



Pneumonite por hipersensibilidade Relato comparativo de dois casos

Hypersensitivity pneumonitis Comparative report of two cases

Evandro M. S. Magalhães¹, Ana Karina S Stella², Fernanda M.V. Corrêa²,
Fernando Eiji S.Naves², Juliana O. Sabatini²

Resumo

Objetivo: Estudo comparativo de dois casos de pneumonite por hipersensibilidade (PH), enfatizando a importância do diagnóstico precoce e afastamento do agente agressor para se evitar a evolução para fibrose pulmonar.

Método: Levantamento bibliográfico sobre os aspectos da PH comentando-se as diferentes evoluções clínicas e resoluções em cada caso.

Resultado: O afastamento da exposição do antígeno agressor e o uso de corticosteróide mostraram-se benéficos em graus diferenciados nos dois casos apresentados. A remissão completa da sintomatologia clínica-radiológica só se fez possível no caso 2, em que o tratamento se iniciou precocemente (fase aguda). No caso 1 houve melhora parcial, uma vez que o tratamento foi implantado tardiamente (fase crônica), quando já existiam lesões pulmonares irreversíveis (fibrose).

Conclusão: Conclui-se que o diagnóstico de PH necessita de alta suspeita clínica, profunda abordagem para exposições ambientais e extensa investigação de achados clínicos, radiológicos, laboratoriais e histopatológicos, desde que não há nenhum marcador clínico laboratorial patognomônico. Uma vez diagnosticada, o paciente deve primariamente se afastar da fonte alergênica e nos casos sintomáticos está indicada a terapia com corticosteróide. O prognóstico depende da fase da doença, sendo bom se diagnóstico e conduta são iniciados em fases agudas, e ruim nos estágios crônicos com fibrose, o que foi ressaltado nos dois casos relatados.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):112-117 Pneumonite de Hipersensibilidade; Alveolite Alérgica Extrínseca; Fibrose Pulmonar.

Summary

Objective: Comparative study of two cases of hypersensitivity pneumonitis (HP), emphasizing the importance of an early diagnosis and removal of the aggressive agent to prevent the evolution to pulmonary fibrosis.

Method: Bibliographical survey on the aspects of the HP commenting the different clinical evolutions and resolutions in each case.

Result: The removal of the aggressive antigen exposure and the corticosteroid use showed different degrees of benefit in the treatment of the cases, however the complete remission of the clinic radiological symptomatology was only possible in case 2, where the treatment initiated at an early stage of the illness (acute phase), in case 1 there was a partial improvement in the condition due to the late implant of the treatment (chronic phase) where irreversible pulmonary injuries (fibrosis) already existed.

Conclusion: It is concluded that the HP diagnosis needs high clinical assessment for environment exposure and extensive inquiry of clinical, radiological, laboratorial and histopathologic findings, since there isn't any pathognomonic clinic laboratorial marker. Once diagnosed, the patient must be moved away from the allergenic source and corticosteroid therapy indicated in symptomatic cases. Thus the prognosis depend upon the illness phase, preferably if diagnosed and managed in the early stages and not in the chronic fibrous phase, as described in the two related cases.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):112-117 Hypersensitivity pneumonitis; Extrinsic Allergic alveolitis; Pulmonary fibrosis

Introdução

A pneumonite por hipersensibilidade (PH), também conhecida como alveolite alérgica extrínseca, é uma doença inflamatória intersticial pulmonar causada pela inalação repetida de uma diversidade de antígenos ambientais e ocupacionais. A doença pode evoluir de forma progressiva e irreversível para fibrose pulmonar, potencialmente fatal. O único e verdadeiro tratamento é o precoce reconhecimento da doença e o controle da exposição a antígenos. Muitos agentes causais vêm sendo reconhecidos em poeiras ocupacionais; mais recentemente, novos casos surgem por exposição residencial aos pássaros de estimação (proteínas

