

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE CRÓNICA**  
**VARIABILIDADE CLINICORRADIOLÓGICA E CORRELAÇÃO**  
**COM A EVOLUÇÃO DA DOENÇA**

ARTIGO CIENTÍFICO

Inês Veríssimo Pedrosa <sup>1</sup>

Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro <sup>2</sup>

Dra. Sara Freitas <sup>2</sup>

Coimbra, março de 2016

---

<sup>1</sup> Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

inesverissimop@gmail.com

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

## Índice

Lista de abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract .....	6
Introdução.....	8
Material e métodos .....	11
Seleção de casos .....	11
Análise estatística.....	13
Resultados .....	14
Discussão.....	23
Conclusão .....	28
Agradecimentos.....	29
Referências bibliográficas .....	30
Anexos .....	33

## **Lista de abreviaturas**

PH: Pneumonite de hipersensibilidade

HP: Hypersensitivity pneumonitis

DPI: Doenças pulmonares intersticiais

TC-AR: Tomografia computadorizada de alta-resolução

PFV: Provas de função ventilatória

DL<sub>CO</sub>: Capacidade de difusão do monóxido de carbono

CPT: Capacidade pulmonar total

CVF: Capacidade vital forçada

VEMS: Volume expiratório máximo no primeiro segundo

IT: Índice de Tiffeneau

LBA: Lavado broncoalveolar

PM6M: Prova da marcha de 6 minutos

CT: Corticosteróides

IS: Imunossupressores

SpO<sub>2</sub>: Saturação periférica de O<sub>2</sub>

## Resumo

A Pneumonite de Hipersensibilidade (PH) é uma síndrome complexa que resulta da exposição recorrente a determinadas partículas orgânicas, em indivíduos previamente sensibilizados. O diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares intersticiais (DPI) é desafiante, mas fundamental para a correta abordagem e terapia. Distinguem-se três formas de apresentação clínica: aguda, subaguda ou crónica. A forma crónica representa o estadio final, isto é, a fase fibrótica, e carece de informação na literatura sobre as suas características clínico-patológicas. Uma correta identificação dessas características poderá ter elevado valor diagnóstico e prognóstico.

Este estudo tem como objetivo fazer uma análise retrospectiva de um grupo de 35 pacientes com PH crónica seguidos na consulta externa de Pneumologia/ Interstício Pulmonar de um hospital universitário. Foi feita uma caracterização da amostra quanto a dados demográficos, identificação do antigénio desencadeante, avaliação diagnóstica e terapia instituída. Recorrendo a exames complementares de diagnóstico realizados ao longo do período de *follow-up*, foi descrita a evolução da doença.

A duração média do *follow-up* foi de 4,9 anos. A exposição a aves foi o fator desencadeante mais frequentemente identificado e apenas oito pacientes cessaram contacto com sucesso. A maioria dos pacientes realizou biópsia, pesquisa de precipitinas séricas e lavagem broncoalveolar.

Quanto à avaliação imagiológica por tomografia computadorizada (TC), vinte e um pacientes (60%) e vinte e seis (74,3%) apresentavam achados consistentes com fibrose à data do diagnóstico e no *follow-up*, respetivamente. Considerando os dois momentos de avaliação, foram descritos dezanove casos (54,3%) de estabilidade imagiológica, três (8,6%) de evolução favorável e treze (37,1%) de evolução desfavorável.

Nas provas de função ventilatória (PFV), a maioria dos pacientes apresentava um padrão restritivo e redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ), quer à data do diagnóstico quer no *follow-up*. Neste período, foram descritos doze casos (34,3%) com critérios de estabilidade, doze (34,3%) de evolução favorável e onze (31,4%) de evolução desfavorável.

Na análise estatística efetuada, verificou-se que na distribuição da evolução da doença consoante as categorias: género, idade, hábitos tabágicos, evicção antigénica total e terapia, apenas a terapia alcançou diferença estatisticamente significativa nas PFV ( $p= 0,008$ ). Por outro lado, de notar que a evolução descrita para as PFV não se correlaciona com a evolução da TC ( $p> 0,05$ ).

Os autores concluem, assim, que na evolução natural da doença, o fator com maior impacto é a instituição de terapia e que as alterações radiológicas não são acompanhadas de forma linear pelas alterações funcionais.

**Palavras-chave:** Pneumonite de hipersensibilidade crónica, doenças pulmonares intersticiais, exames complementares de diagnóstico, *follow-up*, provas de função ventilatória, tomografia computadorizada

## Abstract

Hypersensitivity Pneumonitis (HP) is a complex syndrome resulting from repeated exposure to a variety of organic particles, in previously sensitized individuals. The differential diagnosis with other interstitial lung diseases is challenging but fundamental to a correct approach and therapy. HP may present as acute, subacute or chronic clinical forms. The clinic-pathologic features of the chronic form, *ie*, the fibrotic stage, are poorly defined in the literature. These features are important to recognize because of their diagnostic and prognostic value.

The aim of our study was to do a retrospective examination of a series of 35 cases with a diagnosis of chronic HP identified in the clinical database of a university hospital. First, we summarized demographic data, recognized antigen exposure, diagnostic procedures and therapy for all patients considered. Then, using information from additional diagnostic tests performed during the follow-up period, we described the evolution of the disease.

Mean follow-up time was 4,9 years. Exposure to birds was the most common identified sensitizing agent and only eight patients succeeded in avoiding the antigen. Most patients did biopsy, tests to detect specific circulating antibodies and bronchoalveolar lavage.

CT scans demonstrated a fibrotic pattern in twenty-one patients (60%) at the initial moment and in twenty-six (74,3%) at follow-up. According to this technique, we identified nineteen (54,3%) cases of radiologic stability, three (8,6%) of favorable response and thirteen (37,1%) of unfavorable response.

Regarding functional assessment, most patients presented a restrictive pattern and a decreased carbon monoxide diffusing capacity ( $DL_{CO}$ ), both at diagnostic time and follow-up. With this test, we identified twelve (34,3%) cases with criteria of stability, twelve (34,3%) with favorable response and eleven (31,4%) with unfavorable response.

Statistical analysis was performed to study the distribution of the clinical course of the disease among the following categories: gender, age, smoking habits, antigen avoidance and therapy. Results revealed that only therapy achieved statistical significance, using pulmonary function tests ( $p= 0,008$ ). We also noticed that the pulmonary function variations do not correlate with the changes seen in CT scan during follow-up tests ( $p> 0,05$ ).

The authors conclude that, in the natural course of the disease, therapy is the major impact factor and that radiologic findings have no linear correspondence to functional changes.

