

PALESTRA/LECTURE

## Suberose: mais do que uma pneumonite de hipersensibilidade...

### Suberosis: more than hypersensitivity pneumonitis...

JC WINCK\*, J LUIS DELGADO\*\*

#### RESUMO

A Pneumonite de Hipersensibilidade representa a forma de apresentação clínica mais frequente da Suberose. Contudo, o atingimento das vias aéreas nalguns destes casos, a par da ocorrência de um número crescente de formas obstrutivas, torna por vezes complexa a abordagem diagnóstica. Neste trabalho, descrevemos o envolvimento de algumas células e mediadores solúveis do Líquido de Lavagem Broncoalveolar na Suberose, procurando analisar alguns mecanismos etiopatogénicos da doença obstrutiva das vias aéreas e da Pneumonite de Hipersensibilidade.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (3): 195-204

**Palavras chave:** Suberose, asma ocupacional, lavagem broncoalveolar

#### ABSTRACT

Hypersensitivity Pneumonitis is the most common clinical presentation of Suberosis. However, airway involvement in some of these cases, associated with the increasing number of obstructive syndromes, make diagnostic approach sometimes complex. In this work we describe the effector cells and mediators in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Suberosis, analysing some of the ethiopathogenic mechanisms of airways obstructive disease and Hypersensitivity Pneumonitis.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (3): 195-204

**Key-words:** Suberosis, occupational asthma, bronchoalveolar lavage

\* Serviço de Pneumologia, H.S. João e Faculdade de Medicina do Porto (Director: Prof Dr J Agostinho Marques)

\*\* Serviço de Imunologia, H.S. João e Faculdade de Medicina do Porto (Director: Prof Dr JA Fleming Torrinha)

## INTRODUÇÃO

A Pneumonite de Hipersensibilidade (PH), também chamada de Alveolite Alérgica Extrínseca, é uma doença pulmonar imunológica induzida pela exposição contínua a antigénios inalantes numa grande diversidade de ambientes ocupacionais (1). A Suberose ocupa, entre nós, um lugar importante entre as causas de PH, estando estabelecida a sua associação à inalação de esporos de *Penicillium frequentans* nos trabalhadores da indústria da cortiça (2, 3).

Nos anos 70, Pimentel e Ávila (4,5), baseados em dados clínicos, imunológicos e histopatológicos, descreveram na Suberose a existência de quadros clínicos de Asma e Bronquite, para além da Alveolite Alérgica Extrínseca. Na nossa experiência (6,7), a Pneumonite de Hipersensibilidade representa a forma de apresentação clínica mais frequente da Suberose, predominando em "broquistas" a trabalhar em fábricas de pequenas dimensões (6) (Fig 1). O envolvimento brônquico nalguns destes casos, a par da ocorrência

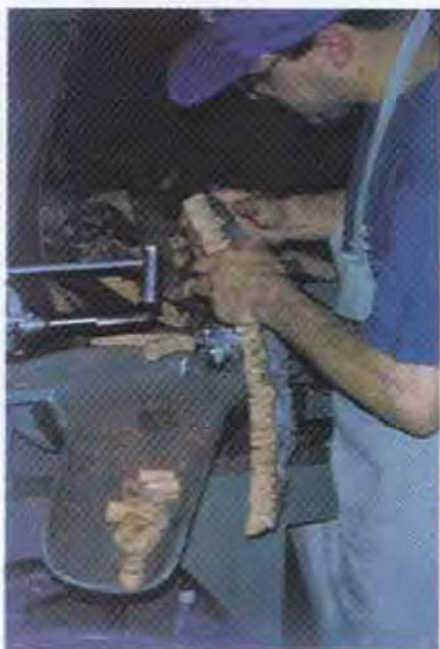


Fig. 1 – Nesta fase de fabrico das rolhas o trabalhador (broquista) realiza a brocagem da prancha de cortiça no sentido perpendicular ao seu comprimento

de um número crescente de formas obstrutivas, torna por vezes complexa a abordagem diagnóstica. Assim, num extremo, encontramos o doente típico, com uma forma aguda de Pneumonite de Hipersensibilidade (Fig. 2) com repercussão sistémica marcada e grave atingimento da função respiratória (que recupera após tratamento e afastamento) e, no outro, as formas crónicas progressivas levando ao "Pulmão em favo" (Fig. 3). Pelo meio, encontram-se os casos mais frequentes, com queixas respiratórias discretas, emagrecimento e síndrome ventilatório restritivo, caracterizando as formas crónicas não progressivas de PH. Nalguns destes casos, a existência de sintomas brônquicos, associados por vezes a hiperreactividade brônquica e/ou oscilações significativas do DEMI seriado (Fig. 4), pode confundir o diagnóstico.

