± 34,5	0,09

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75). Insp = inspiração; Exp = expiração; R5 = resistência 5 Hz; X5 = reactância a 5 Hz; * p < 0,05.

A **tabela 17** mostra os resultados da oscilometria forçada antes e após o broncodilatador nos pacientes com PH crônica. Dentre os pacientes avaliados, apenas 3 apresentaram valores elevados de R5 (respiração total). Os valores de R5 na inspiração foram significativamente menores após o uso de broncodilatadores [64,8 (50,0 - 82,4)% previsto vs. 72,2 (57,1 - 88,4)%; $p = 0,03$]. No entanto, nenhum paciente apresentou resposta broncodilatadora evidenciada pela queda $> 40\%$ dos valores de R5; comparando-se somente os valores pré broncodilatador, nota-se que os valores de X5 na expiração foram significativamente menos negativos do que os valores de X5 na inspiração ($-1,10 \pm 0,67$ vs. $-1,22 \pm 0,79$; $p < 0,001$) em valores absolutos.

Tabela 17: Comparação de dados oscilométricos em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica pré e pós broncodilatador

	Pré BD	Pós BD	p
R5 insp (cmH₂O/L/s)	2,59 ± 0,78	2,42 ± 0,80	0,04*
R5 insp (%)	72,2 (57,1 – 88,4)	64,8 (50,0-82,4)	0,05*
R5 exp (cmH₂O/L/s)	2,59 ± 0,86	2,55 ± 0,92	0,72
R5 exp (%)	72,3 ± 21,2	72,0 ± 24,1	0,89
R5 total (cmH₂O/L/s)	2,59 ± 0,81	2,49 ± 0,85	0,29
R5 total (%)	72,4 ± 20,2	70,4 ± 23,0	0,44
X5 insp (cmH₂O/L/s)	-1,22 ± 0,79	-1,09 ± 0,73	0,20
X5 insp (%)	78,8 ± 49,0	78,5 ± 47,2	0,96
X5 exp (cmH₂O/L/s)	-1,10 ± 0,67	-1,09 ± 0,59	0,89
X5 exp (%)	75,2 ± 46,6	75,1 ± 39,9	0,99
X5 total (cmH₂O/L/s)	-1,15 ± 0,70	-1,04 ± 0,63	0,14
X5 total (%)	77,6 ± 45,7	76,1 ± 42,0	0,75

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75). BD = broncodilatador; insp = inspiração; exp = expiração; R5 = resistência a 5 Hz; X5 = reactância a 5 Hz. * $p < 0,05$.

A **tabela 18** mostra os dados da oscilometria forçada em pacientes de acordo com a presença / ausência de mosaico na classificação previamente adotada. Em relação aos dados da FOT, não houve diferença estatística entre os grupos com ou sem áreas de mosaico em termos de valores de R5 ou X5 (inspiração, expiração e da respiração total, em valores absolutos e previstos).

Tabela 18: Comparação dos dados de oscilometria em pacientes com e sem atenuação em mosaico

	Mosaico (n = 10)	Sem mosaico (n = 17)	p
R5 insp (cmH₂O/L/s)	2,68 ± 0,80	2,53 ± 0,78	0,64
R5 insp (%)	71,6 ± 23,3	73,4 ± 18,6	0,82
R5 exp (cmH₂O/L/s)	2,82 ± 0,78	2,44 ± 0,89	0,27
R5 exp (%)	75,4 ± 22,2	70,4 ± 21,0	0,56
R5 total (cmH₂O/L/s)	2,75 ± 0,76	2,48 ± 0,84	0,39
R5 total (%)	73,7 ± 21,9	71,6 ± 19,6	0,80
X5 insp (cmH₂O/L/s)	-1,07 ± 0,53	-1,31 ± 0,92	0,44
X5 insp (%)	70,5 ± 36,3	84,1 ± 56,2	0,48
X5 exp (cmH₂O/L/s)	-1,06 ± 0,53	-1,13 ± 0,76	0,82
X5 exp (%)	68,9 ± 33,4	79,3 ± 54,0	0,57
X5 total (cmH₂O/L/s)	-1,07 ± 0,51	-1,20 ± 0,81	0,64
X5 total (%)	69,8 ± 33,5	82,7 ± 52,4	0,48

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75). R5 = resistência a 5 Hz; X5 = reactância a 5 Hz. * p < 0.05.

6. DISCUSSÃO

6. Discussão

6.1. Avaliação funcional ao esforço

Nosso estudo teve como um dos seus objetivos principais avaliar a capacidade de exercício e os mecanismos de limitação ao esforço em pacientes com PH crônica, incluindo o desenvolvimento de HD, comparando as respostas dos sistemas cardiopulmonar e metabólico com controles saudáveis. As principais conclusões da nossa avaliação são: (1) A capacidade de exercício é menor em pacientes com PH crônica em comparação a indivíduos saudáveis; (2) a limitação ventilatória, o menor incremento do volume corrente e a diminuição da troca gasosa foram os principais motivos para a cessação do exercício em pacientes com PH crônica; (3) a prevalência de HD durante o exercício em pacientes com PH crônica é baixa e não houve diferença entre os grupos PH crônica e saudáveis em termos de variação da CI e da relação V_T / CI ; (4) o desempenho e o comportamento ao exercício são gravemente dependentes: os pacientes com PH crônica com capacidade de exercício reduzida apresentaram menor capacidade de incremento do volume corrente, e apresentaram maior comprometimento nos volumes pulmonares em relação aos pacientes com capacidade de exercício preservada; (5) pacientes com baixa capacidade de exercício apresentavam menores escores de capacidade física no questionário de qualidade de vida.

Pacientes com PH crônica tiveram redução no desempenho ao exercício e menor $\dot{V}O_2$ de pico em relação aos indivíduos normais, principalmente devido à limitação ventilatória e ao comprometimento da troca gasosa. A limitação ao exercício ocorreu em metade da nossa coorte de pacientes. Pacientes com PH crônica apresentaram menor reserva ventilatória, um maior *slope* $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, dessaturação de oxigênio e aumentaram seu V_E essencialmente às custas da frequência respiratória, com um incremento muito pequeno de V_T , fato compatível com o padrão restritivo encontrado nas provas

funcionais pulmonares. Em indivíduos saudáveis, a expansão do V_T durante o exercício se dá dentro da porção mais complacente da curva pressão-volume (P-V) do sistema respiratório (101) e a relação entre esforço e incremento de volume é mantida relativamente constante durante o exercício (102). Na PH crônica, como em outras DIPs, a curva P-V do sistema respiratório é contraída ao longo de seu eixo de volume e é deslocada para baixo e para a direita, devido a um aumento da retração elástica pulmonar para qualquer volume obtido (103, 104). Há um aumento no trabalho ventilatório, pois apesar de variações de pressão pleural, há baixo incremento de volume (105). Dispneia, como demonstrado por pontuações mais elevadas na escala de dispneia de Borg, foi o sintoma predominante para a interrupção do exercício nesses pacientes.