aviárias), sistemas de ventilação e umidificação contaminados (bactérias) e ambientes úmidos como saunas e banheiros (fungos)¹. Os sintomas e achados físicos são inespecíficos. Os casos típicos mostram uma história conhecida de exposição a esses agentes, com sintomatologia clássica associada, presença de doença pulmonar intersticial sugestiva, elevação dos títulos de anticorpos IgG em resposta aos antígenos, dados estes suficientes para o diagnóstico em bases clínicas². Em casos mais obscuros, observações do padrão citológico do lavado broncoalveolar e achados histopatológicos na biópsia pulmonar podem ser indicativos da presença de PH^{1,3}.

1. Professor titular de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas de Alfenas - MG.

2. Alunos da graduação da Faculdade de Medicina de Alfenas - MG.

A incidência e a prevalência da PH variam de acordo com o clima e as condições geográficas do país e estações do ano, sendo que a doença é mais comum em regiões de inverno rigoroso e locais onde as chuvas são intensas. Temos como principais diagnósticos diferenciais: fibrose pulmonar idiopática, sarcoidose, pneumopatia intersticial associada a colagenose e doenças pulmonares provocadas por medicamentos. O diagnóstico presuntivo de PH baseia-se principalmente na anamnese e na correlação temporal entre sintomas e história ambiental ou ocupacional sugestivas, somados às alterações radiológicas e anátomo-patológicas^{2,4}.

O presente relato apresenta dois casos clínicos de PH em diferentes estágios de evolução ressaltando características que direcionam a importância do diagnóstico e tratamento precoce da doença.

Relato dos casos

1. Paciente do sexo masculino, branco, 50 anos, agricultor, não tabagista, com história de dispnéia progressiva há doze meses, tosse improdutiva, com episódio de chiado torácico, picos febris isolados, sendo tratado inicialmente com broncodilatadores e antimicrobianos, sem melhora. Na revisão da história clínica com posterior visita domiciliar foi confirmada exposição ambiental a intensa proliferação fúngica intradomiciliar (Fig. 1).



Figura 1 – Foco causal localizado no lavabo da residência do paciente. (caso clínico 1)

Ao exame clínico, apresentava-se afebril, eupneico em repouso, sem hipocratismo digital e linfadenomegalias. Tórax atípico com expansibilidade diminuída difusamente, presença de roncos e sibilos esparsos.

Exames complementares realizados: 1) Hemograma: Hb:15,7g/dL; Ht: 41%, leucócitos: 11.900/mm³ (segmentados: 66%, linfócitos: 25%, eosinófilos: 4%, monócitos: 5%). 2) Rx de tórax (Fig. 2): infiltrado retículo-nodular difuso com desarranjo da arquitetura pulmonar. 3) CT de alta resolução (Fig. 3): nódulos centro lobulares, áreas de fibrose com bronquiectasias de tração e aprisionamento aéreo ("air trapping") e áreas de vidro despolido de permeio. 4) Pesquisas de BAAR e fungos em três amostras do escarro induzido: negativas. 5) Reação de PPD: negativa. 6) Sorologia para Blastomicose: negativa. 7) Prova de função pulmonar: CVF: 2.73L (66% previsto), VEF1: 2,48L (78% previsto), VEF1/CVF: 91% previsto, FEF25-75: 3,74L (109% previsto); revelando distúrbio ventilatório restritivo