**Keywords:** Chronic hypersensitivity pneumonitis, interstitial lung diseases, routine diagnostic tests, follow-up, respiratory function tests, computed tomography.

## Introdução

A Pneumonite de Hipersensibilidade (PH), ou alveolite alérgica extrínseca, é uma síndrome complexa com intensidade, apresentação clínica e história natural variáveis.<sup>(1)</sup> A PH é uma inflamação do parênquima pulmonar e das vias aéreas de pequeno calibre, mediada imunologicamente, e é causada pela inalação de antígenos orgânicos específicos ou substâncias de baixo peso molecular, em indivíduos previamente sensibilizados.<sup>(2)</sup>

A prevalência e a incidência de PH na população geral são desconhecidas e são influenciadas por diversos fatores, nomeadamente as condições geográficas e a definição da doença em si.<sup>(2,3)</sup>

A PH é clinicamente classificada em aguda, subaguda ou crónica, tendo em conta o modo de apresentação e tempo de evolução dos sintomas.<sup>(4)</sup> No entanto, várias formas podem coexistir no mesmo doente.<sup>(5)</sup>

A forma aguda é resposta a uma exposição substancial ao agente sensibilizador e é caracterizada por febre, arrepios e tosse – síndrome *influenza-like*, que surgem 4 a 8 horas após a exposição. É não progressiva e intermitente, com resolução espontânea após evicção antigénica. A PH subaguda é causada por uma exposição intermitente ou contínua a carga menor de antígeno e é caracterizada por início insidioso de dispneia e manifestações clínicas de uma doença pulmonar intersticial, sem que se estabeleça necessariamente uma relação causal com o episódio de exposição. É uma doença progressiva, podendo a tosse e dispneia tornar-se permanentes.<sup>(3,6)</sup>

A forma crónica da PH representa o estadio final, que resulta da exposição persistente ou recorrente a pequena quantidade de antígeno durante meses ou anos. Pacientes com PH crónica apresentam dispneia progressiva, tosse persistente, ou sintomas constitucionais como fadiga, mal-estar geral, anorexia e perda ponderal. Hipocratismo digital pode estar presente e

é um preditor de deterioração clínica.<sup>(7)</sup> É distinguível da forma subaguda pela identificação de estigmas de fibrose nos exames radiológicos e/ou histológicos.<sup>(2)</sup>

O período de latência entre sensibilização ao antigénio inalado e aparecimento de manifestações clínicas de PH é extremamente variável, podendo durar meses a vários anos após início da exposição.<sup>(8)</sup>

Por outro lado, o antigénio desencadeante não é identificado na PH subaguda e crónica em até 30% dos casos, apesar de uma pesquisa exaustiva.<sup>(9)</sup>

O diagnóstico diferencial com outras pneumopatias intersticiais é desafiante, uma vez que dados da história clínica e achados funcionais e radiológicos dessas patologias são sobreponíveis. De facto, não há um exame *gold standard* para o diagnóstico desta entidade. O diagnóstico de PH crónica é baseado numa revisão clínica, radiológica e patológica multidisciplinar dos dados de cada paciente.<sup>(10)</sup>

A medida terapêutica mais importante é a interrupção da exposição ao fator desencadeante suspeito ou identificado.<sup>(11)</sup> Os pacientes com doença avançada podem beneficiar de recurso a medicação anti-inflamatória, corticoterapia sistémica ou outro tipo de imunossupressão, dependendo da gravidade da afeção. A duração ótima da terapia instituída é desconhecida pelo que é definida caso-a-caso.<sup>(12)</sup>

A história natural da doença é variável. A PH crónica é tipicamente de progressão lenta mas pode permanecer estável durante longos períodos ou ter episódios de exacerbação e rápida progressão.<sup>(13)</sup> A sobrevivência a 10 anos é de aproximadamente 70%, sendo que a morbidade e mortalidade precoces ocorrem principalmente em doentes com evidência de fibrose.<sup>(14)</sup>

Este estudo tem como objetivo avaliar a acuidade da avaliação imagiológica e funcional face ao historial clínico do doente, bem como a correlação entre estes parâmetros e a evolução da doença. Para tal será realizado um estudo retrospectivo de doentes com

pneumonite de hipersensibilidade crónica seguidos na consulta de Pneumologia/ Interstício Pulmonar do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

## Material e métodos

### Seleção de casos

Foram selecionados e avaliados retrospectivamente os pacientes com diagnóstico clínico-radiológico-patológico final de PH crónica, seguidos em consulta no serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Tendo em conta a natureza deste estudo, o consentimento informado dos doentes não foi necessário, tendo sido garantida a confidencialidade dos dados obtidos.

O diagnóstico foi determinado obedecendo aos seguintes critérios: presença de manifestações clínicas e radiológicas de doenças pulmonares intersticiais (DPI) consistentes com PH, estudos imagiológicos do tórax consistentes com diagnóstico de PH, e/ ou biópsia que confirme diagnóstico.<sup>(15,16)</sup>

Para caracterização da amostra (n=35), foram consideradas as seguintes características individuais e parâmetros clínicos: género, idade, hábitos tabágicos, história de exposição relevante e sintomatologia; para doentes com exposições de risco identificadas, foram avaliados os doseamentos de imunoglobulinas G específicas circulantes (precipitinas); contabilizaram-se as contagens celulares do lavado broncoalveolar (LBA), tendo sido pesquisada a presença de linfocitose superior a 30% <sup>(1)</sup>; nos doentes submetidos a biópsia pulmonar, foram ainda considerados os aspetos histológicos. Para todos os pacientes, colheram-se os dados referentes a provas de função ventilatória (PFV), provas da marcha 6 de minutos (PM6M), achados de tomografia computadorizada (TC) e terapêutica instituída, no momento do diagnóstico e no período de *follow-up*.

As PFV foram realizadas de acordo com o protocolo estabelecido para o centro hospitalar. Por pletismografia e espirometria, obtiveram-se: capacidade pulmonar total (CPT), a capacidade vital funcional (CVF), volume expiratório máximo no primeiro segundo

(VEMS) e índice de Tiffeneau (IT). A capacidade de difusão do CO (DL<sub>CO</sub>) foi determinada por técnica de respiração única (*single breath*).