Assim, a melhor caracterização dos casos de Asma Ocupacional e Bronquite Industrial e do envolvimento das vias aéreas nos trabalhadores da indústria da cortiça poderá contribuir para a clarificação do espectro clínico da Suberose.

## IMUNOPATOLOGIA DA SUBEROSE: PERSPECTIVAS PARA A CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA DAS VIAS AÉREAS?

O recurso à Lavagem Broncoalveolar (LBA) na investigação da Suberose tem fornecido novos dados na interpretação dos mecanismos imunopatogénicos envolvidos (8), tendo um importante impacto na sua orientação diagnóstica (7). Assim, tal como noutras formas de PH, o líquido de lavagem broncoalveolar (LLBA) mostra uma típica alveolite linfocítica de células CD8+ (9).

A caracterização das sub-populações de linfócitos CD8+ na PH tem sido alvo de vários trabalhos (10,11), procurando definir o papel destas células na patogénese e diagnóstico da doença. *Semenzato* (10,11) descreveu, no LBA de doentes com PH, um predomínio dos marcadores CD56 e CD57, sugerindo um papel importante dos mecanismos citotóxicos na patogenia da PH. Na nossa experiência, o fenótipo predominante



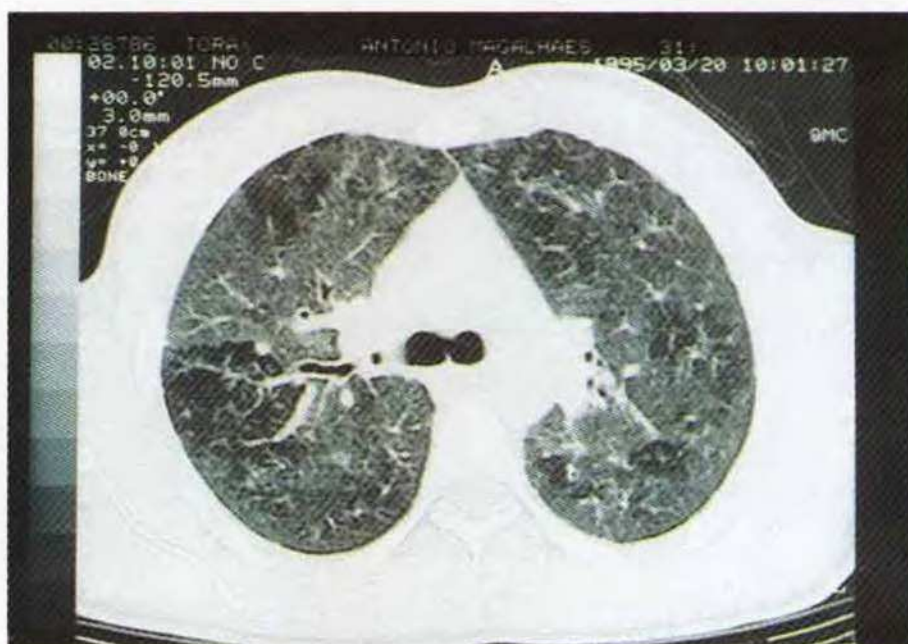


Fig. 2 – Doente de 31 anos, manobrador, internado por quadro de Pneumonite de Hipersensibilidade aguda (crepitações, febre e leucocitose). TAC torácica mostrando padrão de tipo "vidro despolido" difuso



Fig. 3 – Doente de 43 anos, broquista, internado por agravamento da dispnéia, emagrecimento, febre, "clubbing" digital. TAC torácica mostrando fibrose pulmonar, assumindo imagens tipo quístico ("honey-combing")