de grau leve. 8) Lavado broncoalveolar: material centrifugado revela numerosos neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, macrófagos alveolares e várias células epiteliais escamosas sem atipias. Não foram observados agentes microbianos. Conclusão: material de padrão inflamatório inespecífico. 9) Biópsia a céu aberto – achados histopatológicos (Fig. 4): cortes histológicos de pulmão mostrando subversão da arquitetura, havendo uma pneumonia intersticial com aspecto histológico variado, áreas de deposição de colágeno denso e hialinizado em íntimo contato com áreas de aspecto normal. Observam-se diversas áreas de faveolamento, principalmente em região subpleural, constituídas por espaços aéreos alargados, contendo mucina e entremeados por fibrose e freqüentes focos fibroblásticos. Na região peri-brônquica observam-se raros granulomas frouxos contendo células gigantes multinucleadas, algumas delas fagocitando cristais de colesterol. Há infiltrado leucocitário intersticial constituído por linfócitos e histiócitos. Conclusão: Os achados histopatológicos são compatíveis com uma pneumonia de hipersensibilidade (alveolite alérgica extrínseca) em fase crônica, mostrando, em sua maior extensão, padrão histológico compatível com pneumonia intersticial usual (UIP).



Figura 2 – Radiografia de tórax demonstrando opacidades retículo-nodulares com áreas de fibrose com aprisionamento aéreo. (caso clínico 1)

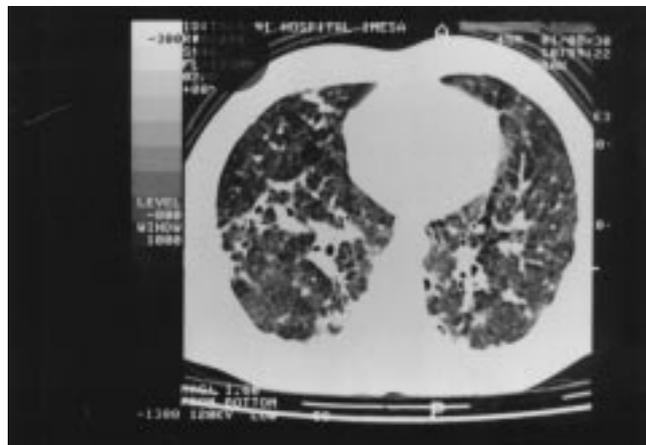


Figura 3 – Tomografia computadorizada do tórax revelando nódulos centro lobulares, áreas de fibrose com bronquiectasias de tração e áreas de vidro despolido de permeio. (caso clínico 1)

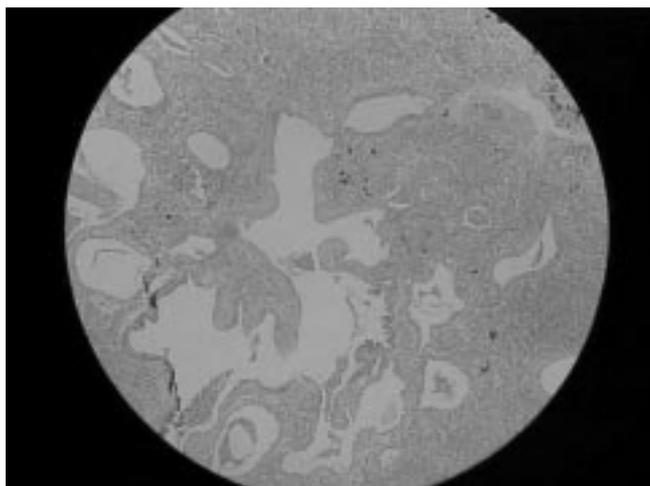


Figura 4 - Anatomopatológico: Infiltrado linfocitário difuso, presença de granulomas frouxos e mal formados. Áreas de fibrose e espessamento de septos alveolares. (caso clínico 1)

Foi orientado o afastamento do agente agressor e controle ambiental rigoroso. Iniciado tratamento com corticosteroíde (Prednisona) 1mg/kg até dose máxima de 60mg/dia por seis meses, com redução gradual e controle clínico-radiológico-funcional. O paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial, com melhora clínica parcial, mantendo alterações radiológicas e funcionais compatíveis com a fase fibrótica da doença.

2. Paciente do sexo masculino, médico pediatra, 57 anos, não tabagista, diabético tipo II, com história de pneumonias de repetição (três episódios) nos últimos seis meses.