Em comparação a pacientes saudáveis, pacientes com PH crônica apresentaram menor frequência cardíaca e menor pulso de oxigênio, provavelmente devido à interrupção precoce do exercício por limitação ventilatória e / ou dessaturação de oxigênio, o que é reforçado pelo fato de que nenhum paciente apresentou evidência de limitação cardiovascular, como sinais de hipertensão arterial pulmonar, aumento do $slope \dot{V}E / \dot{V}CO_2$ ou ausência de incremento de PET_{CO_2} no exercício (106). Embora nosso protocolo excluísse pacientes com HP, reforçamos a importância de tais achados tendo em vista que HP pode estar presente em pacientes com DIPs com ecodopplercardiograma transtorácico normal (72, 107, 108) e não há correlação significativa entre valores funcionais pulmonares e a presença de HP na PH crônica (109). Entretanto, lembramos que o TCPE não fornece parâmetros isoladamente para prever a presença de HP nestes pacientes (72).

Apesar da prevalência de HD em nossa amostra tenha sido de 18%, não houve diferença na variação de CI entre indivíduos saudáveis e pacientes com PH crônica, tampouco entre os subgrupos PH (capacidade de exercício normal *versus* baixa), o que sugere que a HD não é um mecanismo relevante para limitação ao exercício em tais pacientes. Adicionalmente, dentre os cinco pacientes que apresentaram queda na CI, ao menos três apresentaram valores limítrofes, o que pode representar eventualmente falso-positivos, A explicação

para a variação da CI na PH crônica continua a ser exploratória. Um dos possíveis mecanismos seria devido ao fato de a HD ser secundária ao acometimento de pequenas vias aéreas - embora todos os pacientes apresentassem doença pulmonar restritiva, a relação VR / CPT em toda a coorte foi de $141 \pm 38\%$, o que pode sugerir acometimento concomitante de pequenas vias aéreas. Devido ao pequeno número de pacientes com HD, não foi possível explorar parâmetros de função pulmonar ou dados do TCPE para determinar preditores de sua ocorrência. Um segundo mecanismo pode ser secundário a fatores mecânicos devido à fraqueza muscular respiratória. Houve uma tendência para maiores valores de V_T / CI em pacientes com PH crônica ($p = 0,06$); nesse contexto, um dos fatores para limitação ao incremento da CI pode ser secundário ao aumento do recolhimento elástico no contexto de uma doença pulmonar restritiva. Nestes pacientes, um maior trabalho respiratório e a fadiga dos músculos respiratórios ocasionada pelos maiores incrementos de volume-minuto podem ser uma hipótese para a redução da CI. Como nosso estudo foi exploratório e não foram realizadas medidas de pressão esofágica e gástrica, o papel deste mecanismo muscular ventilatório não foi esclarecido.

Pacientes com PH crônica e baixa capacidade de exercício não conseguem incrementar o volume-corrente quando comparados a pacientes com capacidade de exercício preservada, sem que houvesse diferenças na oximetria, na frequência respiratória ou na reserva ventilatória entre esses dois grupos. Assim, o principal determinante da capacidade de exercício desses pacientes parece ser a gravidade da doença, conforme avaliado pelos parâmetros da PFP. Pacientes com capacidade de exercício normal apresentaram maiores valores de CVF%, VEF₁%, CPT% e DL_{CO}%. Pela primeira vez, pudemos determinar valores de PFP preditores de capacidade de exercício reduzida na PH crônica. A análise da curva ROC mostrou que o melhor preditor para a capacidade de exercício reduzida foi a CVF 59% do previsto (AUC 0,824; IC 95%: 0,67-0,98; $p = 0,004$), seguido por CPT e DL_{CO} (% previsto). Como a CVF é um parâmetro facilmente disponível na prática clínica, esse achado deve ser valorizado. No contexto das doenças pulmonares intersticiais, testes funcionais, especialmente durante o esforço, podem se tornar ferramentas importantes para avaliação, seguimento e prognóstico

quanto ao tratamento; no entanto, a literatura atual ainda se baseia em pacientes com FPI e testes submáximos, como o teste de caminhada de seis minutos (110, 111). Nosso estudo é o primeiro a caracterizar dados funcionais com capacidade de exercício preservada em pacientes com PH crônica. Estudos adicionais que avaliem o impacto da capacidade de exercício em outros desfechos clínicos, como a sobrevida, e possíveis intervenções para melhorar a capacidade de exercício, precisam ser estudados futuramente.

Pacientes com PH crônica e baixa capacidade de exercício apresentaram menores pontuações em escores físicos e uma tendência a menores pontuações na saúde física e vitalidade no questionário de qualidade de vida. Outros domínios não tiveram reduções significativas entre os subgrupos de pacientes com PH crônica. Estudos sobre a qualidade de vida em pacientes com PH crônica ainda são incipientes: um estudo prévio mostrou que estes pacientes apresentavam menores escores de qualidade de vida quando comparados a pacientes com FPI, e que a gravidade da dispneia e a fadiga foram seus maiores preditores (112). Nosso estudo confirma que a pior capacidade de exercício impactou de forma significativa os domínios de escore físico. Entretanto, outros fatores, como suporte socioeconômico, comorbidades mentais e físicas, e diferenças culturais também podem ter um grande impacto em outros domínios. Tendo em vista que a qualidade de vida tem sido considerada um desfecho "centrado no paciente" cada vez mais relevante em pesquisas clínicas no contexto de doenças intersticiais pulmonares (113-115), intervenções como programas de reabilitação pulmonar podem impactar de maneira significativa a qualidade de vida destes pacientes.

6.2. Avaliação tomográfica

Nosso trabalho propôs uma metodologia para a caracterização quantitativa de pacientes com PH crônica baseada em TCs padronizadas adquiridas na inspiração e expiração profundas. Mostramos que a PH crônica é caracterizada tomograficamente pelo aumento da densidade pulmonar (VF e

reticulado / fibrose) e que a extensão de áreas com atenuação reduzida (AAR) / AA é relativamente baixa e não se correlaciona com os resultados das provas funcionais pulmonares. Além disso, pacientes com atenuação em mosaico apresentam uma tendência a maior extensão de áreas de aprisionamento aéreo e parênquima normal na expiração, menor percentual de fibrose, e função pulmonar mais preservada do que pacientes sem mosaico.

Análises quantitativas da TC são cada vez mais utilizadas para a avaliação padronizada das DIPs, permitindo uma avaliação com precisão equivalente ou maior do que escores clínicos convencionais (34-37). Além disso, medidas tomográficas quantitativas são interessantes por não apresentarem viés inter-observador e permitirem a análise da totalidade da informação volumétrica do parênquima pulmonar (35-38).

A análise das características do histograma já foram propostas como índices quantitativos na FPI, correlacionando-se com resultados funcionais ao diagnóstico (116) e durante o acompanhamento, permitindo a detecção da progressão da doença e a predição da mortalidade (36). Nossa análise dos histogramas confirmou uma maior distribuição de *pixels* em áreas com maiores densidades pulmonares, refletindo maior extensão de áreas com atenuação em vidro fosco, opacidades reticulares e fibrose em pacientes com PH crônica. Pacientes com PH crônica mostraram maior variabilidade intra-individual do que indivíduos saudáveis. Isso indica que a PH crônica não é uma condição homogênea, mas demonstra um envolvimento parenquimatoso diferente em cada paciente, revelando o potencial da TC quantitativa para personalizar o tratamento.

