

Luiz Felipe de Souza Nobre¹
Edson Marchiori²



Pneumonite por Hipersensibilidade: Contribuição Diagnóstica dos Achados da Tomografia Computadorizada nas Formas Não-Fibrótica e Fibrótica da Doença

Hypersensitivity Pneumonitis : Diagnostic Contribution of
Findings of Computed Tomography in Non-Fibrotic and Fibrotic
Forms of Illness

RESUMO

Pneumonite por hipersensibilidade é uma doença pulmonar intersticial complexa e heterogênea, que ocorre quando indivíduos suscetíveis desenvolvem uma resposta imunológica exagerada como resposta à exposição respiratória a diferentes antígenos orgânicos e inorgânicos. Nesta revisão discutiremos os aspectos da tomografia computadorizada do tórax, anteriormente relacionados às formas aguda, subaguda e crônica da doença, fazendo sua correlação com a nova classificação em formas não-fibrótica e fibrótica, reforçando sua importância no prognóstico, segundo as atuais diretrizes e consensos mundiais sobre o assunto. Finalmente, demonstraremos os principais achados na tomografia computadorizada utilizados na diferenciação entre pneumonite por hipersensibilidade fibrótica e outras doenças intersticiais fibrosantes, sobretudo com o padrão de pneumonia intersticial usual, frequentemente manifestado clinicamente como fibrose pulmonar idiopática.

PALAVRAS-CHAVE

Alveolite Alérgica Extrínseca; Pneumonite de Hipersensibilidade; Doenças Pulmonares Intersticiais; Fibrose Pulmonar; Alveolite Fibrosante

ABSTRACT

Hypersensitivity pneumonitis is a complex and heterogeneous interstitial lung disease, which occurs when susceptible individuals develop an exaggerated immunological response in response to respiratory exposure to different organic and inorganic antigens. In this review we will discuss the aspects of computed tomography of the chest, previously related to the acute, subacute and chronic forms of the disease, correlating it with the new classification into non-fibrotic and fibrotic forms, reinforcing its importance in the prognosis, according to current guidelines and global consensus on the subject. Finally, we will demonstrate the main findings on ct scans used to differentiate between fibrotic hypersensitivity pneumonitis and other fibrosing interstitial diseases, especially with the usual interstitial pneumonia pattern, often clinically manifested as idiopathic pulmonary fibrosis.

KEY WORDS

Alveolitis, Extrinsic Allergic; Hypersensitivity Pneumonitis; Lung Diseases, Interstitial; Pulmonary Fibrosis

¹ Prof. Adjunto de Radiologia/Universidade Federal de Santa Catarina - Doutor em Medicina/Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro

² Professor Titular Emérito da UFF. Professor Titular de Radiologia da UFRJ - edmarchiori@gmail.com

Rua Desembargador Pedro Silva, 2800/303B Florianópolis 88080-701

(48) 9984789771

luizfelipenobresc@gmail.com

>>> INTRODUÇÃO

A pneumonite por hipersensibilidade (PH), também conhecida como alveolite alérgica extrínseca, é uma doença inflamatória intersticial pulmonar, granulomatosa, causada pela inalação repetida de uma diversidade de antígenos ambientais e ocupacionais¹. A doença pode evoluir de forma progressiva e irreversível para fibrose pulmonar, potencialmente fatal^{1,2}. O único e verdadeiro tratamento é o precoce reconhecimento da doença, e o controle da exposição respiratória².

Muitos agentes causais podem determinar o desenvolvimento da doença, ocorrendo em nosso meio um grande número de casos decorrentes de exposição domiciliar a proteínas aviárias, através do contato frequente com pássaros de estimação, como canários, pombos e periquitos, ou pelo uso de travesseiros e cobertores que utilizem penas de aves. A convivência com ambientes úmidos, propensos ao desenvolvimento de fungos, entre eles as espécies *Aspergillus*, *Candida* e *Penicillium*, pode ocorrer como consequência de enchentes e alagamentos, cada vez mais frequentes com as alterações climáticas em nosso país. Micobactérias atípicas, desenvolvendo-se em águas quentes de banheiras de hidromassagem ou sistemas de ventilação e umidificação contaminados, e fungos diversos, em saunas e banheiros, também são causas de possível contaminação. Já a exposição ocupacional ocorre com maior frequência pelo contato com poeiras orgânicas, como no caso de agricultores e trabalhadores em avicultura, e inorgânicas, pela exposição respiratória a materiais de baixo peso molecular, que levam à formação de haptenos, como isocianatos de colas e tintas spray¹⁻³.