A definição da evolução funcional dos pacientes foi baseada nos critérios da American Thoracic Society para fibrose pulmonar idiopática <sup>(17)</sup>, pela ausência de critérios específicos para PH:

1. Evolução favorável (ou melhoria):
  - Aumento igual ou superior a 10% na CPT ou CVF (ou um aumento de pelo menos 200ml);
  - Aumento igual ou superior a 15% na DL<sub>CO</sub> (ou um aumento de 3ml/min/mmHg).
2. Estável (presumivelmente favorável):
  - Diferença inferior a 10% na CPT ou CVF (ou inferior a 200ml);
  - Diferença inferior a 15% na DL<sub>CO</sub> (ou inferior a 3ml/min/mmHg).
3. Desfavorável (ou deterioração):
  - Diminuição igual ou superior a 10% na CPT ou CVF (ou decréscimo de pelo menos 200ml);
  - Diminuição igual ou superior a 15% na DL<sub>CO</sub> (ou decréscimo de pelo menos 3ml/min/mmHg).

A TC de alta resolução (TC-AR) foi avaliada de acordo com os critérios de PH crónica estabelecidos por Silva *et al*: presença de reticulação e bronquiectasias de tração devido a fibrose, associadas a achados de PH subaguda – opacidades em vidro despolido difusas, nódulos centrilobulares mal definidos, e áreas lobulares de atenuação diminuída nas imagens em inspiração e encarceramento aéreo nas imagens em expiração (padrão em mosaico); nalguns casos, pode ser observado um padrão em favo-de-mel subpleural.<sup>(18)</sup>

A classificação da evolução imagiológica da doença em favorável, estável ou desfavorável foi feita com base na análise comparativa dos relatórios dos exames e/ou pela observação direta das imagens.

Apenas 9 pacientes realizaram duas PM6M, pelo que se considerou este teste na evolução apenas desse subgrupo. Os exames foram realizados de acordo com o protocolo para este hospital. Foi tida em conta a distância (metros) percorrida nos 6 minutos de duração do teste, bem como a alteração da saturação de oxigénio (%) medida com um oxímetro de pulso.

As informações consideradas para este estudo estavam disponíveis na sua totalidade para a maioria dos casos e, aquando da ausência de algum dado, optou-se pela não exclusão do paciente em causa, desde que apresentasse os dados funcionais e imagiológicos essenciais.

### **Análise estatística**

Os dados foram analisados recorrendo ao programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23.0 para *Windows*.

A análise descritiva é apresentada como média (intervalo) ou número (%).

O período de *follow-up* foi calculado tendo como data inicial o estabelecimento do diagnóstico de PH e como final a última avaliação clínica em ambiente hospitalar ou data de morte.

A normalidade da distribuição das variáveis escalares foi avaliada recorrendo aos testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. A distribuição da evolução da doença dentro das diferentes categorias – sexo, idade, tabagismo, evicção antigénica e terapia, foi testada com auxílio dos testes não paramétricos Mann-Whitney e Kuskal-Wallis. Por último, a correlação entre a evolução descrita nas PFV e na TC foi determinada pelo teste de Qui-Quadrado.

Os resultados que apresentaram um p-value igual ou inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

Dos processos consultados, foram recolhidos 40 pacientes para análise retrospectiva. No entanto, 5 casos não cumpriam os critérios necessários para avaliação pelo que foram excluídos, ficando com uma amostra total de 35 casos.

As principais características clínico-patológicas dos 35 casos selecionados encontram-se enunciadas na tabela 1.

A média de idade dos pacientes à data do diagnóstico foi de 66,8 anos (intervalo, 32 - 90 anos). O diagnóstico foi mais frequentemente estabelecido na faixa etária dos 50 aos 65 anos de idade (45,7 %) e 65,7 % dos pacientes eram do sexo feminino.

Procedeu-se ao seguimento/*follow-up* de todos os pacientes, realizando uma consulta de pneumologia ou de doenças do interstício pulmonar com um intervalo variado, adaptado de acordo com fatores individuais e subjetivos de cada caso. A duração média do *follow-up* dos pacientes foi de 1790,9 dias, o que corresponde a 4,9 anos de vigilância regular (aproximadamente 4 anos e 11 meses).

Apenas seis (17,1%) pacientes eram fumadores aquando do diagnóstico de PH e nenhum fez cessação tabágica durante o período de *follow-up* considerado.

Quanto à história de exposição, obteve-se informação relativamente a um agente sensibilizador provável ou definitivo em vinte e um casos (60%). Em dezanove pacientes, identificou-se exposição relevante a proteínas aviárias, com períodos de exposição variáveis. Um dos pacientes desenvolveu PH por exposição a amiodarona e outro a fibras têxteis. Nos restantes pacientes (40%), não se conseguiu identificar um agente sensibilizador óbvio.

A todos os pacientes com agente causador reconhecido, foi incentivada a evicção antigénica total, sendo que apenas oito (22,9%) cessaram contacto com sucesso. Três (8,5%) mantiveram contacto sem restrições e os restantes vinte e quatro (68,6%), por

desconhecimento de exposição suspeita ou por evicção antigénica parcial, mantiveram contacto com o potencial agente desencadeante.

Quanto à abordagem terapêutica, seis pacientes (17,1%) não fizeram qualquer medicação, vinte e um pacientes (60%) estavam medicados com corticosteróides (CT) e oito (22,9%) com CT e imunossupressores. A fibrose pulmonar progressiva, típica da evolução crónica da PH, condiciona declínio da resposta à terapia médica e indicação para transplante pulmonar. Quatro dos pacientes (11,4 %) foram referenciados para transplante, um realizou transplante e três aguardam, sendo seguidos em consulta de pré-transplante.

**Tabela 1- Características clínico-patológicas dos doentes estudados (n= 35).**

Características	Número (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	12 (34,3)
Feminino	23 (65,7)
<b>Idade (anos)</b>	
< 65	20 (57,1)
≥ 65	15 (42,9)
<i>Follow-up</i> (duração média, em dias)	1790,9 (mín-máx,344-4472)
<b>Tabagismo</b>	
Fumadores	6 (17,1)
Ex-fumadores	1 (2,9)
Não-fumadores	28 (80)
<b>Cessar contacto com sucesso</b>	8 (22,9)
<b>Terapêutica</b>	
Sem medicação	6 (17,1)
CT	21 (60)
CT e IS	8 (22,9)
<b>Transplante</b>	1 (2,9)
<b>Morte</b>	4 (11,4)

Dados demográficos para a amostra considerada neste estudo, *follow-up* e terapêutica instituída.

CT- corticosteróides (prednisona); IS- imunossupressores/ -agentes citotóxicos (azatioprina, ciclofosfamida ou micofenolato de mofetil).