O quadro clínico caracterizava-se por episódios recorrentes de tosse improdutiva, chiado torácico, dispnéia, febre baixa, mialgia e adinamia, acompanhado de infiltração pulmonar migratória (fugaz). Foi medicado com antibiótico (macrolídeo e beta lactâmico), broncodilatadores inalatórios, com melhora do quadro e posterior recidiva.

Exames complementares realizados: 1) Hemograma: Hb: 15,7g/dL; Ht: 51,2%, leucócitos: 4.800/mm³ (segmentados: 47%, linfócitos: 44%, eosinófilos: 2%, monócitos: 4%). 2) Glicemia: 188mg/dL; hemoglobina glicosilada: 10%, uréia e creatinina normais, EPF: normal, Sorologia para Blastomicose e anti-HIV: negativos. 3) Rx de tórax (Fig. 5) e CT de alta resolução (Fig. 6): infiltrado interstício-alveolar com áreas de vidro fosco em campos médios, basal direito e língula. 4) Pesquisa de BAAR e fungos em três amostras do escarro induzido: negativos. 5) Reação de PPD: negativa. 6) Prova de função pulmonar: CVF: 3,08L (74,8% previsto), VEF1: 2,78L (83,5% previsto), VEF1/CVF: 90,4% previsto, FEF25-75: 0,31L (44,3% previsto), revelando distúrbio ventilatório do tipo restritivo leve. 7) Lavado broncoalveolar: material centrifugado e citocentrifugado constituído por fundo mucoso tendo em permeio grandes quantidades de células superficiais e intermediárias, presença predominante de linfócitos (mononucleares) além de diversos macrófagos alveolares e pequena quantidade de neutrófilos. Não foram observados agentes etiológicos e /ou presença de células atípicas. Conclusão: material de padrão inflamatório predominantemente linfocítico. 8) Biópsia transbrônquica - achado histopatológico (Fig. 7 e 8): cortes histológicos de fragmento de tecido pulmonar alveolado mostrando discreta fibrose dos septos inter-alveolares, havendo infiltrado leucocitário de mononucleares intersticial esboçando estruturas granulomatosas com células gigantes multinucleadas na região

central, fagocitando cristais de colesterol. Não foram encontrados sinais de neoplasia maligna, nem agentes etiológicos específicos. Não há suspeita de BOOP (do termo inglês "bronchiolitis obliterans organizing pneumonia") nestes fragmentos. Conclusão: Os achados histopatológicos sugerem a possibilidade de pneumonia de hipersensibilidade.



Figura 5 - Raios X de tórax demonstrando infiltrado interstício-alveolar em campo médio do pulmão direito com borramento hilar ipsilateral. (caso clínico 2)

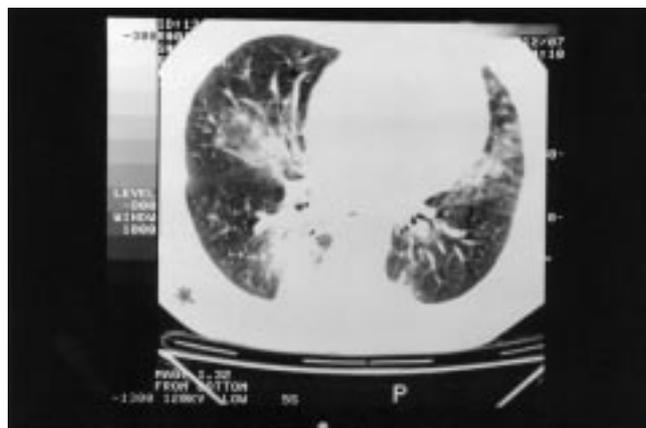


Figura 6 - Tomografia computadorizada de tórax revelando infiltrado interstício-alveolar com áreas de vidro fosco bilateralmente. (caso clínico 2)

Na revisão da história clínica, foi confirmada a exposição ambiental a fezes de pombos. Orientado afastamento do agente e introduzido corticosteroíde, sendo optado pelo Deflazacort (60mg/dia) pela menor interferência em níveis glicêmicos, com redução e retirada gradual no período de doze semanas. O acompanhamento clínico-radiológico e funcional mostrou normalização completa.