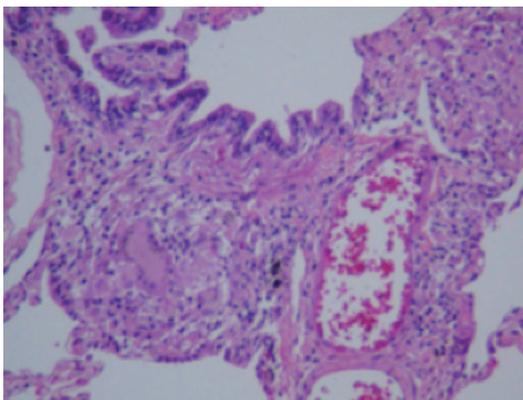
A incidência e a prevalência da PH variam de acordo com o clima, as condições geográficas e as estações do ano, sendo que a doença é mais comum em regiões de inverno rigoroso e locais onde as chuvas são intensas. Estudos diversos disponíveis em diferentes países estimaram uma incidência entre 0,3 e 0,9 por 100.000 indivíduos⁴, porém análises baseadas em sinistros de seguros nos EUA, estimaram prevalência maior, de 1,67–2,71 por 100.000⁴. A proporção de PH entre

todos os casos de doença pulmonar intersticial (DPI) também variou tremendamente, entre 2% e 47%, em diferentes estudos e registros^{4,5}. Morell e cols⁵, ao revisar casos de DPI retrospectivamente, encontraram quase metade dos pacientes (20 de 46) diagnosticados originalmente como fibrose pulmonar idiopática (FPI), sendo posteriormente reclassificados como PH. Na maioria deles, a exposição foi atribuída a antígenos aviários ocultos, como travesseiros de penas. No Brasil, de acordo com base de dados com 3.168 pacientes com DPI⁶, PH foi segunda causa mais frequente (15%), perdendo apenas para as doenças do tecido conectivo (17%).

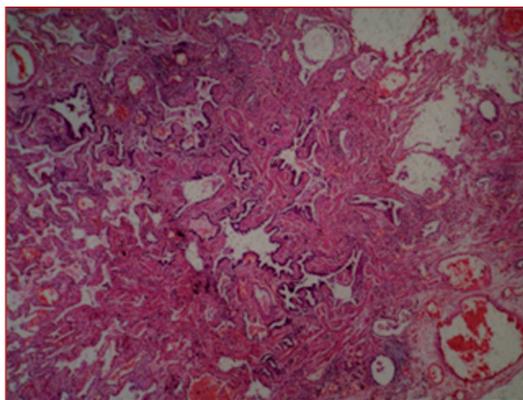
Embora sintomas e achados físicos sejam muitas vezes inespecíficos, a suspeita de PH pode ser reforçada por uma história que demonstre o desenvolvimento ou piora dos sintomas associados à exposição respiratória aos antígenos, e melhora com o afastamento do ambiente comprometido¹⁻⁴. Entretanto, a identificação da exposição pode ser bastante difícil, admitindo-se que em até 40% dos casos confirmados com biópsia pode não haver a identificação do agente⁵. Desta forma, a associação de quadro clínico suspeito com achados compatíveis na tomografia computadorizada (TC), além da elevação de títulos de anticorpos IgG, são dados suficientes para o diagnóstico em bases clínicas⁷⁻¹⁰. Em casos mais difíceis, observações do padrão citológico do lavado broncoalveolar (LBA), com linfocitose acima de 30%, e achados histopatológicos compatíveis na biópsia pulmonar confirmam o diagnóstico de PH⁷⁻¹⁰. Histologicamente, a PH é caracterizada pela presença de bronquiolite celular, granulomas não caseosos e pneumonite intersticial linfocítica bronquiolocêntrica (figura 1-A). Com o desenvolvimento de fibrose intersticial, em alguns casos é possível demonstrar o comprometimento predominantemente bronquiolocêntrico (figura 1-B), porém com frequência o diagnóstico torna-se mais difícil, com achados que se sobrepõem aos da pneumonia intersticial não-específica (PINE) e pneumonia intersticial usual (PIU)^{7,9,11}. Em todos os casos, a abordagem multidisciplinar é enfaticamente recomendada pelas diretrizes e consensos diagnósticos³⁻⁶. O tratamento inclui o afastamento do contato com

o antígeno, e em casos mais graves a associação com corticosteroides sistêmicos². O prognóstico de longo prazo costuma ser bom, porém alguns

pacientes desenvolvem formas mais graves com fibrose e insuficiência respiratória, podendo levar ao óbito^{2,10-12}.