Da amostra considerada, quatro doentes faleceram durante o *follow-up*, apenas dois (5,7%) por progressão da sua doença intersticial, sendo um deles o único paciente transplantado.

A tabela 2 permite uma breve caracterização do processo diagnóstico dos pacientes considerados.

**Tabela 2- Exames complementares no diagnóstico de PH.**

<b>Características</b>	<b>Número (%)</b>
<b>Biópsia (TT ou cirúrgica)</b>	
Realizada	28 (80)
Não realizada	7 (20)
<b>Pesquisa de precipitinas séricas</b>	
Realizada	30 (85,7)
Positivas	13 (43,3)
Negativas	17 (56,7)
Não realizada	5 (14,3)
<b>LBA</b>	
Realizado	31 (88,6)
Não realizado	4 (11,4)

Exames complementares correspondentes à avaliação diagnóstica dos pacientes em estudo.  
TT- transtorácica; LBA- lavado broncoalveolar.

A maioria dos pacientes (80%) realizou biópsia transtorácica ou cirúrgica no período inicial de suspeita desta patologia. Vinte e três (82,2%) dos vinte e oito pacientes foram diagnosticados histologicamente com PH, dois (7,1%) com inflamação brônquica inespecífica e um (3,6%) com bronquiolite constrictiva/ granulomatosa. Em dois casos (7,1%) o resultado histológico foi indeterminado.

Relativamente à deteção de anticorpos circulantes específicos- precipitinas, indicadores de sensibilização, verificou-se que em treze (43,3%) dos trinta pacientes que

realizaram pesquisa, o resultado foi positivo. Em todos os casos positivos foram identificados anticorpos contra proteínas aviárias.

A população total de células do LBA, as contagens diferenciais das linhagens celulares e o rácio CD4/CD8 foram analisados e os valores médios são apresentados na tabela 3. É de notar um aumento médio da celularidade do lavado, nomeadamente com linfocitose relativa e um aumento percentual médio de neutrófilos. Quinze pacientes (48,4%) dos trinta e um com resultados de LBA, satisfaziam a condição de linfocitose superior a 30%. Em doze casos (38,7%) o rácio CD4/CD8 foi inferior a 1 (alveolite CD8) e em dois (6,5%) foi superior a 4 (alveolite CD4).

**Tabela 3- Contagens celulares do LBA.**

	Número ou % de células
Células totais, x 10 <sup>3</sup> cél./ml	238,35 (10-700)
Macrófagos, %	51,17 (10-92)
Linfócitos, %	31,26 (2-85)
Neutrófilos, %	11,87 (1-55)
Eosinófilos, %	4 (0-20)
Rácio CD4/CD8	0,94 (0,1-6,15)

Resultados dos LBA de 31 pacientes, expressos como valor médio (intervalo).

Para acompanhamento da evolução da doença, recorreremos a três exames: TC, PFV e PM6M.

Quanto à avaliação por TC, os pacientes considerados neste estudo reuniam as características enumeradas na tabela 4.

Em ambas as avaliações imagiológicas consideradas (diagnóstico/ *follow-up*), as características predominantes foram as seguintes: opacidades em vidro despolido (60%/62,8%), padrão reticular (34,3%/57,1%) e bronquiectasias de tração (42,6%/57,1%).

Reticulações, bronquiectasias de tração, padrão em favo-de-mel e perda de volume pulmonar traduzem alterações arquiteturais resultantes de processo fibrosante subjacente. Nesta amostra, vinte e um pacientes (60%) e vinte e seis (74,3%) apresentavam achados consistentes com fibrose à data do diagnóstico e no *follow-up*, respectivamente.

**Tabela 4- Achados imagiológicos (TC).**

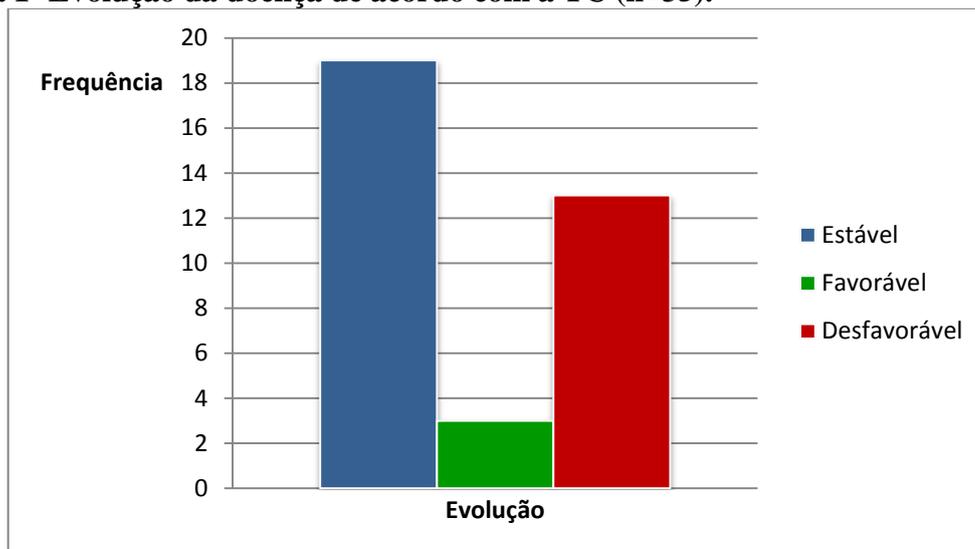
Características TC	Número (%)	
	Diagnóstico	Follow-up
Vidro despolido	21 (60)	22 (62,8)
Nódulos centrilobulares	3 (8,6)	5 (14,2)
Padrão em mosaico	10 (28,6)	9 (25,7)
Reticulação	12 (34,3)	20 (57,1)
Bronquiectasias de tração	15 (42,6)	20 (57,1)
Padrão em favo-de-mel	2 (5,7)	8 (22,9)
Perda de volume pulmonar	2 (5,7)	7 (20)
Padrão		
Inflamatório	14 (40)	8 (22,9)
Fibrótico	8 (22,9)	6 (17,1)
Misto	13 (37,1)	21 (60)

Características imagiológicas referentes a dois momentos distintos – à data do diagnóstico e no *follow-up*, e padrão observado (n=35). O tempo médio de intervalo entre os exames foi de 3,5 anos.

Tendo em conta o género e os hábitos tabágicos, verificou-se que não existe diferença estatisticamente significativa na distribuição da fibrose nestas categorias ( $p > 0,05$ ; *vide* anexos). Observou-se que a idade superior a 65 anos à data do diagnóstico constituiu a única característica que alcançou relevância estatística ( $p=0,027$ ).