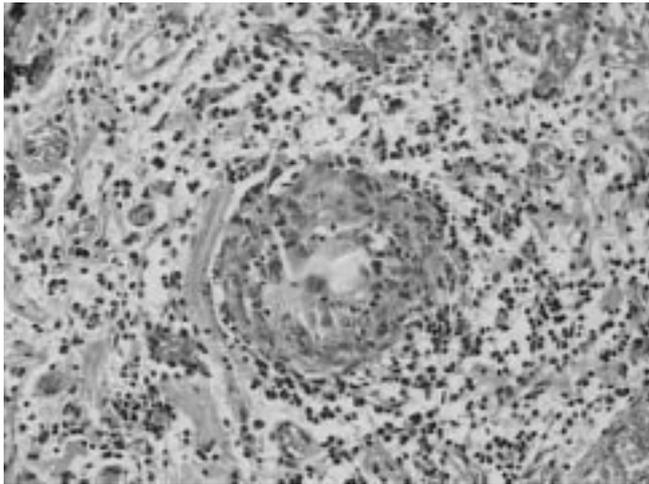


Figura 7 – Granuloma não-caseoso observado na biópsia transbrônquica.

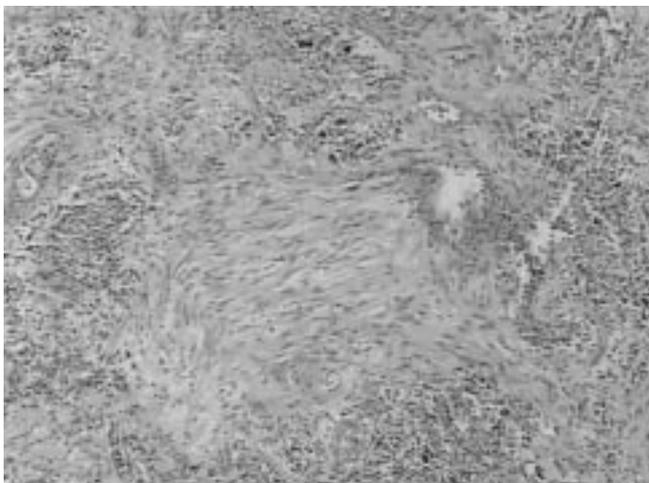


Figura 8 – Discreta fibrose dos septos inter-alveolares (Achado histopatológico – Biópsia transbrônquica).

Discussão

A pneumonite por hipersensibilidade (PH) engloba um grupo de doenças de acometimento intersticial pulmonar com componente inflamatório, granulomatoso e fibrótico em resposta à exposição repetida e à sensibilização a determinados antígenos. As três maiores categorias antigênicas que cursam com PH são: agentes microbianos, proteínas animais e substâncias químicas de baixo peso molecular⁵.

Admite-se que vários mecanismos de injúria imunológica contribuam para a patogênese da PH. Embora a predisposição genética pareça ser um importante fator, ainda não está totalmente esclarecido o mecanismo pelo qual isso ocorre⁶. Isto sugere que fatores de suscetibilidade ou fatores de resistência individual interajam com os antígenos inalados.

O tabagismo é um desses fatores visto que muitos estudos mostraram que a PH ocorre mais frequentemente em pacientes não fumantes, uma vez que os macrófagos alveolares dos fumantes diminuem a capacidade de produção de IL-1 e TNF α . A nicotina inibe a resposta inflamatória, diminuindo a produção de Ac contra os Ags inalados, mais especificamente IgA e IgG. Além disso, também ocorre de-

pressão dos linfócitos T. Entretanto, a doença, quando desenvolvida em fumantes, provavelmente tem pior prognóstico, por ter início insidioso e evoluir para a forma crônica de PH^{2,7,8}.