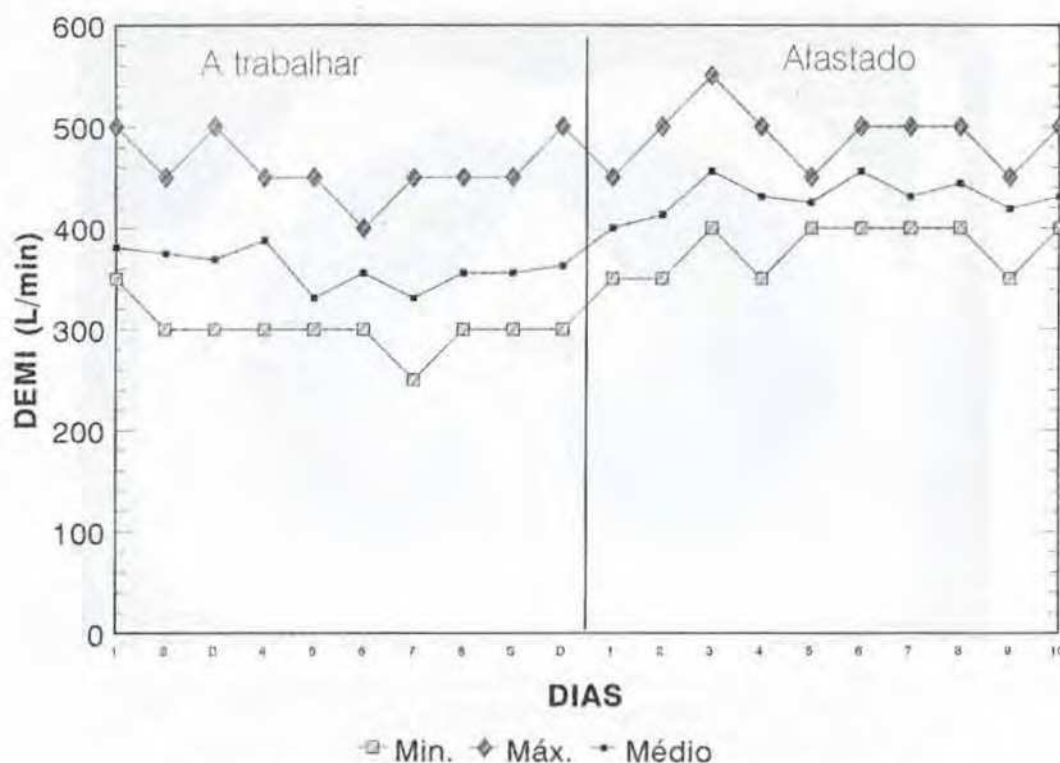


Fig. 4 - Doente de 56 anos, trabalhando na zona das caldeiras ("cozimento" da cortiça), com quadro clínico e do LBA sugerindo Pneumonia de Hipersensibilidade e com registo de DEMI com oscilações significativas em período de actividade laboral (variabilidade diária superior a 20% com excesso de mais de 3 dias em período laboral em relação ao afastamento)

te é também o dos linfócitos citotóxicos (CD8+CD29+), seguido das células com fenótipo NK (CD8+CD57+, sobretudo, e também CD16/56+) e de algumas células T TCRI+ (gama/delta) (12). Estes dados apontam para a existência de uma população heterogénia de linfócitos citotóxicos no pulmão profundo, cuja expansão local poderá estar relacionada com um contacto antigénico prévio, dado o predomínio de células com uma expressão elevada do CD29 (a cadeia comum das integrinas beta 1); o seu significado na imunopatogenia da Suberose merecerá estudos futuros.

Em trabalhos anteriores (6,7,13) procurámos também analisar, comparativamente aos doentes com PH, indivíduos com doença obstrutiva das vias aéreas. Estes estudos, têm revelado que os doentes com asma

brônquica se apresentam com um número de eosinófilos e uma relação CD4/CD8 significativamente mais elevados no LLBA do que os doentes com PH e além disso, neste grupo, o número de neutrófilos correlaciona-se significativamente com o tempo de exposição.