A figura 1 retrata a evolução da doença de acordo com os achados da TC, tendo sido descritos dezanove casos (54,3%) de estabilidade imagiológica, três (8,6%) de evolução favorável e treze (37,1%) de evolução desfavorável.

**Figura 1- Evolução da doença de acordo com a TC (n=35).**



Relativamente à idade, ao género, aos hábitos tabágicos, à evicção antigénica total e à terapia, não existe diferença estatisticamente significativa da evolução da doença consoante as categorias distinguidas ( $p > 0,05$ ; *vide anexos*).

Nas PFV realizadas na altura do primeiro contacto com os pacientes e no *follow-up*, foram avaliados os seguintes parâmetros: VEMS, CVF, IT, CPT e  $DL_{CO}$  (tabela 5).

**Tabela 5- Provas de função ventilatória**

	<b>Diagnóstico</b>	<b>Follow-up</b>
VEMS, %	81,9 (42,4-159,4)	82,8 (20,4-173,6)
CVF, %	77,4 (36,9-168,4)	80,1 (16,9-173,6)
IT	86,1 (64,8-100)	83 (64,2-97,9)
CPT, %	79,4 (48,5-117,5)	80 (19,7-118,2)
DLCO, %	60,4 (16,6-105,6)	62,4 (16,4-106,1)

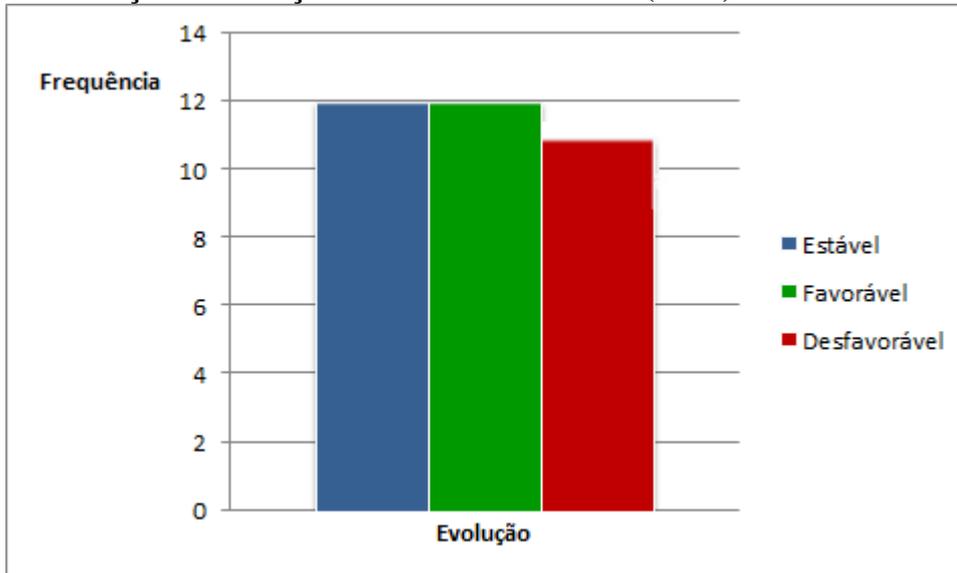
Parâmetros funcionais à data do diagnóstico e *follow up*, com valores médios expressos em % do previsto (intervalo). O tempo de intervalo médio entre os exames foi de 4,2 anos.

VEMS- volume expiratório máximo no primeiro segundo; CVF- capacidade vital forçada; IT- índice Tiffeneau; CPT- capacidade pulmonar total; DLCO- capacidade de difusão do monóxido de carbono.

A maioria dos pacientes apresentava um padrão restritivo à data do diagnóstico (48,6%) e no *follow-up* (45,7%). Verificou-se ainda predominantemente redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) nas duas avaliações consideradas.

Conforme ilustrado na figura 2, em doze casos (34,3%) os resultados das provas à data do diagnóstico e no *follow-up* foram sobreponíveis, em doze (34,3%) a evolução foi favorável e em onze (31,4%) foi desfavorável.

**Figura 2- Evolução da doença de acordo com as PFV (n=35).**



Em relação ao género, à idade, aos hábitos tabágicos e à evicção antigénica total verificou-se que a distribuição da evolução da função pulmonar é a mesma entre as categorias distinguidas ( $p > 0,05$ ; *vide* anexos). Apenas a terapia alcançou diferença estatisticamente significativa na distribuição da evolução pelas categorias ( $p=0,008$ ). De acordo com a tabela 6, a maioria dos pacientes considerados estáveis ou com evolução favorável estavam sob corticoterapia, enquanto que o agravamento da condição clínica se verificou principalmente nos não medicados e nos medicados com corticosteróides e imunossuppressores.

**Tabela 6- Evolução PFV de acordo com a terapia instituída.**

		Terapia			Total
		s/med.	CT	CT e IS	
Evolução PFV	Estável	1	10	1	12
	Favorável	1	9	2	12
	Desfavorável	4	2	5	11
Total		6	21	8	35

Cruzamento da evolução descrita nas PFV e da terapia medicamentosa.  
s/med- sem medicação; CT- corticosteróides; IS- imunossupressores.

A análise da correlação entre a evolução das PFV e da TC não alcançou relevância estatística ( $p > 0,05$ ). A tabela 7 representa o cruzamento dos dados relativos à evolução dos pacientes e permite verificar a discrepância supracitada.

**Tabela 7- Evolução PFV vs evolução TC**

		Evolução TC			Total
		Estável	Favorável	Desfavorável	
Evolução PFV	Estável	6	1	5	20
	Favorável	8	2	2	6
	Desfavorável	5	0	6	9
Total		19	3	13	35

Cruzamento da evolução descrita nas PFV e da evolução descrita na TC (n=35) para avaliar se o curso da doença descrito para cada paciente é coincidente ou não nos dois exames.

Apenas nove pacientes tinham registo de realização de duas PM6M (tabela 8). A limitação à prática de exercício físico é frequente nas DPI e dois pacientes interromperam a PM6M por fadiga, não tendo sido incluídos neste subgrupo. Não foi feita, de igual forma, uma análise comparativa deste parâmetro com as PFV ou TC por ter sido avaliado apenas num pequeno subgrupo de pacientes.