Semelhante a Iwasara e colegas (117), nossa metodologia baseou-se na definição de limiares para classificar e quantificar o tecido pulmonar. Embora não haja um "padrão-ouro" para definir os limiares de cada anormalidade da TC (exceto AA na expiração), a concordância entre observadores e a identificação de padrões mistos entre parênquima normal, vidro fosco e fibrose permitiram uma classificação precisa da extensão da doença pulmonar, com cerca de 91% do volume total do parênquima pulmonar sendo classificado.

Através dessa metodologia, a quantificação regional de cada anormalidade pulmonar em pacientes com PH crônica foi obtida. Foram encontradas maiores densidades pulmonares nas regiões apical e central, devido à porcentagem significativamente maior de áreas com reticulado e fibrose nestas regiões. Estes resultados quantitativos são concordantes com estudos qualitativos previamente relatados: classicamente, a PH crônica poupa as bases pulmonares na direção apical-caudal e as anormalidades intersticiais predominam nos campos pulmonares médio e superior (21, 22).

A quantidade de AAR / AA e de acometimento de pequenas vias aéreas foi muito menor do que o esperado, apesar da extensão das áreas com atenuação em mosaico em alguns pacientes. Áreas lobulares com atenuação diminuída foram previamente relatadas na PH crônica e são úteis na distinção entre PH crônica e o padrão PIU / FPI (22). No entanto, nossa análise quantitativa mostrou que a extensão de AAR / AA em nossa população foi inferior a 1% do volume total do parênquima pulmonar. Jacob e colaboradores, que também propuseram uma abordagem com análise quantitativa tomográfica na PH crônica, relataram que o AA estava presente em menos de 1% do volume de todos os pulmões quantificados e que essa incidência diminuiu gradualmente com o aumento da gravidade da doença (38). Curiosamente, esta informação foi confirmada mesmo que o mosaicismo estivesse presente em 17,2% dos pacientes. Isso reforça a idéia de que a análise subjetiva pode classificar erroneamente áreas de parênquima pulmonar normal como AAR / AA: regiões com densidade aumentada podem produzir uma aparência de baixa densidade no parênquima pulmonar normal adjacente, imitando AAR / AA. Reforçamos ainda que estes resultados são concordantes com estudos histológicos. Apesar do envolvimento bronquiolar significativo, as amostras histológicas na PH crônica não descreveram sobredistensão alveolar no parênquima pulmonar residual não fibrótico (15, 20, 118, 119). Além disso, a atenuação em mosaico ocorre em uma porcentagem de pacientes normais (120-122) e pacientes com outras DIPs (123), sem significância clínica.

Assim, a atenuação em mosaico *per se* não é sinônimo de aprisionamento aéreo em doenças pulmonares fibrosantes. Na pneumonite de

hipersensibilidade, nossa hipótese é a de que a atenuação em mosaico poderia ser a tradução de um *continuum* de comprometimento pulmonar, podendo refletir, em pulmões mais preservados, diferentes constantes de tempo de preenchimento e esvaziamento de lóbulos pulmonares devido ao envolvimento bronquiolar (por exemplo, na PH subaguda). Por outro lado, o mosaico poderia ser apenas um indicativo de áreas lobulares menos comprometidas justapostas a áreas fibróticas em pacientes com doença fibrosante mais grave (por exemplo, na PH crônica). A comparação entre pacientes com e sem mosaico também confirmou nossa observação de que não houve diferença no aprisionamento aéreo entre esses pacientes, e que pacientes com atenuação em mosaico apresentaram tendência para índices funcionais pulmonares mais preservados. Nossos achados contradizem diretamente a hipótese de que a atenuação do mosaico é necessariamente, sinônimo de aprisionamento aéreo na PH crônica. Em vez disso, sugerimos que, ao contrário da PH subaguda, a PH crônica é essencialmente uma doença restritiva.

Pacientes com atenuação em mosaico apresentam menos fibrose e função pulmonar mais preservada (CVF% e DL_{CO}%) em comparação a pacientes sem mosaico. Outros parâmetros funcionais não foram estatisticamente significativos, o que pode ser resultado do pequeno número de pacientes do nosso estudo. Nossos resultados estão de acordo com aqueles publicados por Chung e colaboradores (124), que mostraram uma correlação entre aprisionamento aéreo e atenuação do mosaico na PH crônica com melhor sobrevivência, mesmo após ajustes estatísticos para características clínicas e a distribuição da fibrose. Ainda não está claro porque os pacientes com atenuação em mosaico parecem exibir um comportamento clínico diferente, mais benigno. No entanto, é possível que pacientes com maior extensão de áreas com atenuação em mosaico possam representar o estágio inicial da doença, um fenótipo diferente com maior envolvimento das vias aéreas em comparação com a fibrose intersticial, ou simplesmente um paciente mais responsivo à terapia imunossupressora ou à cessação da exposição antigênica. Estudos adicionais são necessários para entender o papel da atenuação do mosaico na progressão da doença.

Dois estudos prévios tentaram estabelecer uma correlação entre parâmetros tomográficos e funcionais. Todos utilizaram uma metodologia semiquantitativa com escores visuais e seleção de cortes tomográficos (e não a análise volumétrica e automatizada). Remy-Jardin e colaboradores analisaram pacientes com PH subaguda e crônica, sendo os últimos compostos por 24 pacientes (125). Entretanto, a análise de dados funcionais pulmonares se limitou à descrição dos valores medianos de capacidade vital, VEF_1 e DL_{CO} entre os grupos PH subaguda e crônica; não foi realizada correlação entre cada parâmetro tomográfico e valores de função pulmonar (125). Posteriormente, Hansell e colaboradores realizaram um estudo similar com 22 pacientes com diagnóstico de PH. Neste estudo, estabeleceu-se uma correlação entre aumento do VR e VR / CPT com a extensão de AAR, levando à conclusão de que estas áreas seriam necessariamente aprisionamento aéreo (31). Além da baixa concordância intra-observador com escores semiquantitativos visuais, não foram realizados cortes em expiração e função pulmonar em todos os pacientes desse estudo, comprometendo a extrapolação desses resultados pelo pequeno número de pacientes. Adicionalmente, os valores médios (em porcentagem do predito) dos valores de função pulmonar mostram comprometimento funcional leve, onde mais da metade dos pacientes apresenta valores normais de CPT e DL_{CO} . Por fim, a maior parte das tomografias ilustradas no artigo apresentam alterações compatíveis com PH subaguda, corroborando a afirmação que o aprisionamento aéreo pode ser evidenciado nas fases iniciais da doença, mas não em extensão suficiente em pacientes com PH crônica e com grande comprometimento funcional (126).