O envolvimento pulmonar da PH é resultado de reações imunológicas do tipo hipersensibilidade aos antígenos repetidamente em contato com indivíduos predispostos. Admite-se que inicialmente ocorra uma agressão pulmonar devido a reações inflamatórias induzidas por imunocomplexos. A seguir, reações de hipersensibilidade mediadas por células T perpetuam este mecanismo e induzem um quadro de inflamação crônica, granulomatosa, podendo chegar a apresentar resposta fibrótica no interstício pulmonar. Acredita-se que a patogênese desta moléstia envolva uma combinação de reações de hipersensibilidade: a fase inicial, mediada por imunocomplexos (tipo III) e a tardia ou mediada por células T (tipo IV). Após o contato com agente agressor, os imunocomplexos preceitados no interstício pulmonar ativam a cascata de complemento e participam da ativação de macrófagos alveolares, induzindo lesão pulmonar aguda. Essas ativações promovem aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de neutrófilos do sangue para os alvéolos. No interstício os neutrófilos fagocitam os imunocomplexos e promovem liberação de substâncias tóxicas como elastase e colagenase. Desta agressão decorre o edema alveolar clinicamente manifesto como dispnéia^{1,3,6,7,9}.

Após dias ou semanas de exposição antigênica ocorre reação mediada por células T (reação tardia) que predomina na fase crônica da doença, na qual há intensa infiltração alveolar de linfócitos TCD8+, macrófagos ativados, plasmócitos e células gigantes. A reação de hipersensibilidade mediada pelas células T induz a formação de granulomas não caseosos e fibrose pulmonar em diferentes graus^{1,6,9}.

Os macrófagos alveolares envolvidos nesta patogênese possuem capacidade de gerar lesão tissular pela liberação de mediadores inflamatórios, além da capacidade de fagocitose, processamento e apresentação dos antígenos aos linfócitos TCD4+ de memória. Estes últimos produzem citocinas responsáveis pela reação de tipo IV fundamental para a formação do granuloma.

A PH apresenta-se classicamente sob as formas aguda, subaguda e crônica. Assim como ocorreu no caso 2 acima descrito, a fase aguda inicia-se de forma abrupta com quadro clínico semelhante a gripe, acompanhado de reação pulmonar caracterizada por intensa dispnéia, sensação de opressão torácica e tosse seca. O exame físico revela febre, taquipnéia e estertores finos em ambas as bases pulmonares e raros sibilos. O caso 1 relatado elucida a forma crônica da doença, que resulta da exposição antigênica continuada e de baixa intensidade. Clinicamente caracteriza-se por ser insidiosa e com poucos sintomas em sua fase inicial; porém após instalação dos processos inflamatório e fibrótico, surgem manifestações como dispnéia de esforço, tosse seca, fadiga fácil, anorexia e perda de peso. O exame físico pode mostrar respiração superficial, estertores finos bibasais, sibilos ocasionais e, não raro, grasnidos^{2,10,11}.

Quanto ao diagnóstico, é difícil por não existirem achados radiológicos, laboratoriais e anátomo-patológicos patognomônicos da doença. Existem critérios propostos pela Academia Americana de Alergia/Asma e Imunologia e recentemente revistos por *Schylar e Cormier*¹² (tabela 1). O diagnóstico é confirmado se preencher quatro critérios maiores e dois menores, após a exclusão de outras doenças com sinais e sintomas similares¹.

Os achados radiológicos, particularmente da tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, frequentemente apontam para a possibilidade diagnóstica correta. Os principais achados incluem opacificações em vidro despolido ("ground-glass"), nódulos centrolobulares, aprisionamento aéreo ("air trapping") com padrão em mosaico³. A

combinação de aspecto em mosaico com opacificação em vidro despolido associada à presença de nódulos centrolo-

bulares, é particularmente sugestiva de PH, em até 75% dos casos^{5,9}.