**Tabela 8- Resultados da PM6M (9 casos)**

	<b>Diagnóstico</b>	<b>Follow-up</b>
SpO2 (%)		
Basal	95,89 (94-97,4)	95,61 (93,7-97)
Final	91,22 (81-96)	89,56 (77-96)
% de dessaturação	5,37 (1-14,7)	9,23 (0,4-16,7)
Distância, em metros	483 (365-568)	488,6 (400-553)

Resultados das PM6M à data do diagnóstico e follow-up para o subgrupo de 9 doentes. São apresentados os valores médios e intervalos dos parâmetros considerados. SpO2- saturação periférica de oxigênio.

## Discussão

A principal limitação deste estudo consistiu na dimensão relativamente pequena da amostra (n=35), não permitindo tirar francas conclusões quanto às características clínico-patológicas, evolução da doença e fatores prognósticos. Por acréscimo, uma vez que se trata de uma análise retrospectiva da informação clínica dos pacientes, cinco casos foram excluídos inicialmente por informação insuficiente.

Apesar da sobreposição clínica com outras DPI, é importante estabelecer o diagnóstico de PH pois existem determinadas particularidades terapêuticas e prognósticas a ter em conta no acompanhamento da doença. Uma abordagem multidisciplinar permitiu o diagnóstico de PH. Tal como sugerido por Lacasse *et al*, achados de TC consistentes com PH, história de exposição adequada aliada a precipitinas séricas positivas e/ou linfocitose no LBA podem ser considerados suficientes para assegurar o diagnóstico.<sup>(15)</sup> Posto isto, a realização ou não de biópsia não foi critério de seleção para este estudo, pois implicaria uma dimensão muito reduzida da amostra o que, por sua vez, comprometeria ainda mais os resultados.

Na literatura é referido que a PH é mais comumente diagnosticada em não fumadores e que o prognóstico é pior nos fumadores.<sup>(11,19)</sup> No nosso estudo, a maioria dos pacientes (80%) eram não fumadores mas não conseguimos estabelecer relação entre o fumo do tabaco e pior prognóstico, provavelmente por termos apenas seis fumadores no grupo.

Para o tratamento eficaz de pacientes com diagnóstico de PH, é fundamental a identificação de uma exposição relevante durante a avaliação inicial. No entanto, o agente causador é dificilmente identificado, principalmente quando se identifica um padrão fibrótico na TC sem achados típicos de PH. No presente estudo, o agente desencadeante não foi identificado em dezanove (54,3%) dos trinta e cinco casos. Estes resultados vão de encontro ao estudo publicado por Fernandez Perez *et al*, em que o antigénio desencadeante não foi identificado em 53% dos pacientes.<sup>(11)</sup> Uma história de exposição a antigénios aviários é o

mais frequentemente observado <sup>(11, 15)</sup> e verificou-se também ser verdade para a nossa amostra.

A presença de precipitinas séricas, contra o antigénio causador prova que existiu sensibilização mas não a doença em si. Por este motivo, a deteção de precipitinas em circulação tem utilidade limitada no diagnóstico de PH, permitindo apenas identificar uma potencial exposição como causa ainda não reconhecida.<sup>(8, 19)</sup> Entre 10 a 15% dos pacientes não desenvolvem estes anticorpos, pelo que um resultado negativo não exclui a PH.<sup>(8)</sup> Neste estudo, obteve-se uma elevada percentagem de testes negativos (56,7%) que pode ser explicada quer pelo facto de não existirem preparações antigénicas padronizadas suficientemente abrangentes para usar nos testes, quer pela não produção de anticorpos pelos doentes.

O LBA é uma importante ferramenta auxiliar ao diagnóstico quando se suspeita de PH devido à elevada sensibilidade na deteção de inflamação. De acordo com investigações anteriores, é recomendado um *cut-off* de 30% para a linfocitose, sendo que frequentemente se deteta um valor superior a 50% na PH <sup>(3,19)</sup>, embora em fumadores e portadores de alterações fibróticas, a contagem linfocítica do LBA possa ser menor.<sup>(3)</sup> Na amostra considerada, 48,4 % dos casos satisfaziam essa condição. Por outro lado, uma neutrofilia relativa do LBA é sugestiva de fibrose.<sup>(20)</sup>

Em relação ao rácio CD4/CD8, há resultados divergentes na literatura, sendo que a maioria dos estudos demonstrou uma diminuição deste parâmetro.<sup>(2,8,20)</sup> No entanto, esta avaliação já não é recomendada pois varia consoante a fase da doença (aguda ou crónica), o antigénio responsável, a carga de exposição e o tempo decorrido desde a última exposição.<sup>(20,21)</sup>

A disponibilidade de informação nos processos dos doentes, apesar de uma pesquisa cuidada e metódica, é uma limitação à recolha de dados. Por este motivo, à heterogeneidade

clínica da amostra somam-se dados insuficientes relativamente ao acompanhamento destes doentes – evicção antigénica total, tipo de terapia farmacológica (duração e doses), *compliance* dos doentes, entre outros. Presumimos que cumprem as recomendações médicas mas não podemos comprovar quão rigorosos são na realidade.

A informação terapêutica descrita neste estudo refere-se à medicação atual do doente e pode não traduzir a sua evolução ao longo do tempo. Na PH de evolução crónica, a instituição de corticoterapia por períodos prolongados pode ser necessária. Por não serem agentes inertes no organismo, a interrupção por completo da corticoterapia é recomendada na ausência de melhoria clínica ou funcional.

Por outro lado, o período de *follow-up* considerado (média de 4,9 anos) permite uma avaliação dos efeitos a curto/médio prazo. A afeção pulmonar condiciona comprometimento funcional para as atividades quotidianas, mas seria proveitosa uma observação mais prolongada para clarificar certos aspetos da evolução dos doentes, bem como avaliar devidamente o valor prognóstico dos parâmetros.

As PFV, a TC e a PM6M são importantes na avaliação diagnóstica inicial e no seguimento dos pacientes com PH. A comparação de exames realizados em momentos distintos da doença é fundamental para avaliar a resposta às medidas implementadas, iniciar ou alterar terapêuticas. O facto de não ser possível garantir que os dois exames selecionados tinham o mesmo intervalo temporal para todos os doentes, constitui uma limitação à avaliação rigorosa da evolução da doença enquanto grupo.

Relativamente à avaliação imagiológica por TC, a deteção de fibrose em 60% dos pacientes com PH crónica à data do diagnóstico e 74,3% no *follow-up*, corresponde a um valor superior ao referido na literatura. No estudo de Sahin *et al* é referido que apenas 40% dos pacientes têm evidência de fibrose pulmonar.<sup>(9)</sup> Uma possível explicação para o conflito de resultados é o facto de o diagnóstico não ter sido feito atempadamente e, em muitos casos,

ter sido feito em estadios avançados que já tinham progredido para lesão irreversível do órgão. Este aspeto é corroborado pelo facto de a idade superior a 65 anos à data do diagnóstico ter alcançado relevância estatística na distribuição da fibrose na amostra.