Estudos prévios em pacientes com PH crônica tentaram correlacionar a análise qualitativa de TC com PFPs para estimar prognóstico e sobrevida. Ao fazê-lo, esses estudos descobriram que, ao contrário de outras DIPs, as PFP não eram marcadores fidedignos de gravidade na PH crônica em relação à TC (24, 100, 127, 128). Acreditava-se que as PFP forneciam uma avaliação geral da extensão de acometimento pulmonar, mas não eram suficientemente sensíveis para identificar alterações mais pontuais e heterogêneas, as quais são melhor avaliadas pela TC. Ao quantificar a extensão de cada

acometimento radiológico na totalidade do volume pulmonar, nosso estudo foi o primeiro a demonstrar que a extensão do acometimento pulmonar de alguns parâmetros (especificamente, parênquima normal e fibrose) correlaciona-se com alguns dados funcionais pulmonares. Além disso, não houve associação entre os parâmetros da função pulmonar relacionados à obstrução, como VR ou VR / CPT e áreas com baixa atenuação na inspiração.

Em geral, a análise volumétrica expiratória não forneceu dados adicionais em relação aos obtidos durante a inspiração. A análise da expiração auxilia na caracterização de áreas de aprisionamento aéreo na classificação tomográfica visual, mas não foi mais sensível na detecção dessas áreas, nem ajudou substancialmente no diagnóstico em nosso estudo.

Uma das preocupações do estudo foi a inclusão da vasculatura pulmonar em nossas análises, já que essas estruturas, como pequenos vasos sanguíneos, podem ser erroneamente quantificadas como fibrose (129). No entanto, a análise do histograma em controles saudáveis demonstrou que a frequência de *voxels* com valores superiores a -400 HU (isto é, vasos sanguíneos) é muito baixa em comparação com o restante do parênquima pulmonar. Além disso, o volume vascular representa menos de 5% do volume pulmonar total (130); portanto, não teria impacto em nossos resultados. Outro ponto de discussão é que nódulos centrolobulares e faveolamento não foram quantificados em nosso protocolo, uma vez que a presença dessas anormalidades em nossa coorte de pacientes foi insignificante (11% e 15%, respectivamente).

Visto que não há valores previamente estabelecidos para a classificação do parênquima normal, vidro fosco e fibrose, os ROIs precisaram ser determinados pelos pesquisadores, ambos especialistas em doenças intersticiais pulmonares. Nossa análise seguiu uma metodologia densitométrica, visando uma descrição abrangente das áreas acometidas na PH crônica em relação aos volumes em inspiração e expiração, e uma descrição de cada anormalidade de acordo com distribuições regionais. Segundo nosso conhecimento, essa metodologia não foi utilizada previamente

em pacientes com PH crônica e nosso estudo pode ser utilizado como referência para estudos posteriores, utilizando abordagens de análise tomográfica mais sofisticadas.

Por fim, cabe ressaltar que foram utilizados diferentes tomógrafos e parâmetros de aquisição em pacientes com PH crônica e controles saudáveis. No entanto, isso não invalida os resultados tendo em vista que na coorte de controles saudáveis, mais de 80% do volume pulmonar total foi classificado como parênquima pulmonar normal ou N+VF, utilizando-se a mesma classificação obtida pela seleção de ROIs em pacientes com PH crônica.

6.3. Avaliação da oscilometria forçada

Nosso estudo teve como objetivo avaliar o acometimento de pequenas vias aéreas em pacientes com PH crônica também através da FOT. As principais conclusões do nosso estudo são: (1) valores de R5 elevados são encontrados em uma pequena porcentagem de pacientes com PH crônica (8% de toda a coorte); (2) nenhum paciente apresentou resposta broncodilatadora através da diminuição em 40% dos valores de R5, embora os valores de R5 na inspiração tenham sido significativamente menores após a administração de salbutamol; (3) todos os pacientes apresentaram valores mais negativos de X5, refletindo uma diminuição da complacência pulmonar por fibrose; (4) os valores de R5 e X5 não conseguiram discriminar os pacientes com maior presença de áreas de baixa atenuação na TC, refletindo maior aprisionamento aéreo.

Guerrero-Zuñiga e colegas descreveram as medidas de iOS em pacientes com PH crônica logo após o diagnóstico, e encontraram valores de R5 aumentados em 8/20 (40%) dos pacientes (60). Nessa coorte de pacientes, a heterogeneidade da ventilação, indício de acometimento das pequenas vias aéreas, pareceu ser melhor discriminada por outra técnica adotada no estudo, a pneumografia ultra-sonográfica. Os valores de R5 não variaram após o tratamento com prednisona e azatioprina após quatro semanas. Nossos

resultados encontraram uma menor prevalência de valores aumentados de R5 (11%). Uma possível explicação para esta discrepância pode ser que, embora os dispositivos de FOT e iOS meçam Rrs e Xrs em frequências múltiplas, eles não mostram necessariamente valores semelhantes (45). Outra explicação pode ser que a prevalência de distúrbio ventilatório obstrutivo se reduza quanto maior o tempo de diagnóstico da doença (41). Nossa coorte de pacientes tem um tempo médio do diagnóstico de 24 meses, enquanto Guerrero-Zuñiga avaliou os pacientes no momento do diagnóstico (60).

Conforme observado em outras publicações com pacientes com DPI, na PH crônica, os valores de X5 na expiração e na X5 total foram significativamente menos negativos do que os valores inspiratórios de X5 (53, 54). A alteração inspiração / expiração dos valores de X5 foi uma característica distintiva de pacientes com DIP em comparação a pacientes com asma ou DPOC (54). Uma vez que X5 está relacionado à complacência pulmonar, valores mais negativos significam maior redução da complacência. Como a distensibilidade do tecido pulmonar é diminuída em pacientes com DIP, é provável que a complacência durante a inspiração seja menor em comparação com a expiração devido ao aumento do recolhimento elástico.

Mikamo e colegas exploraram os parâmetros de FOT em pacientes com acometimento de pequenas vias aéreas detectado por TC em pacientes com DIP (57). Os valores absolutos de X5, Fres e AX foram significativamente maiores no grupo com acometimento de pequenas vias aéreas; nenhuma diferença foi encontrada nos valores de R5 entre os grupos (57). Em nosso estudo, pudemos reproduzir parcialmente esses resultados, uma vez que os valores médios de X5 foram maiores em pacientes com uma maior extensão de áreas de baixa atenuação, embora sem atingir significância estatística. Uma das hipóteses é a de que pacientes com maior extensão de acometimento de pequenas vias aéreas possam apresentar menos fibrose na TC e, talvez, maiores valores de X5 devido à complacência pulmonar mais preservada.

Sokai e colegas também compararam alterações tomográficas pulmonares relacionadas à artrite reumatoide, dividindo os pacientes em um

grupo com envolvimento predominantemente de vias aéreas *versus* envolvimento predominantemente do interstício pulmonar e não encontrou diferenças nos resultados de Zrs ou Rrs entre os grupos (131). Da mesma forma, não encontramos diferenças nos valores de R5 e X5 de acordo com a divisão dos pacientes em presença / ausência de mosaico. Embora a FOT parece ser mais sensível na detecção de obstrução na asma ou DPOC, em DIPs, os resultados não foram reproduzidos - isso pode ser reconhecido como uma limitação da técnica FOT ou justamente porque nestes pacientes com doença intersticial mais crônica, o principal acometimento seja sobre o componente elástico e não mais das vias aéreas.