A



B

Figura 1. Achados histopatológicos da pneumonite por hipersensibilidade: (A) bronquiolite, pneumonia intersticial peribronquiolar e granuloma não caseoso; (B) fibrose centrada na via aérea (bronquiolocêntrica), com obliteração bronquiolar.

»» RECOMENDAÇÕES DIAGNÓSTICAS E NOVA CLASSIFICAÇÃO

Segundo a diretriz CHEST³, o diagnóstico de PH deve empregar uma abordagem centrada no paciente e incluir uma avaliação multidisciplinar que incorpore o histórico de exposição ambiental ou ocupacional ao padrão tomográfico, a fim de estabelecer confiança diagnóstica, antes de considerar LBA e/ou biópsia pulmonar. Vários estudos demonstram ainda que a presença ou ausência de fibrose pulmonar é uma importante Informação para o prognóstico de pacientes com PH^{3,6,10-12}, passando a ter grande relevância na nova classificação da doença^{3,4}. Assim, a atual diretriz da ATS/JRS/ALAT⁴ modificou a classificação da PH para dois grupos: PH não-fibrótica e fibrótica, em substituição à classificação anterior em formas aguda, subaguda e crônica.

Segundo a diretriz da ATS/JRS/ALAT/2020⁴, em paciente com DPI recentemente identificada, com tosse de início insidioso, dispneia ao esforço e estertores bibasilares, sobretudo quando associados a uma potencial exposição respiratória, a evidência de fibrose na TC, predominando em campos pulmonares superiores, com sinais de

aprisionamento aéreo, associada à presença de linfocitose no LBA, são suficientes para o diagnóstico de PH. Já na diretriz CHEST³, em pacientes com suspeita de PH que tenham histórico de exposição convincente dentro do contexto clínico apropriado e um padrão TC típico, a análise de rotina do LBA para confirmar o diagnóstico não é nem mesmo necessária. Biópsia pulmonar nas formas transbrônquica ou cirúrgica devem ser ainda reservadas apenas para casos incertos na avaliação multidisciplinar³. Portanto, reconhecer os achados sugestivos da TC em PH passa a ter um valor fundamental no diagnóstico diferencial, decisão terapêutica e prognóstico da doença^{3,23}.

«« ACHADOS DA TC NAS FORMAS NÃO-FIBRÓTICA E FIBRÓTICA DA DOENÇA, E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Há uma série de boas referências na literatura apresentando a correlação estreita entre os achados histopatológicos e tomográficos encontrados na PH^{2,7-11}. Segundo a diretriz CHEST³, a associação de achados característicos na TC com achados clínicos suspeitos deve apoiar o diagnóstico, mas os achados de imagem, isola-

damente, não devem ser usados para fazer um diagnóstico definitivo.

Achados da TC indicativos da PH não-fibrótica incluem: (1) nódulos centrolobulares profusos com atenuação em vidro fosco; (2) atenuação em mosaico inspiratória; (3) sinais de aprisionamento aéreo, com hiperinflação isolada ou de conjuntos de lóbulos pulmonares secundários; e (4) sinal das três densidades, que consiste em opacidades em vidro fosco associadas a parênquima normal e a áreas de baixa atenuação por aprisionamento aéreo, com vascularização reduzida^{2,3,7,9}. Ao longo do tempo, a associação entre estes achados e a exposição respiratória, e sua regressão com a interrupção da exposição, tornam o diagnóstico de PH quase uma certeza diagnóstica (figuras 2 e 3). Os achados da TC correlacionam-se histopatologicamente com: (1) sinais de bronquiolite celular, ou presença de células inflamatórias crônicas revestindo as pequenas vias aéreas; (2) infiltrado inflamatório intersticial linfocítico difuso, consistindo principalmente de linfócitos e células plasmáticas, mas frequentemente incluindo eosinófilos, neutrófilos e mastócitos; (3) granulomas intersticiais