A descrição de quadros clínicos de asma brônquica e o papel de alguns ácaros como importante fonte de alérgenos em indivíduos tradicionalmente em risco de desenvolverem PH, como os fazendeiros e os criadores de aves (14,15) realçam a importância de uma melhor caracterização das formas com envolvimento brônquico nesses ambientes ocupacionais. Assim, explorámos o envolvimento de outras células inflamatórias, como os mastócitos e os eosinófilos, em corticeiros com asma brônquica, bem como o papel da resposta IgE ao *Penicillium frequentans*.



## OS MASTÓCITOS NA SUBEROSE

Os mastócitos são células classicamente implicadas na patogenia da asma brônquica (16), mas o seu papel em doenças do interstício pulmonar tem vindo a ser progressivamente demonstrado, nomeadamente naquelas que cursam com fibrose (17). No sentido de avaliar a participação de mastócitos na Suberose, estudámos 31 doentes com sintomas respiratórios associados à exposição na indústria da cortiça, procurando correlacionar as diferentes formas de apresentação clínica com os dados do LBA (18).

Neste trabalho pudemos verificar que o aumento de mastócitos no lavado broncoalveolar caracteriza as Pneumonites de Hipersensibilidade, uma vez que o seu número não está aumentado em doentes igualmente expostos mas sem evidência de envolvimento pulmonar intersticial. Verificámos também que o número de mastócitos no LBA se correlaciona directamente com o coeficiente de Tiffeneau (relação VEMS/CVF) i.e., um número menor de mastócitos nos doentes com maior obstrução brônquica. Isto poderá representar a existência de células desgranuladas nestes doentes, não identificadas pelo método histoquímico utilizado (azul de toluidina), e/ou a associação dos mastócitos às formas intersticiais, sem envolvimento das vias aéreas.

No nosso estudo encontrámos uma correlação inversa entre os mastócitos do LBA e parâmetros funcionais respiratórios habitualmente alterados em doentes com patologia pulmonar intersticial (19) - a Capacidade Pulmonar Total, a Capacidade Vital e a difusão do CO (DLCO), dados que reforçam a hipótese da intervenção dos mastócitos alveolares na fisiopatologia das formas clínicas de Suberose com envolvimento intersticial, onde poderão estar em parte relacionados com a activação de fibroblastos no pulmão profundo e a consequente fibrose intersticial (8,20).

## ANTICORPOS PARA O *PENICILLIUM FREQUENTANS* NA SUBEROSE

O doseamento dos anticorpos para os antígenos

inalados constitui um importante auxiliar no diagnóstico das doenças ocupacionais, podendo a sua detecção contribuir para uma identificação mais precoce da doença. No caso dos anticorpos precipitantes, embora a sua presença seja considerada na maioria dos "guidelines" como critério diagnóstico *major* (21), actualmente pensa-se constituírem apenas um marcador de exposição (22). Recentemente, têm sido introduzidos métodos imunológicos mais sensíveis, permitindo uma quantificação mais precisa dos anticorpos e uma melhor caracterização da sua especificidade (23). Também na Suberose, quando avaliámos por fluoro-enzimo-imunoensaio (ImmunoCAP) anticorpos para o *Penicillium frequentans* no soro e no lavado broncoalveolar (13), encontrámos níveis elevados de IgG específica nos doentes com Pneumonia de Hipersensibilidade e nos casos com precipitinas positivas. Por outro lado, nesse mesmo estudo, os níveis de IgG específica no LBA, mas não no soro, correlacionaram-se inversamente com a função pulmonar e com a intensidade da inflamação no LLBA.

No que se refere aos 11 doentes com asma brônquica que incluímos, não foi possível demonstrar IgE específica para o *Penicillium frequentans* em nenhum caso, havendo contudo IgE específica para uma mistura de fungos (CAP RAST para mx1) em dois casos e IgE específica para ácaros de armazenamento (*Acarus siro* e *Tyrophagus putrescentia*) num outro. Estes dados não parecem implicar a sensibilização alérgica ao *Penicillium frequentans* na etiologia da Asma Brônquica dos corticeiros, sugerindo que outros alérgenos presentes no mesmo ambiente ocupacional possam estar envolvidos, pelo menos em alguns desses doentes.