As alterações das PFV mais frequentemente identificadas são: padrão restritivo com diminuição moderada a grave da  $DL_{CO}$ .<sup>(2,3,8)</sup> No nosso estudo, obtiveram-se resultados comparáveis a estes. No entanto, estas anormalidades não são específicas nem diagnósticas de PH porque são transversais à maioria das DPI.<sup>(3,8)</sup> Assim, estas provas permitem avaliar a gravidade da limitação funcional no diagnóstico e durante o *follow-up*.

A distribuição da evolução, quer na TC quer nas PFV, foi a mesma consoante o género, a idade, hábitos tabágicos e evicção antigénica. Em relação à terapia, e apenas nas PFV, verificou-se que a maioria dos pacientes com estabilidade funcional e evolução favorável estavam sob corticoterapia e que o agravamento se verificou principalmente nos não medicados e nos medicados com corticosteróides e imunossuppressores.

Sabe-se que a terapia com CT diminui a duração das exacerbações agudas, porém não afeta o prognóstico<sup>(20)</sup> e os nossos resultados vão de encontro a este pressuposto. No entanto, a informação sobre o papel do tratamento medicamentoso é insuficiente e deve ser alvo de investigação futura.

No estudo de Costabel *et al* foi descrito que as alterações das PFV não se correlacionam com as alterações observadas na TC-AR.<sup>(8)</sup> O mesmo se verificou no nosso estudo.

Apesar de um estudo referir a superioridade da TC em relação às PFV para avaliação da evolução da PH crónica e identificação de preditores prognósticos<sup>(10)</sup>, não foi possível verificar se tal seria verdade para a nossa amostra. Mais uma vez, o número reduzido de pacientes, a escassez de informação relativa à clínica e aspetos histológicos, e o período de *follow-up* relativamente curto, limitaram a capacidade de tirar conclusões.

A PM6M é um exame prático e pouco dispendioso que avalia a tolerância ao exercício e é comumente utilizado para avaliar a gravidade e monitorizar a resposta ao tratamento de pacientes com DPI.<sup>(22)</sup> O teste está disponível na instituição de saúde onde foi realizado este trabalho há relativamente pouco tempo, o que condicionou um número reduzido de casos com dois testes para comparação. Por outro lado, instabilidade clínica, história de síncope com prática de exercício e presença de comorbilidades que contraindiquem exercício físico limitam a aplicabilidade deste exame.

De acordo com a norma clínica da Direção Geral de Saúde 018/2011, são candidatos a oxigenoterapia de deambulação doentes com indicação para oxigenoterapia de longa duração e normoxémicos em repouso que na PM6M apresentem SpO<sub>2</sub> inferior a 88% ou redução de 4% para valores inferiores a 90%, corrigida pela administração de oxigénio.<sup>(23)</sup> Deste modo, este teste é importante para recomendar a integração em programa de reabilitação respiratória.

## Conclusão

A sobreposição clínica com outras DPI e a ausência de um exame diagnóstico *gold standard* dificultam o diagnóstico acertado de PH, pois parte dos casos são subdiagnosticados e outros tantos são erroneamente classificados como PH. Atendendo às particularidades desta entidade, deve ser considerado um diagnóstico de exclusão.

No nosso estudo, o agente desencadeante foi identificado em cerca de metade dos casos. Muitos dos pacientes não se afastam totalmente da exposição, muitas vezes por motivos socioeconómicos, condicionando progressão da doença com necessidade de manutenção prolongada de CT.

A biópsia, o LBA, as precipitinas séricas, as PFV e os exames imagiológicos foram auxiliares importantes para o diagnóstico desta patologia.

O período de *follow-up* foi em média de 4,9 anos. Nos 35 casos de PH crónica considerados, detetou-se melhoria da condição clínica em 8,6% dos casos na TC e em 34,3% nas PFV. A presença de fibrose foi descrita na TC para a maioria dos pacientes à data do diagnóstico. O padrão restritivo e a redução da DL<sub>CO</sub> foram os principais achados das PFV.

Quando se consideraram as categorias género, idade, hábitos tabágicos, evicção antigénica total e terapia, verificou-se que a distribuição da evolução apresentava diferença estatisticamente significativa apenas para a terapia, nas PFV ( $p=0,008$ ). Por outro lado, a evolução descrita para as PFV não se correlacionou com a evolução da TC ( $p>0,05$ ).

Conclui-se, assim, que na evolução natural da doença, o fator com maior impacto é a instituição de terapia e que as alterações radiológicas não são acompanhadas de forma linear pelas alterações funcionais.

## **Agradecimentos**

Agradeço a todos aqueles que, de algum modo, contribuíram para a realização deste trabalho final do 6º ano médico.

Ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro agradeço a disponibilidade e a orientação prestada.

À Dra. Sara Freitas o meu sincero agradecimento pelo tempo despendido, pela paciência e pela revisão científica do trabalho. Sem a sua ajuda, o sucesso deste trabalho não seria possível.

Faço ainda uso deste espaço para agradecer aos meus pais e aos meus irmãos Sofia e Miguel pelo apoio incondicional, pela compreensão e pelo carinho; à restante família e aos amigos pelo ânimo e pela preocupação.

## Referências bibliográficas

1. Glazer, CS. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2015; 21(2): 171–177.
2. Jeong, YJ, Lee, KS, Chung, MP, Han, J, Johkoh, T, & Ichikado, K. Chronic hypersensitivity pneumonitis and pulmonary sarcoidosis: Differentiation from usual interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2014; 35(1): 47–58.
3. Selman, M, Pardo, A, & King, TE. Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012; 186(4): 314–324.
4. Churg, A, Sin, DD, Everett, D, Brown, K, & Cool, C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2009; 33(12): 1765–70.
5. Hayakawa, H., Shirai, M., Sato, A., Yoshizawa, Y., Todate, A., Imokawa, S., ... Ando, M. (2002). Clinicopathological features of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology*, 7(4), 359–364.
6. Churg, A, Muller, NL, Flint, J, & Wright, JL. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2006; 30(2). [Internet] [http://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2006/02000/Chronic\\_Hypersensitivity\\_Pneumonitis.8.aspx](http://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2006/02000/Chronic_Hypersensitivity_Pneumonitis.8.aspx)
7. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: *Interstitial lung disease*, 5<sup>th</sup> ed. Schwarz M, and King TE Jr, editors. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA. 2011: 597–625.
8. Costabel, U, Bonella, F, & Guzman, J. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Clinics in Chest Medicine*. 2012; 33(1): 151–163.