não caseosos, mal circunscritos, constituídos por linfócitos, células plasmáticas e histiócitos epitelióides, com ou sem células gigantes; e (4) células gigantes individuais nos alvéolos ou interstício^{2,3,7,9}. Segundo a diretriz da ATS/JRS/ALAT/2020⁴, a associação entre estes achados da TC servem para classificar os casos em três grandes grupos: achados típicos, compatíveis e indeterminados (tabela 1). São considerados típicos quando há associação de ao menos um achado de cada padrão: (1) infiltração parenquimatosa (vidro fosco / atenuação em mosaico); e (2) evidência de doença das pequenas vias aéreas (nódulos centrolobulares em vidro fosco / aprisionamento aéreo), com distribuição difusa, podendo poupar bases, e com envolvimento axial medular e cortical. São considerados compatíveis quando observam-se outros padrões descritos em PH, mas não específicos, associados a distribuição difusa, mas com predomínio em bases ou peribroncovascular. A bronquiolite respiratória dos fumantes e outras doenças que determinam obstrução das pequenas vias aéreas podem apresentar achados na TC semelhantes à PH não-fibrótica.

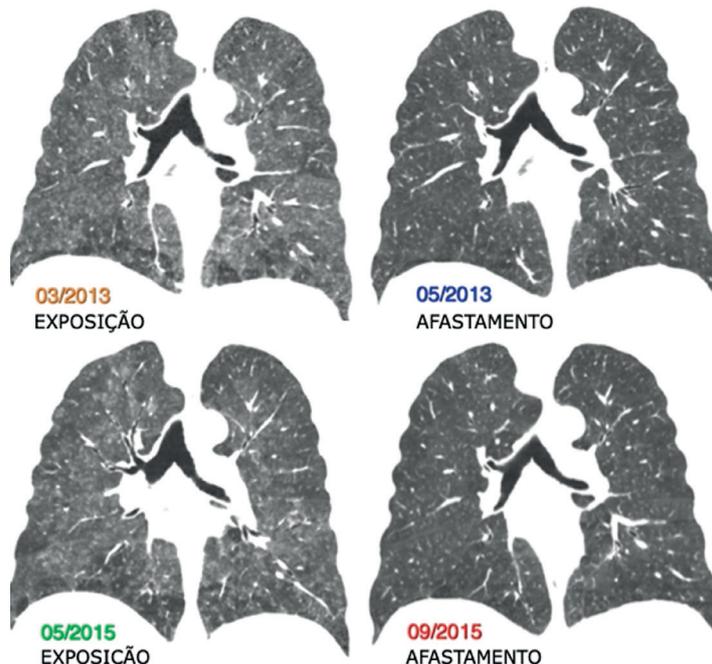


Figura 2. Achados da TC na PH não-fibrótica: atenuação em mosaico e nódulos centrolobulares em vidro fosco difusos, com importante acentuação das lesões durante os períodos de exposição respiratória.