## OS NEUTRÓFILOS NA SUBEROSE

Os neutrófilos têm sido implicados na fase inicial das formas agudas de PH, e o seu envolvimento na patogenia do Enfisema parece também estar estabelecido (24, 25). Na Suberose, num grupo de 20 doentes

com sintomas respiratórios associados à exposição na indústria da cortiça (13), nos 11 doentes com Asma Brônquica encontramos uma correlação inversa entre a contagem total de neutrófilos e os volumes pulmonares (Capacidade Pulmonar Total,  $r=-0.71$ ; e Capacidade Vital Forçada,  $r=-0.58$ ,  $p=0.06$ ) e uma correlação positiva com o tempo de exposição ( $r=0.70$ ;  $p=0.03$ ). Estes dados poderão sugerir que na asma brônquica dos corticeiros a inflamação broncoalveolar está relacionada com a longa exposição ocupacional às poeiras da cortiça.

### OS EOSINÓFILOS NA SUBEROSE

Os eosinófilos têm sido implicados na patogénese de várias doenças pulmonares, desde as intersticiais até à asma brônquica (26). Por outro lado, vários

estudos em doentes com Asma Brônquica, têm demonstrado um aumento dos eosinófilos presentes no compartimento broncoalveolar que varia com a gravidade e a etiologia (27,28). Além disso, um estudo recente sugere que a presença de eosinófilos do espaço alveolar se correlaciona com a deterioração nocturna da função pulmonar (29).

No sentido de esclarecer a relação entre a inflamação eosinofílica e a asma brônquica dos corticeiros, estudámos 17 trabalhadores da Indústria da Cortiça com asma. De acordo com o registo de débito expiratório máximo instantâneo (DEMI) seriado, classificámos os doentes em 2 grupos: 8 com Asma Ocupacional (análise visual do gráfico de DEMI seriado revelando variação significativa com a exposição) (Fig. 5) e 9 com Asma não Ocupacional (Fig. 6) (30). Não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre o grau de obstrução, hiper-

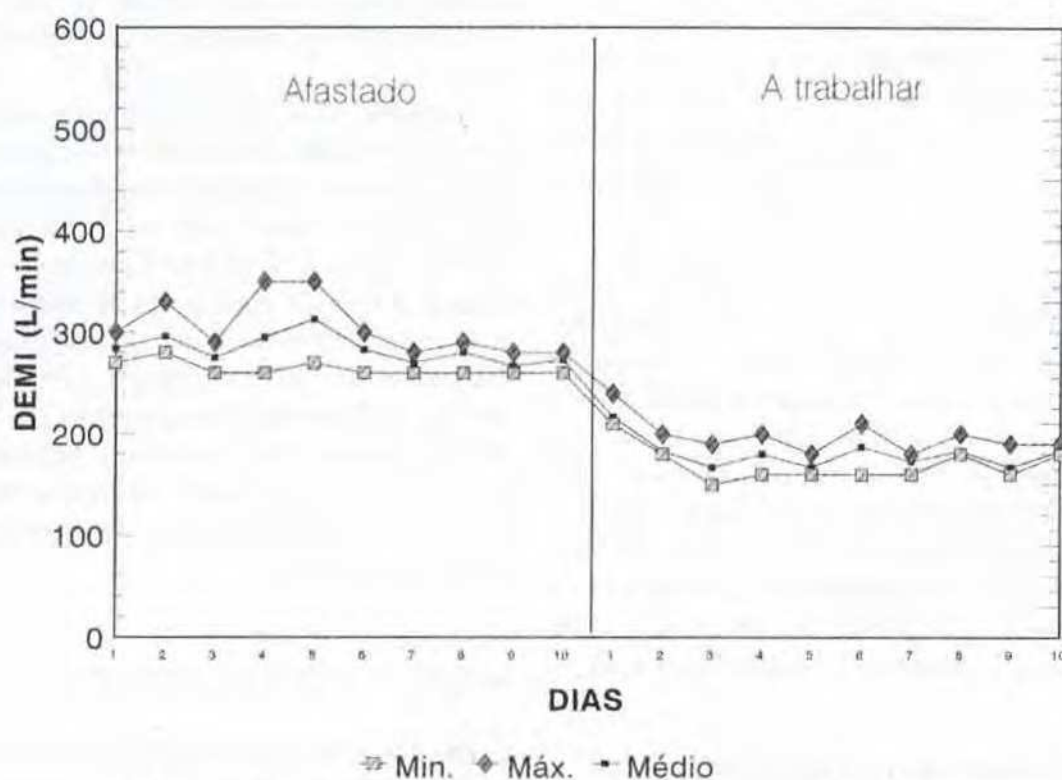


Fig. 5 – Doente de 38 anos, trabalhando na secção de moagem (granulação da cortiça), com queixas asmáticas com agravamento ocupacional e registo de DEMI revelando, à inspeção visual, variação significativa com a exposição