6.4. Limitações do estudo

Nosso estudo possui algumas limitações que precisam ser abordadas. Incluímos uma pequena amostra de pacientes devido aos critérios de inclusão rigorosos no nosso protocolo. No entanto, esses critérios permitiram uma alta homogeneidade dentro dos grupos, levando a uma alta significância estatística. Além disso, na maior parte dos estudos prévios, seja com avaliação funcional ao esforço (71, 72), avaliação tomográfica (31) ou FOT (60) incluíram um menor número de pacientes do que o nosso protocolo.

Nossa coorte de pacientes foi composta por pacientes com baixa carga tabágica. No entanto, a exclusão de pacientes com carga tabágica superior a 20 anos-maço foi intencional, para evitar viés de confusão com o acometimento de pequenas vias aéreas associado ao tabagismo. Adicionalmente, nossa coorte incluiu pacientes estáveis, a maior parte sob tratamento, e com menor gravidade visto que o exercício fez parte do protocolo – isto pode limitar a extrapolação dos dados para pacientes mais graves. A biópsia pulmonar ou o lavado foram levados em conta como critérios de inclusão, visto que critérios diagnósticos precisos na PH crônica ainda não estão disponíveis (132), a PH crônica pode mimetizar tomograficamente outras doenças intersticiais (133) e outros exames complementares menos invasivos, como testes de

broncoprovocação ou precipitinas não estão disponíveis em nosso centro. Além disso, nossa coorte não contém pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo, ou com diagnóstico de pulmão de fazendeiro, onde a presença de enfisema é classicamente descrita (29). Portanto, nossos resultados só podem ser extrapolados para pacientes com doença restritiva, o que pode explicar a baixa prevalência de HD.

Adicionalmente, nosso estudo excluiu a presença de HP tendo como base o ecodopplercardiograma transtorácico, exame com limitação no contexto das DIPs; dentre todos os pacientes, somente um havia realizado cateterismo pulmonar direito. Entretanto, nosso estudo não apresentava como objetivo primário a avaliação de HP nestes pacientes.

Em relação à FOT, os resultados encontrados podem ser extrapolados para pacientes com PH crônica e distúrbio ventilatório restritivo, o que pode explicar a baixa prevalência de valores elevados de R5. Além disso, nosso equipamento não é capaz de realizar múltiplas frequências, o que não permite a análise da frequência de ressonância, uma ferramenta útil para avaliar o aumento do recolhimento elástico pulmonar e da diminuição da complacência secundários à fibrose.

Nosso grupo controle foi diferente nas três avaliações, o que não ocorreu de forma proposital. Na análise tomográfica, utilizamos um banco de imagens de controles normais de um estudo prévio, evitando a exposição desnecessária à irradiação ionizante. Na avaliação funcional e ao esforço, também utilizamos um banco de testes, pareando pacientes e controles por idade e sexo; entretanto, a avaliação durante o exercício seguiu o mesmo protocolo para pacientes e controles. Por fim, optamos pelo uso de controles na FOT tendo em vista que os valores de referência dessa técnica ainda não estão bem estabelecidos, principalmente para a população brasileira.

7. CONCLUSÕES

As principais conclusões obtidas em nosso estudo em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica são:

- 1) A redução da capacidade de exercício foi prevalente em pacientes com PH crônica e ocorreu em 50% da nossa coorte.
- 2) Os principais mecanismos de limitação ao exercício em pacientes com PH crônica quando comparados a controles saudáveis foram a limitação ventilatória e o comprometimento da troca gasosa. Apesar do acometimento significativo das pequenas vias aéreas em pacientes com PH crônica, a hiperinsuflação dinâmica é infrequente durante o esforço e seus mecanismos permanecem indeterminados.
- 3) Este comportamento ao esforço é dependente da gravidade da doença e os valores funcionais de repouso (CVF, CPT e DL_{CO}) foram bons preditores da capacidade reduzida de exercício.
- 4) Pacientes com PH crônica e baixa capacidade funcional de exercício apresentaram escores de capacidade física mais baixos quando avaliados com questionários de qualidade de vida.
- 5) Pacientes com PH crônica apresentam um comprometimento funcional no polo restritivo, evidenciado pela medida de volumes pulmonares e DL_{CO}, além da FOT.
- 6) A terapia broncodilatadora não parece ter um papel em pacientes com PH crônica e distúrbio ventilatório restritivo, conforme avaliado pelas provas funcionais pulmonares convencionais e pela FOT.
- 7) Nosso estudo quantificou através da análise volumétrica e automatizada da tomografia computadorizada o parênquima pulmonar em pacientes com PH crônica, demonstrando que a quantidade de aprisionamento aéreo é desprezível se comparada ao volume pulmonar total e não se correlaciona com parâmetros funcionais pulmonares obstrutivos. Pacientes com atenuação em mosaico apresentam menor extensão das áreas de fibrose e função pulmonar relativamente mais preservada quando comparado a pacientes sem atenuação

em mosaico. A análise automatizada da TC pode potencialmente melhorar o diagnóstico e a caracterização de pacientes com PH crônica, permitindo uma monitorização longitudinal, proporcionando assim uma ferramenta única para a medicina personalizada nestes pacientes.

8. REFERÊNCIAS

8. Referências bibliográficas:

1. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2012;142(1):208-17.
2. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):952-8.
3. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(2):161-6.
4. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017.
5. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):967-72.
6. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*. 2014;108(5):793-9.
7. Morell F, Reyes L, Domenech G, De Gracia J, Majo J, Ferrer J. [Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease]. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(4):185-91.
8. 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.
9. Fernandez Perez ER, 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.
10. Morell F, Villar A, Montero MA, Munoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):685-94.

11. Earis JE, Marsh K, Pearson MG, Ogilvie CM. The inspiratory "squawk" in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses. *Thorax*. 1982;37(12):923-6.
12. 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*. 2017.
13. Johannson KA, Elicker BM, Vittinghoff E, Assayag D, de Boer K, Golden JA, et al. A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2016;71(10):951-4.
14. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):690-9.
15. Myers JL. Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management. *Mod Pathol*. 2012;25 Suppl 1:S58-67.
16. Akashi T, Takemura T, Ando N, Eishi Y, Kitagawa M, Takizawa T, et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(3):405-15.
17. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol*. 2008;39(9):1275-94.
18. Takemura T, Akashi T, Kamiya H, Ikushima S, Ando T, Oritsu M, et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2012;61(6):1026-35.
19. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(2):201-8.
20. Grunes D, Beasley MB. Hypersensitivity pneumonitis: a review and update of histologic findings. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):888-95.

21. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE, Jr., Muller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165(4):807-11.
22. Silva CI, Muller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology.* 2008;246(1):288-97.
23. Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, Segura-Valdez L, Carrillo G, Estrada A, et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1698-704.
24. Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, Cool CD, Vourlekis JS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology.* 2007;244(2):591-8.
25. Silva CI, Churg A, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(2):334-44.
26. Buschman DL, Gamsu G, Waldron JA, Jr., Klein JS, King TE, Jr. Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(5):957-60.
27. Adler BD, Padley SP, 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.
28. 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.
29. Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytönen H, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Partanen K, Terho EO. Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(2):662-5.
30. Allen DH, Williams GV, Woolcock AJ. Bird breeder's hypersensitivity pneumonitis: progress studies of lung function after cessation of exposure to the provoking antigen. *Am Rev Respir Dis.* 1976;114(3):555-66.

31. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology*. 1996;199(1):123-8.
32. Lima MS, Coletta EN, Ferreira RG, Jasinowodolinski D, Arakaki JS, Rodrigues SC, et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med*. 2009;103(4):508-15.
33. Chung JH, Zhan X, Cao M, Koelsch TL, Manjarres DCG, Brown KK, et al. Presence of Air Trapping and Mosaic Attenuation on Chest Computed Tomography Predicts Survival in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(10):1533-8.
34. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Nair A, Karwoski R, et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur Respir J*. 2017;49(1).
35. Salisbury ML, Lynch DA, van Beek EJ, Kazerooni EA, Guo J, Xia M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Association between the Adaptive Multiple Features Method and Fibrosis Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(7):921-9.
36. Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology*. 2008;246(3):935-40.
37. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Nair A, Karwoski R, et al. Automated Quantitative Computed Tomography Versus Visual Computed Tomography Scoring in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Validation Against Pulmonary Function. *J Thorac Imaging*. 2016;31(5):304-11.
38. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Karwoski R, Mak SM, Mok W, et al. Automated computer-based CT stratification as a predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Radiol*. 2017.
39. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(7):812-6.
40. Lalancette M, Carrier G, Laviolette M, Ferland S, Rodrigue J, Begin R, et al. Farmer's lung. Long-term outcome and lack of predictive value of

- bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(1):216-21.
41. Selman-Lama M, Perez-Padilla R. Airflow obstruction and airway lesions in hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med.* 1993;14(4):699-714.
 42. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol.* 1967;22(3):395-401.
 43. Schofield NC, Davies RJ, Cameron IR, Green M. Small airways in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1976;113(6):729-35.
 44. Goldman MD. Clinical application of forced oscillation. *Pulm Pharmacol Ther.* 2001;14(5):341-50.
 45. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe (Sheff).* 2015;11(1):57-65.
 46. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;148(1-2):179-94.
 47. Ortiz G, Menendez R. The effects of inhaled albuterol and salmeterol in 2- to 5-year-old asthmatic children as measured by impulse oscillometry. *J Asthma.* 2002;39(6):531-6.
 48. Lee JY, Seo JH, Kim HY, Jung YH, Kwon JW, Kim BJ, et al. Reference values of impulse oscillometry and its utility in the diagnosis of asthma in young Korean children. *J Asthma.* 2012;49(8):811-6.
 49. Dellaca RL, Santus P, Aliverti A, Stevenson N, Centanni S, Macklem PT, et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur Respir J.* 2004;23(2):232-40.
 50. Gong SG, Yang WL, Zheng W, Liu JM. Evaluation of respiratory impedance in patients with chronic obstructive pulmonary disease by an impulse oscillation system. *Mol Med Rep.* 2014;10(5):2694-700.
 51. Frantz S, Nihlen U, Dencker M, Engstrom G, Lofdahl CG, Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med.* 2012;106(8):1116-23.

52. van Noord JA, Clement J, Cauberghs M, Mertens I, Van de Woestijne KP, Demedts M. Total respiratory resistance and reactance in patients with diffuse interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 1989;2(9):846-52.
53. Mori K, Shirai T, Mikamo M, Shishido Y, Akita T, Morita S, et al. Respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185(2):235-40.
54. Sugiyama A, Hattori N, Haruta Y, Nakamura I, Nakagawa M, Miyamoto S, et al. Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease. *Respir Med*. 2013;107(6):875-82.
55. Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Assessment of respiratory mechanics in patients with sarcoidosis using forced oscillation: correlations with spirometric and volumetric measurements and diagnostic accuracy. *Respiration*. 2009;78(1):93-104.
56. Fujii M, Shirai T, Mori K, Mikamo M, Shishido Y, Akita T, et al. Inspiratory resonant frequency of forced oscillation technique as a predictor of the composite physiologic index in interstitial lung disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;207:22-7.
57. Mikamo M, Fujisawa T, Oyama Y, Kono M, Enomoto N, Nakamura Y, et al. Clinical Significance of Forced Oscillation Technique for Evaluation of Small Airway Disease in Interstitial Lung Diseases. *Lung*. 2016;194(6):975-83.
58. Sa PM, Faria AD, Ferreira AS, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Validation of the Forced Oscillation Technique in the diagnostic of respiratory changes in patients with silicosis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:398-401.
59. Yang X, Yan Y, Xue C, Du X, Ye Q. Association between increased small airway obstruction and asbestos exposure in patients with asbestosis. *Clin Respir J*. 2017.
60. Guerrero Zuniga S, Sanchez Hernandez J, Mateos Toledo H, Mejia Avila M, Gochicoa-Rangel L, Miguel Reyes JL, et al. Small airway dysfunction in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology*. 2017.
61. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society

statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.

62. Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 1996;109(6):1566-76.

63. Marciniuk DD, Watts RE, Gallagher CG. Dead space loading and exercise limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 1994;105(1):183-9.

64. Guenette JA, Chin RC, Cory JM, Webb KA, O'Donnell DE. Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. *Pulm Med.* 2013;2013:956081.

65. Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J.* 2005;25(1):186-99.

66. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):770-7.

67. O'Donnell DE, Travers J, Webb KA, He Z, Lam YM, Hamilton A, et al. Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J.* 2009;34(4):866-74.

68. O'Donnell DE, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease. *J Appl Physiol (1985).* 1998;84(6):2000-9.

69. Marciniuk DD, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG. Lung volumes and expiratory flow limitation during exercise in interstitial lung disease. *J Appl Physiol (1985).* 1994;77(2):963-73.

70. Baldi BG, Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):341-8.

71. Schwaiblmair M, Beinert T, Vogelmeier C, Fruhmann G. Cardiopulmonary exercise testing following hay exposure challenge in farmer's lung. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2360-5.

72. Oliveira RK, Pereira CA, Ramos RP, Ferreira EV, Messina CM, Kuranishi LT, et al. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2014;44(2):415-24.
73. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol.* 2012;38(3):282-91.
74. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988;93(3):580-6.
75. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3130-9.
76. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
77. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406.
78. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol.* 2007;33(5):527-35.
79. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005;26(3):511-22.
80. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):703-17.
81. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005;26(4):720-35.
82. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):729-37.
83. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J.* 1999;14(6):1304-13.

84. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77.
85. Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, et al. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(9):723-9.
86. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;49(3):511-5.
87. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
88. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-41.
89. Mets OM, Zanen P, Lammers JW, Isgum I, Gietema HA, van Ginneken B, et al. Early identification of small airways disease on lung cancer screening CT: comparison of current air trapping measures. *Lung*. 2012;190(6):629-33.
90. Pennati F, Salito C, Baroni G, Woods J, Aliverti A. Comparison between multivolume CT-based surrogates of regional ventilation in healthy subjects. *Acad Radiol*. 2014;21(10):1268-75.
91. Pennati F, Salito C, Aliverti A. Registration of lung CT images acquired in different respiratory ranges with 4DCT and HRCT. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:2936-9.
92. Hu S, Hoffman EA, Reinhardt JM. Automatic lung segmentation for accurate quantitation of volumetric X-ray CT images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(6):490-8.
93. Yoo TS, Ackerman MJ, Lorensen WE, Schroeder W, Chalana V, Aylward S, et al. Engineering and algorithm design for an image processing Api: a technical report on ITK--the Insight Toolkit. *Stud Health Technol Inform*. 2002;85:586-92.
94. About MIPAV. Center for information technology. National Institutes of Health.

95. Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, Meoni E, Nacci F, Diciotti S, et al. Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest*. 2007;131(3):672-81.
96. Shin KE, Chung MJ, Jung MP, Choe BK, Lee KS. Quantitative computed tomographic indexes in diffuse interstitial lung disease: correlation with physiologic tests and computed tomography visual scores. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35(2):266-71.
97. Koyama H, Ohno Y, Yamazaki Y, Nogami M, Kusaka A, Murase K, et al. Quantitatively assessed CT imaging measures of pulmonary interstitial pneumonia: effects of reconstruction algorithms on histogram parameters. *Eur J Radiol*. 2010;74(1):142-6.
98. Moon JW, Bae JP, Lee HY, Kim N, Chung MP, Park HY, et al. Perfusion- and pattern-based quantitative CT indexes using contrast-enhanced dual-energy computed tomography in diffuse interstitial lung disease: relationships with physiologic impairment and prediction of prognosis. *Eur Radiol*. 2016;26(5):1368-77.
99. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD*. 2010;7(1):32-43.
100. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008;134(1):133-8.
101. Jensen D, Ofir D, O'Donnell DE. Effects of pregnancy, obesity and aging on the intensity of perceived breathlessness during exercise in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167(1):87-100.
102. O'Donnell DE, Hong HH, Webb KA. Respiratory sensation during chest wall restriction and dead space loading in exercising men. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(5):1859-69.
103. Yernault JC, de Jonghe M, de Coster A, Englert M. Pulmonary mechanics in diffuse fibrosing alveolitis. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)*. 1975;11(2):231-44.
104. Gibson GJ, Pride NB. Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis: the effects of lung shrinkage. *Am Rev Respir Dis*. 1977;116(4):637-47.

105. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167(1):116-32.
106. Armstrong HF, Schulze PC, Bacchetta M, Thirapatarapong W, Bartels MN. Impact of pulmonary hypertension on exercise performance in patients with interstitial lung disease undergoing evaluation for lung transplantation. *Respirology*. 2014;19(5):675-82.
107. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):735-40.
108. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008;102(9):1305-10.
109. Oliveira RKF, Ota-Arakaki JS, Gomes PS, Gimenez A, Messina CMS, Ramos RP, et al. Pulmonary haemodynamics and mortality in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2018.
110. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):659-64.
111. du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Leff JA, Noble PW, et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1421-9.
112. Lubin M, Chen H, Elicker B, Jones KD, Collard HR, Lee JS. A comparison of health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2014;145(6):1333-8.
113. Olson AL, Brown KK, Swigris JJ. Understanding and optimizing health-related quality of life and physical functional capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Patient Relat Outcome Meas*. 2016;7:29-35.
114. Lammi MR, Baughman RP, Birring SS, Russell AM, Ryu JH, Scholand M, et al. Outcome Measures for Clinical Trials in Interstitial Lung Diseases. *Curr Respir Med Rev*. 2015;11(2):163-74.

115. Russell AM, Sprangers MA, Wibberley S, Snell N, Rose DM, Swigris JJ. The need for patient-centred clinical research in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Med.* 2015;13:240.
116. Best AC, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Quantitative CT indexes in idiopathic pulmonary fibrosis: relationship with physiologic impairment. *Radiology.* 2003;228(2):407-14.
117. Iwasawa T, Asakura A, Sakai F, Kanauchi T, Gotoh T, Ogura T, et al. Assessment of prognosis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis by computer-aided analysis of CT images. *J Thorac Imaging.* 2009;24(3):216-22.
118. Barrios RJ. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(2):199-203.
119. Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(5):440-54.
120. Tanaka N, Matsumoto T, Miura G, Emoto T, Matsunaga N, Ueda K, et al. Air trapping at CT: high prevalence in asymptomatic subjects with normal pulmonary function. *Radiology.* 2003;227(3):776-85.
121. Webb WR, Stern EJ, Kanth N, Gamsu G. Dynamic pulmonary CT: findings in healthy adult men. *Radiology.* 1993;186(1):117-24.
122. Park CS, Muller NL, Worthy SA, Kim JS, Awadh N, Fitzgerald M. Airway obstruction in asthmatic and healthy individuals: inspiratory and expiratory thin-section CT findings. *Radiology.* 1997;203(2):361-7.
123. Miller WT, Jr., Chatzkel J, Hewitt MG. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography. A diagnostic subclassification. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(6):874-81.
124. Chung JH ZX, Cao M, Koelsch TL, Gomez DC, Brown KK, Lynch DA, Russell G, Pérez EFR. Presence of air-trapping and mosaic attenuation on chest CT predicts survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Annals ATS.* 2017;in press.
125. 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.

126. Dias OM, Baldi BG, Pennati F, Aliverti A, Chate RC, Sawamura MVY, et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(1):5-13.
127. Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, Agarwal MR, Ryerson CJ, Nguyen ML, et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144(2):586-92.
128. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol*. 2012;22(8):1672-9.
129. Zavaletta VA, Bartholmai BJ, Robb RA. High resolution multidetector CT-aided tissue analysis and quantification of lung fibrosis. *Acad Radiol*. 2007;14(7):772-87.
130. Estepar RS, Kinney GL, Black-Shinn JL, Bowler RP, Kindlmann GL, Ross JC, et al. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):231-9.
131. Sokai R, Ito S, Iwano S, Uchida A, Aso H, Kondo M, et al. Respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in rheumatoid arthritis-related pulmonary abnormalities: frequency-dependence, heterogeneity and effects of smoking. *Springerplus*. 2016;5:335.
132. Molyneaux PL, Maher TM. Time for an International Consensus on Hypersensitivity Pneumonitis. A Call to Arms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):665-6.
133. Mooney JJ. Hypersensitivity Pneumonitis: Lessons from the Great Imitator in Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(10):1506-7.