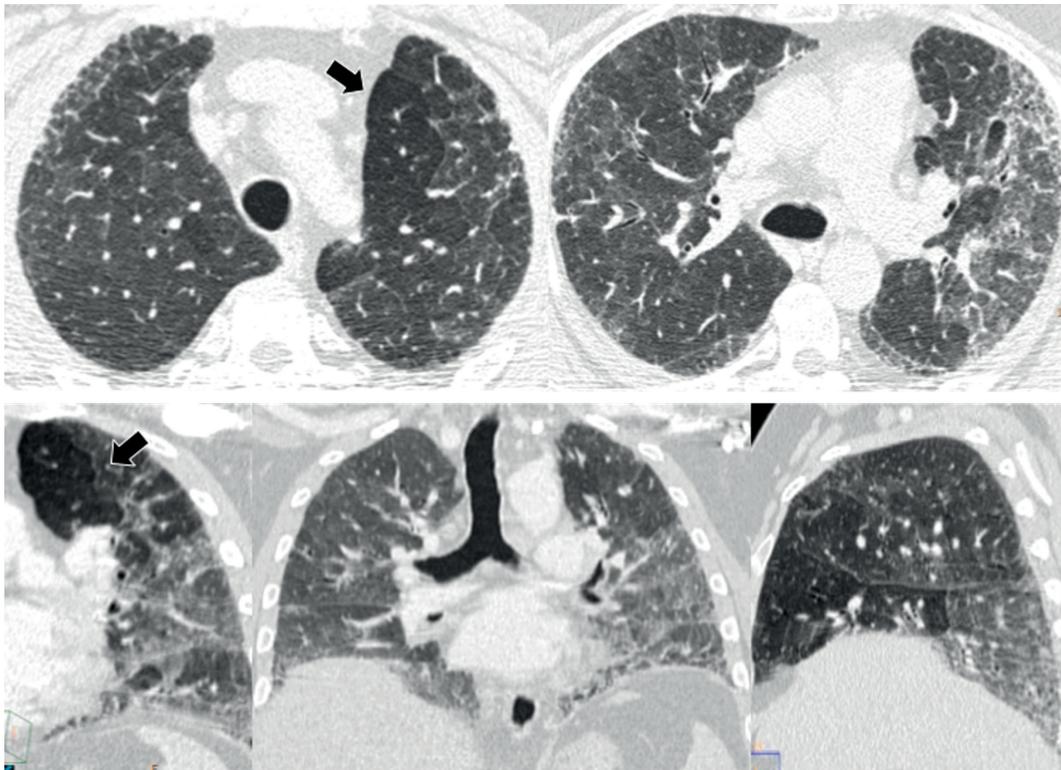


Figura 3. Achados da TC na PH não-fibrótica: atenuação em mosaico difusa; opacidades em vidro fosco, sinais de aprisionamento aéreo, com hiperinflação isolada ou de conjuntos de lóbulos pulmonares secundários (setas) e associação destes achados, formando o sinal das três densidades.

TCAR	TÍPICO	COMPATÍVEL	INDETERMINADO
	Ao menos 1 achado de cada padrão: infiltração parenquimatosa + dça. pequenas vias aéreas	Padrões descritos em PH, mas não específicos	Outros
	Distribuição difusa (podendo poupar bases, envolvimento axial medular e cortical)	Distribuição difusa, predomínio em bases ou peribroncovascular	
	Parênquima: . vidro fosco . atenuação em mosaico	Parênquima: . vidro fosco uniforme . consolidação . cistos	
	Vias aéreas: . nods. centrolobulares vidro fosco . aprisionamento aéreo		

Tabela 1. Pneumonite de hipersensibilidade não-fibrótica: classificação dos achados na TCAR, segundo consenso ATS/JRS/ALAT⁴

Achados de TC indicativos de PH fibrótica incluem um ou mais dos seguintes: (1) reticulações finas, acometendo o interstício intralobular (septos alveolares); (2) opacidades em vidro fosco associadas a bronquiectasias/bronquiolectasias de tração; (3) faveolamento; e (4) redução do volume pulmonar^{2,3,7,9}. Estes, quando característicos, devem envolver tanto as regiões medulares quanto as corticais pulmonares, sem formação de gradiente ápico-basal (predominância nos lobos inferiores) (figura 4). Também nos casos suspeitos de PH na forma fibrótica, a diretriz da ATS/JRS/ALAT/2020⁴ recomenda utilizar a associação dos achados da TC

para classificação dos casos em três grandes grupos: achados típicos, compatíveis e indeterminados (tabela 2). São considerados típicos quando há associação de ao menos um achado de cada padrão: (1) fibrose com distribuição típica; e (2) evidência de doença das pequenas vias aéreas (nódulos centrolobulares em vidro fosco / aprisionamento aéreo). São considerados compatíveis quando observam-se padrões de fibrose atípicos para PH, mas associados a sinais de doença das pequenas vias aéreas.

Existem muitas semelhanças na apresentação inicial de pacientes com DPI fibrótica. As características histológicas e radiológicas em alguns casos podem assemelhar-se às encontradas em PINE ou PIU, relacionada ou não à fibrose pulmonar idiopática (FPI)². Quando PH fibrótica é comparada com FPI, os achados tomográficos que sugerem PH são: (1) aprisionamento aéreo (especialmente tripla densidade); (2) opacidades centrolobulares em vidro fosco; e (3) ausência de predomínio em lobos inferiores². Predominância de fibrose nos campos pulmonares superiores (mais extensa