Tabela 1 - Critérios diagnóstico para pneumonite por hipersensibilidade

Critérios Maiores:
1) História de sintomas que apareceram ou pioraram horas após a exposição ao antígeno .
2) Confirmação de exposição ao agente agressor através da história, investigação ambiental, teste de preceptinas séricas, e/ou presença de anticorpo no lavado broncoalveolar.
3) Alterações compatíveis visualizadas em Rx de tórax ou TC de alta resolução.
4) Linfocitose no lavado broncoalveolar.
5) Alterações histológicas compatíveis na biópsia pulmonar.
6) Reprodução dos sintomas e anormalidades laboratoriais após exposição ambiental ao antígeno suspeito ou através de inalação controlada.
Critérios Menores:
1) Crepitações basais
2) Capacidade de difusão diminuída.
3) Hipóxia arterial, ao repouso ou exercício.

Testes laboratoriais podem associar subsídios para o diagnóstico: velocidade de hemossedimentação, contagem de leucócitos e proteína C reativa podem estar de leve a moderadamente elevadas, particularmente na fase aguda. Raramente podem ser encontrados títulos séricos elevados da enzima conversora de angiotensina (ECA)⁴.

Anticorpos precipitantes séricos específicos são encontrados na maioria, mas não na totalidade dos casos: aproximadamente 40 a 50% de indivíduos assintomáticos expostos ao mesmo antígeno apresentam anticorpos da classe IgG. Resultados falso-negativos são comuns^{1,2,5} e podem ocorrer por dificuldade de padronização de antígenos, controle de qualidade inadequado, técnicas não muito sensíveis, além de pesquisa de precipitinas em momento inadequado, ou seja, após cessação da exposição ao agente^{1,3}.

Testes cutâneos não são específicos^{1,3}, podendo adicionar pistas para o diagnóstico. Entretanto, Morel *et al*¹³ consideram a sensibilidade do teste cutâneo similar da precipitina sérica¹³.

O uso laboratorial do teste de provocação brônquica no diagnóstico de PH é limitado devido à falta de padronização de antígenos e técnicas. A inalação dos possíveis antígenos causais é de muita utilidade quando os sintomas agudos e anormalidades clínicas fazem parte da apresentação da doença, e ocorrem provavelmente algumas horas após a exposição. Em experiências laboratoriais o teste de provocação parece ser útil na discriminação entre a PH crônica induzida por antígenos aviários e outras doenças pulmonares intersticiais.

Em alguns pacientes com sintomas agudos a exposição ao agente ambiental com monitoramento de parâmetros pós-exposição, como temperatura, contagem de leucócitos, espirometria, capacidade de difusão e RX de tórax, parece ser preferível. Entretanto este teste não é utilizado de rotina em pacientes com suspeita de PH devido à dificuldade de interpretação dos resultados.

Testes de função pulmonar usualmente demonstram padrão restritivo, com diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono; entretanto, padrão obstrutivo pode estar sobreposto, particularmente por envolvimento de pequenas vias aéreas.

A gasometria arterial usualmente revela aumento do gradiente alvéolo-arterial, podendo haver hipoxemia nos casos mais graves.

A broncoscopia com lavado bronco alveolar e biópsia transbrônquica pode demonstrar achado consistente com PH ou com outro diagnóstico^{1,3,7,11}.

A análise do lavado broncoalveolar usualmente revela intensa linfocitose, com predomínio de células T CD8+, entretanto, estes achados variam conforme o tempo de exposição ao antígeno e estágio da doença.

O achado histopatológico^(3,10) depende do estágio da doença, entretanto, a presença de bronquiolite celular, infiltrado intersticial linfoplasmocitário e granulomas não necrotizantes mal formados são considerados muito sugestivos (triade histopatológico clássica)³. Entretanto, a triade não está sempre presente, variando conforme o estágio da doença. O padrão fibrótico, muito similar à pneumonia intersticial usual (UIP) é freqüentemente visto na PH crônica.