9. Sahin, H, Brown, KK, Curran-Everett, D, Hale, V, Cool, CD, Vourlekis, JS, & Lynch, DA. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology*. 2007; 244(2): 591–8.
10. Walsh, SLF, Sverzellati, N, Devaraj, A, Wells, AU, & Hansell, DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: High resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *European Radiology*. 2012; 22(8): 1672–1679.
11. Fernandez Perez ER, Swigris JJ, Forssen AV, *et al*. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013; 144: 1644-51
12. Johannson, KA, & Ryerson, CJ. Focused review - Making an accurate diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis. 2014; 21(6): 370–373.
13. Churg A, Wright JL, Tazelaar HD. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung disease. *Histopathology* 2011; 58:525-30.
14. Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, *et al*. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013; 144:586-92.
15. Lacasse Y, Selman M, Costabel U and HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:952–958.
16. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, *et al*. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 84(5 Pt 2):839–844.
17. American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000; 161 (2): 646-664. [Internet] [http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00#\\_i34](http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00#_i34)

18. Silva CIS, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity Pneumonitis : Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings. *American Journal of Roentgenology*. 2007; 188 (February): 334–344.
19. Jan, V, Pipavath, SNJ, & David, MJ. Hypersensitivity Pneumonitis : A Historical, Clinical and Radiologic Review. *RadioGraphics*. 2009; 29: 1921–1938.
20. Dias, OM, Baldi, BG, Costa, AN. Pneumonite de Hipersensibilidade Crônica. *Pulmão RJ*. 2013; 22(1): 20–25.
21. Caillaud, DM, Vergnon, JM, Madroszyk, A, Melloni, BM, & Murriss, M. Bronchoalveolar Lavage in Hypersensitivity Pneumonitis : A Series of 139 Patients. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*. 2012; 11: 15–19.
22. Holland, AE, Dowman, L, Jr, JF, Brazzale, D, Hill, CJ, & McDonald, CF. Cardiorespiratory responses to 6-minute walk test in interstitial lung disease : not always a submaximal test. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014; 14. [Internet] <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/14/136>
23. Norma da Direção Geral de Saúde nº 18/2011, de 28/09/2011 atualizada a 11/09/2015 - Cuidados respiratórios domiciliários: prescrição de oxigenoterapia.

## Anexos

### Distribuição do padrão fibrótico, TC no diagnóstico (n=35).

Categorias	Nº (%)		<i>p-value</i>
	Com fibrose	Sem fibrose	
Sexo			
Feminino	13 (37,1)	10 (28,6)	0,644
Masculino	8 (22,9)	4 (11,4)	
Idade (anos)			
< 65	7 (20)	11 (31,4)	0,027
≥ 65	14 (40)	3 (8,6)	
Hábitos tabágicos			
Fumadores	4 (11,4)	2 (5,7)	0,654
Não fumadores	16 (45,7)	12 (34,3)	
Ex-fumadores	1 (2,9)	0 (0)	

Diferença estatisticamente significativa na distribuição da fibrose pelas categorias quando  $p \leq 0,05$ .

### Distribuição do padrão fibrótico, TC no *follow-up* (n=35).

Categorias	Nº (%)		<i>p-value</i>
	Com fibrose	Sem fibrose	
Sexo			
Feminino	16 (45,7)	7 (20)	0,294
Masculino	11 (31,4)	1 (2,9)	
Idade (anos)			
< 65	14 (40)	4 (11,4)	0,961
≥ 65	13 (37,2)	4 (11,4)	
Hábitos tabágicos			
Fumadores	5 (14,2)	1 (2,9)	0,785
Não fumadores	21 (60)	7 (20)	
Ex-fumadores	1 (2,9)	0(0)	

Diferença estatisticamente significativa na distribuição da fibrose pelas categorias quando  $p \leq 0,05$ .

**Distribuição da evolução da doença na avaliação por TC (n=35).**

Categorias	Nº (%)			<i>p-value</i>
	Estável	Favorável	Desfavorável	
Sexo				
Feminino	13 (37,1)	2 (5,7)	8 (22,9)	0,745
Masculino	6 (17,1)	1 (2,9)	5 (14,3)	
Idade (anos)				
< 65	10 (28,6)	1 (2,9)	7 (20)	1
≥ 65	9 (25,7)	2 (5,7)	6 (17,1)	
Hábitos tabágicos				
Fumadores	2 (5,7)	1 (2,9)	3 (8,6)	0,262
Não fumadores	17 (48,5)	2 (5,7)	9 (25,7)	
Ex-fumadores	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	
Evicção antigénica				
Não	14 (40)	3 (8,6)	10 (28,6)	0,802
Sim	5 (14,3)	0 (0)	3 (8,6)	
Terapia				
Sem medicação	3 (8,6)	0 (0)	3 (8,6)	0,509
CT	10 (28,6)	3 (8,6)	8 (22,9)	
CT e IS	6 (17,1)	0 (0)	2 (5,7)	

Diferença estatisticamente significativa na distribuição da evolução da TC pelas categorias quando  $p \leq 0,05$ .

**Distribuição da evolução da doença na avaliação funcional (n=35).**

Categorias	Nº (%)			<i>p-value</i>
	Estável	Favorável	Desfavorável	
Sexo				
Feminino	9 (25,7)	8 (22,9)	6 (17,1)	0,344
Masculino	3 (8,6)	4 (11,4)	5 (14,3)	
Idade (anos)				
< 65	4 (11,4)	7 (20)	7 (20)	0,173
≥ 65	8 (22,9)	5 (14,3)	4 (11,4)	
Hábitos tabágicos				
Fumadores	0 (0)	3 (8,6)	3 (8,6)	0,123
Não fumadores	11 (31,4)	9 (25,7)	8 (22,9)	
Ex-fumadores	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	
Evicção antigénica				
Não	8 (22,9)	9 (25,7)	10 (28,6)	0,206
Sim	4 (11,4)	3 (8,6)	1 (2,9)	
Terapia				
Sem medicação	1 (2,9)	1 (2,9)	4 (11,4)	0,008
CT	10 (28,6)	9 (25,7)	2 (5,7)	
CT e IS	1 (2,9)	2(5,7)	5 (14,3)	

Diferença estatisticamente significativa na distribuição da evolução funcional (PFV) pelas categorias quando  $p \leq 0,05$ .