acima do nível da carina traqueal) às vezes ocorre na pneumonite de hipersensibilidade, mas é incomum na FPI e na PINE (figura 5). As características sugestivas de PINE são: (1) relativa preservação subpleural; (2) ausência de aprisionamento de ar; e (3) ausência de faveolamento pulmonar². Recentemente, alguns autores têm descrito uma nova forma de pneumonia intersticial, centrada em torno das pequenas vias aéreas, porém sem formação de granulomas^{19,20}, mais aceita como fibrose ou pneumonia intersticial bronquiocêntrica. As causas mais frequentemente associadas a este padrão histopatológico foram a PH e o refluxo gastroesofágico^{21,22}, ambas indicando a estreita relação entre o agente agressor que chega por via respiratória e o desenvolvimento de inflamação predominando em torno das pequenas vias aéreas. Nos casos em que o refluxo gastroesofágico é o responsável pela doença, a associação de hérnia hiatal aos achados comumente relacionados à PH na TC podem servir como chave diagnóstica.

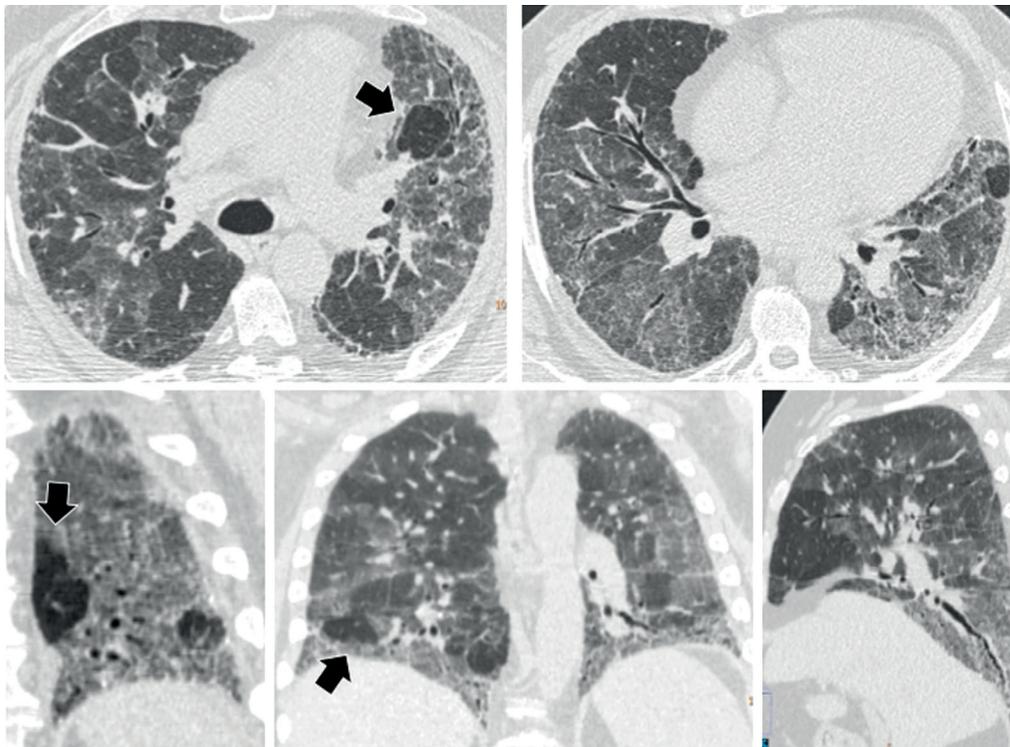


Figura 4. Achados da TC na PH fibrótica: atenuação em mosaico difusa, opacidades em vidro fosco, reticulações finas/intralobulares com bronquiectasias/bronquiolectasias de tração, envolvimento tanto da medular quanto da cortical pulmonar, sem gradiente ápico-basal (sem predomínio em lobos inferiores). Presença de áreas de aprisionamento aéreo localizado (setas), formando o sinal das três densidades.