9. ANEXOS

Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
.....
BAIRRO: CIDADE:
.....
CEP: TELEFONE: DDD
(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA
Avaliação do acometimento de pequenas vias aéreas em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica e sua repercussão na limitação ao exercício

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho
CARGO/FUNÇÃO: médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 31143
PESQUISADOR EXECUTANTE: Olívia Meira Dias
CARGO/FUNÇÃO: médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 124652

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Pneumologia (Grupo de Doenças Intersticiais e Unidade de Função pulmonar)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

1– Desenho do estudo e objetivo(s): Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar se o senhor (a) apresenta aprisionamento de ar progressivo, ou seja, à medida que vai aumentando a carga de exercício, a dificuldade para eliminação do ar dos pulmões pode piorar, sendo um dos fatores que podem provocar falta de ar na pneumonite de hipersensibilidade crônica. Além disso, será avaliado se, caso o senhor (a) apresente essa alteração, se ocorre melhora da falta de ar após utilização de medicação que provoque dilatação dos brônquios, com melhora da capacidade de realização de exercício.

2 – Procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:

Nenhum dos procedimentos abaixo é considerado experimental, estando todos bem estabelecidos na literatura.

- **Avaliação clínica:** questionário com perguntas simples e exame físico.
- **Espirometria forçada e lenta, e pletismografia de corpo inteiro:** serão medidos os volumes de ar que saem e de outros que permanecem nos pulmões após respiração espontânea e após eliminação de ar forçada.
- **Capacidade de difusão do monóxido de carbono:** para determinar se existe alteração na troca de oxigênio e de gás carbônico entre o ar que chega e o sangue que passa pelos pulmões.
- **Teste de exercício cardio-respiratório máximo incremental, através de cicloergômetro:** para avaliar a capacidade máxima de exercício do senhor (a), observar se o senhor (a) tem dificuldade para eliminação do ar ao longo do exercício, e também se existem fatores relacionados ao coração e/ou aos músculos que dificultam a realização de atividades físicas. O senhor (a) realizará exercício em bicicleta ergométrica até o máximo que agüentar (pode terminar por falta de ar, fraqueza nas pernas ou por condições identificadas pelo médico que está acompanhando o exame), sendo avaliado durante todo o exame por médico e também com avaliação contínua da pressão arterial, da oxigenação e do eletrocardiograma.
- **Técnica de oscilação forçada:** o paciente respira tranquilamente com um bocal conectado entre os lábios, sendo avaliado se há dificuldade para a eliminação do ar.
- **Tomografia de tórax de alta resolução:** exame realizado no tomógrafo para analisar alterações no pulmão em imagens. As imagens serão adquiridas com o pulmão cheio de ar (inspiração) e com o pulmão vazio (expiração).

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

- Todos os procedimentos envolvidos no estudo são considerados rotineiros e suas descrições se encontram no item anterior.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

- O senhor (a) pode apresentar algumas alterações principalmente durante os testes na bicicleta ergométrica, como elevação ou redução da pressão arterial, arritmia do coração, dor no peito, tontura, desmaio ou redução da oxigenação. Entretanto, esses eventos são raros e controláveis, e como o senhor (a) será avaliado durante todos os testes, frente a qualquer situação descrita, o exame é suspenso imediatamente e o tratamento é rapidamente efetuado, sem riscos. A tomografia de tórax de alta resolução, apesar de ser um exame onde há irradiação, apresenta mínimos riscos a longo prazo na dose utilizada nesse estudo – e o exame faz parte do acompanhamento clínico rotineiro dos pacientes com pneumonite de hipersensibilidade para verificar diminuição da inflamação do pulmão e resposta a tratamento.

5 – Benefícios para o participante: é possível que o paciente que apresente aprisionamento de ar progressivo, ou seja, à medida que vai aumentando a carga de exercício vai se agravando a dificuldade para eliminação do ar dos pulmões, possa apresentar benefício com a utilização de medicação que cause dilatação dos brônquios e essa medicação possa ser utilizada no tratamento do mesmo, reduzindo a falta de ar;

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: - Não se aplica.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho**, que pode ser encontrado no endereço **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, quinto andar, Disciplina de Pneumologia, bairro Cerqueira César**, telefone: 2661-5000. O pesquisador executante é a **Dra. Olívia Meira Dias**, que pode ser encontrada no endereço **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, andar AB, Laboratório de Função Pulmonar, bairro Cerqueira César**, 2661-5000 / 99333-0416. cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 – **Direito de confidencialidade** – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – **Despesas e compensações:** não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – O Ambulatório de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, localizado no quinto andar, bloco 4A, do Prédio dos Ambulatórios, e o Setor de Pneumologia do Pronto Socorro do Instituto do Coração serão responsáveis pelo atendimento do senhor (a), caso aconteça algum dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (com nexos causal comprovado);

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Avaliação do acometimento de pequenas vias aéreas em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica e sua repercussão na limitação ao exercício".

Eu discuti com o Dr. **Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho** e com a Dra. **Olívia Meira Dias** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo 2: Questionário de qualidade de vida relacionada à saúde

Medical Outcome Short-Form 36 (SF-36)

Nome:.....

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso esteja inseguro em como responder, por favor tente responder da melhor forma que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)
- Excelente1
 - Muito boa2
 - Boa3
 - Ruim4
 - Muito ruim5

2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora: (circule uma)
- Muito melhor agora do que a um ano atrás1
 - Um pouco melhor agora que a um ano atrás2
 - Quase a mesma do que um ano atrás3
 - Um pouco pior agora do que a um ano atrás4
 - Muito pior agora do que a um ano atrás5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde**, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso quanto? (circule uma em cada linha)

Atividades	Sim Difículta muito	Sim Difículta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum

a – Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b- Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c- Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d- Subir vários lances de escada	1	2	3
e- Subir um lance de escada	1	2	3
f- Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g- Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h- Andar vários quarteirões	1	2	3
i- Andar 1 quarteirão	1	2	3
j- Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você tem alguns dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física**
(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a- Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b- Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c- Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d- Teve dificuldade de fazer o seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra)	1	2

5. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com outra atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a- Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2

b- Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c- Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

6. Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?
(circule uma)

- De forma nenhuma1
- Ligeiramente2
- Moderadamente 3
- Bastante4
- Extremamente5

7. Quanta **dor no corpo** você teve nas **últimas 4 semanas**?
(circule uma)

- Nenhuma1
- Muito leve2
- Leve 3
- Moderada4
- Grave5
- Muito grave6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)?
(circule uma)

- De maneira nenhuma1
- Um pouco2
- Moderadamente3
- Bastante4
- Extremamente5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se

aproxima da maneira como você se sente. Em relação às **últimas 4 semanas**:
(circule uma em cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a- Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade e cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b- Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c- Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d- Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e- Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f- Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g- Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h- quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i- Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc) ?
(circule uma)

- Todo o tempo.....1
A maior parte do tempo.....2
Alguma parte do tempo.....3
Uma pequena parte do tempo.....4
Nenhuma parte do tempo.....5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é cada uma das afirmações para você?

(circule uma em cada linha)

	Definitiva- mente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitiva- mente falsa
a- Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b- Eu sou tão saudável quanto qualquer outra pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c- Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d- Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5