Recentemente, Katzenstein *et al*¹⁴, adicionaram o padrão NSIP (pneumonia intersticial não específica) ao aspecto histológico da PH.

Finalmente, quanto ao tratamento, deve-se afastar os fatores causais como medida prioritária, podendo-se usar cursos de corticosteróides (prednisona 0,5 a 1,0 mg/kg/dia) por duas a quatro semanas, na fase aguda da doença^{1,3}.

Nos estágios subagudo e crônico, podem ser necessárias altas doses de corticóides por período prolongado e com resposta individualizada, sendo necessário acompanhamento clínico, funcional e radiográfico.

O prognóstico da doença varia consideravelmente caso a caso. Em geral, exposição relativamente baixa e de longo prazo parece associar-se a um prognóstico reservado, embora com o afastamento do agente causal as perspectivas prognósticas melhorem bastante. Quando diagnosticada em sua fase aguda, a PH possibilita remissão completa clínico-radiológica. Observa-se, no entanto, grande dificuldade de reconhecimento precoce da PH, levando a maior incidência de diagnósticos em fases avançadas da doença, cinco anos após dos quais a taxa de mortalidade está em torno de 25%.

Referências

1. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts and future questions. *J of Allergy and Immunology* 2001; 108: 607- 661.
2. Lacasse Y, Selman M, Costabe U, *et al*. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crtl Care Med*;Vol. 168,2003. p 952-958.
3. Craig S, Glazer MD, Cecile S, Rose MD, David A, Lynch MD. Clinical and Radiologic Manifestations of Hypersensitivity Pneumonitis. *J of Thoracic Imaging* 2002; 17: 261-272.
4. Hunninghake GW, Richerson HB, Pneumonite por Hipersensibilidade e Pneumonias Eosinofílicas, In: Harrison Medicina Interna, 14º edição, vol II, ed Mc Graw Hill, 1998, Rio de Janeiro – RJ. p.1521-1525.

5. Pereira CA de C. Pneumonia por Hipersensibilidade. Condutas em Pneumologia. In Silva LCC da, ed Condutas em Pneumologia. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. v (1) p. 518-521.
6. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: Schartz MI, King TE, eds. Interstitial lung disease, BC Decker Inc, Hamilton, 1998. p.393-422.
7. Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Y. Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2004; 4:93-98.
8. Carrili T, De Castro FR, Cuevas M, Diaz F, Cabrera P. Effect of cigarette smoking on the humoral immune response in pigeon fanciers. Allergy 1991; 46: 241-4.
9. Tavares JL, Rufini R, Costa CH, Madi K, Miyagui T. Pneumonia de Hipersensibilidade ou Alveolite Alérgica Extrinseca, In: Pneumologia Aspectos Práticos e Atuais, ed Revinter, 2001, Rio de Janeiro – RJ.p.247-249.
10. Hayakawa H, Shirai M, Sato A, Yoshizawa Y, *et al.* Clinicopathological features of chronic hypersensitivity pneumonitis. Respirology; 7: 359-364.2002.
11. Salvaggio JE. Extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis) past, present and future. Clin Exp Allergy 1997; 27(suppl 1): 18-25.
12. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Chest 1997; 111:534-546.
13. Morel F, Roger A, Cruz MJ, Usefulness of Specific Skin tests in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis, J Allergy Clin Immunol 2002; Correspondence: 939-940.
14. Katzenstein AL, Fiorelli RF, Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol*, 1994; 18:136-147.

Correspondência:

Dr. Evandro Monteiro de Sá Magalhães
Rua Martins Alfenas nº 927 - Jd. Tropical
37130-000 - Alfenas - MG
Fone: 0XX-35-3291.5388