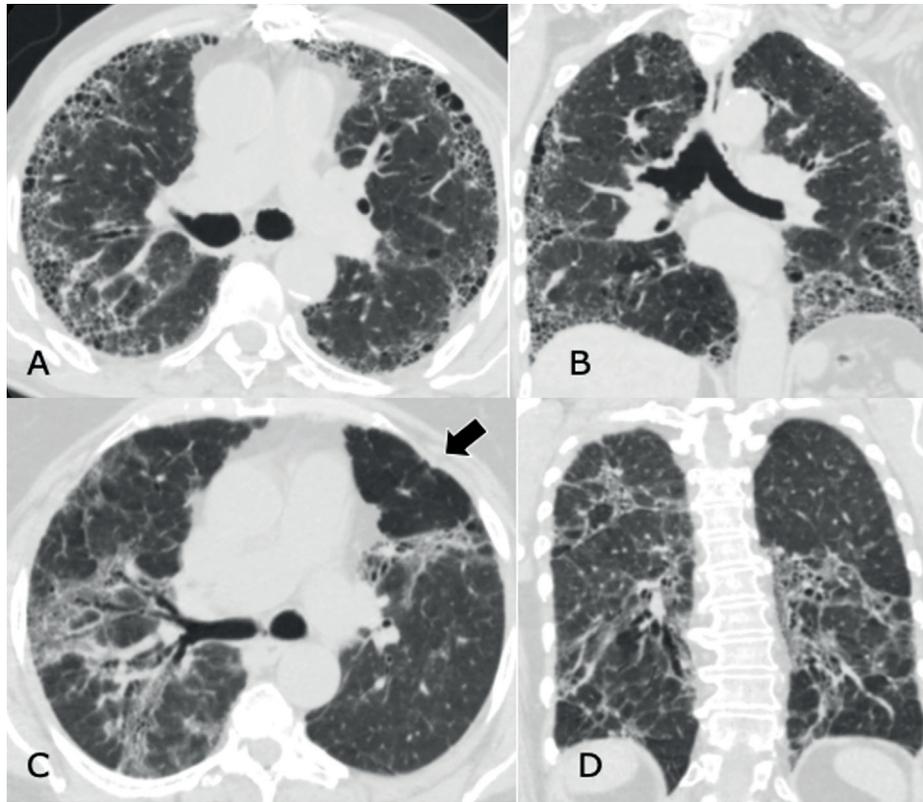


Figura 5. Achados de fibrose difusa na TC, no diagnóstico diferencial entre padrão PIU e PH: A e B - Padrão PIU: reticulações grosseiras e faveolamento pulmonar predominando nas regiões subpleurais, com maior comprometimento nos lobos inferiores (gradiente ápico-basal) C e D - Padrão PH fibrótica: reticulações finas/intralobulares associadas a bronquiectasias de tração, com distribuição medular e cortical, poupando as bases. Opacidades em vidro fosco. Presença de área de aprisionamento aéreo localizado (seta). Sinal das três densidades.

TCAR	TÍPICO	COMPATÍVEL	INDETERMINADO
	Ao menos 1 achado de cada padrão: fibrose com distribuição típica + dça. pequenas vias aéreas	Padrão TCAR ou distribuição fibrose não-típicos, porém acompanhada de sinal de dça. pequenas vias aéreas	Outros (PIU, PINE, PO)
	Fibrose: <ul style="list-style-type: none"> . padrão reticular fino/opacidades lineares . bronquiectasias de tração . faveolamento não-predominante Distribuição fibrose: <ul style="list-style-type: none"> . difusa e randômica (longitudinal e axial) . predomínio nos terços superiores, poupando bases Dça. vias aéreas: <ul style="list-style-type: none"> . nódulos centrolobulares em vidro fosco . atenuação em mosaico, sinal da TRIPLA DENSIDADE 	Fibrose não-típica: <ul style="list-style-type: none"> . padrão PIU . vidro fosco difuso, associado a sinais de fibrose Distribuição fibrose: <ul style="list-style-type: none"> . axial: peribrônquica ou subpleural . longitudinal: predomínio apical Dça. vias aéreas: <ul style="list-style-type: none"> . nódulos centrolobulares em vidro fosco . atenuação em mosaico, sinal da TRIPLA DENSIDADE 	

Tabela 2. Pneumonite de hipersensibilidade fibrótica: classificação dos achados na TCAR, segundo consenso ATS/JRS/ALAT⁴

CONCLUSÃO <<<

A TC do tórax tem papel fundamental no diagnóstico de PH, tanto nos casos da doença sem fibrose evidente, quanto nos casos onde há sinais de fibrose intersticial difusa. Na forma não-fibrótica, os principais diagnósticos diferenciais são com a bronquiolite respiratória dos fumantes e com outras doenças que cursem com obstrução das pequenas vias aéreas. Nos casos fibróticos, a distribuição centrolobular ou peribrônquica predominante das lesões, associada a um padrão em mosaico e a sinais de aprisionamento aéreo (sinal das três densidades), além da ausência de predomínio em lobos inferiores, são

os principais achados para diagnóstico diferencial com outras formas de DPI crônica, incluindo a FPI. Em ambas as situações, a análise multidisciplinar é amplamente recomendada pelas diretrizes diagnósticas atuais, devendo-se avaliar em conjunto a necessidade de pesquisa de linfocitose no LBA

para corroborar o diagnóstico clínico-radiológico. A realização de biópsia transbrônquica ou cirúrgica para confirmação histopatológica fica reservada a casos selecionados, onde exista dificuldade diagnóstica^{3,4}.

»» REFERÊNCIAS

1. Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Review*. 2022; 31(163):210169.
2. Hirschmann JV, Pipavath SN, Godwin JD. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. *Radiographics*. 2009; 29(7):1921-38.
3. Pérez ERF, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johansson KA, Selman M, et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160(2):97-156.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(3):36-69.
5. Morell F, Villar A, Montero MÁ, Muñoz 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.
6. Pereira CAC, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis, *Journal of Asthma and Allergy*. 2016;9:171-181.
7. Silva CIS, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:334-44.
8. Nobre LF, Viana LEO, Viana RCTP. Pneumonite de Hipersensibilidade. In: Silva CIS, Muller N, editores. *Série CBR - Tórax*. 2 Edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017, p.505-516.
9. Torres PPT, Moreira MAR, Silva DGST, Gama RRMD, Sugita DM, Moreira MADC. Aspectos tomográficos e histopatológicos da pneumonite por hipersensibilidade: ensaio iconográfico. *Radiologia Brasileira*. 2016;49:112-116.
10. Lima MS, Coletta ENAM, Ferreira RG, Jasinowodolinski D, Arakaki JSO, Rodrigues SCS, et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: Histopathological patterns and survival. *Respiratory Medicine*. 2009;103(4):508-515.
11. Franks TJ, Galvin JR. Hypersensitivity Pneumonitis: Essential Radiologic and Pathologic Findings. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(1):187-98.
12. Elicker B, Pereira CAD, Webb, R, Leslie KO. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34:715-744.
13. Silva CIS, Muller NL. Modelo de interpretação da tomografia computadorizada de alta resolução do diagnóstico diferencial das doenças intersticiais crônicas. *Radiol Brasil* 2005;38(2):125-132.
14. Dias OM, Baldi BG, Costa AN. Pneumonite de hipersensibilidade crônica. *Pulmão RJ*. 2013;22(1):20-125.
15. Tzilas V, Tzouvelekis A, Bouros D. Hypersensitivity pneumonitis: the first diagnostic guidelines. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):955-957.

16. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, Fernandez JM, de Morvil GAA, Pereira CAC, Leslie KO. Diagnostic Approach to Advanced Fibrotic Interstitial Lung Disease: Bringing Together Clinical, Radiologic, and Histologic Clues. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(7):901-915.
17. Torres PPTS, Rabahi MF, Moreira MAC, Meirelles GSP, Marchiori E. Pneumonia intersticial usual: padrões típico, possível e inconsistente. *J Bras Pneumol.* 2017;43(5):393-398
18. Baldi BG, Pereira CADC, Rubin AS, Santana ANDC, Costa AN, Carvalho CRR, Pimenta SP. Destaques das diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2012;38:282-291.
19. De Carvalho ME, Kairalla RA, Capelozzi VL, Deheinzelin D, Do Nascimento Saldiva PH, Carvalho CR. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract.* 2002;198(9):577-83.
20. Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. *Mod Pathol.* 2002;15(11):1148-53.
21. Kuranishi LT, Leslie KO, Ferreira RG et al. Airway-centered interstitial fibrosis: etiology, clinical findings and prognosis. *Respir Res.* 2015;16:55.
22. Silbernagel E, Morresi-Hauf A, Reu S, King B, Gesierich W, Lindner M, et al. Airway-centered interstitial fibrosis - an under-recognized subtype of diffuse parenchymal lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2018;35(3):218-229.
23. Nobre LF, Steidle LJM.. Pneumonite por hipersensibilidade: a importância do radiologista na abordagem multidisciplinar para este diagnóstico. *Radiologia Brasileira.* 2016;49:VII-VIII.