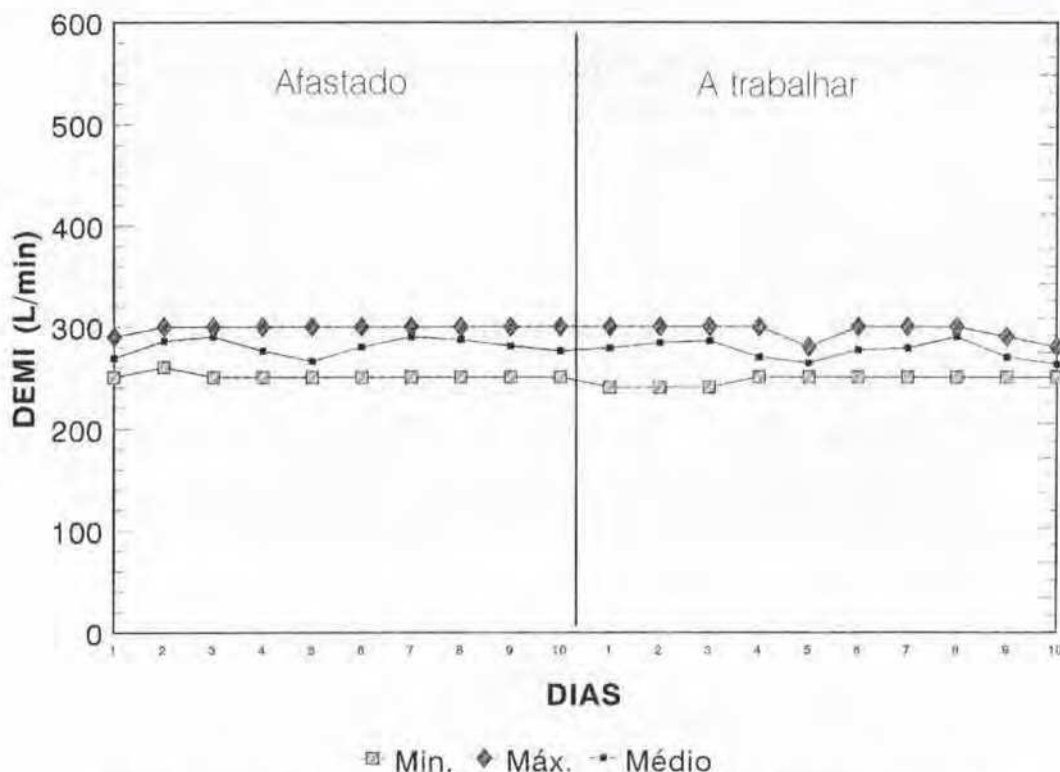


Fig.6 – Doente de 58 anos, rabaneador, ex-fumador, com síndrome ventilatório obstrutivo reversível e registo de DEMI não mostrando, à inspeção visual, variação significativa com a exposição

reactividade brônquica e atopia entre os dois grupos (Quadro I). Contudo, os doentes com asma ocupacional apresentavam uma maior eosinofilia do LBA (Quadro II), sugerindo uma maior intensidade da inflamação eosinofílica neste sub-grupo.

#### COMENTÁRIO

À semelhança dos fazendeiros, em que se tem vindo a demonstrar um risco aumentado de outras doenças respiratórias para além da PH (como a Bronquite Crónica ou Asma) (14,31,32), os corticeiros poderão estar expostos, para além dos fungos, a outros antigénios potencialmente envolvidos na etiologia da doença obstrutiva das vias aéreas (33). No caso da asma dos corticeiros, os nossos dados preliminares sugerem que ela não se deve à sensibilização a

um único alergénio presente no ambiente ocupacional como o *Penicillium frequentans* mas sim que alergénios distintos poderão estar implicados na asma ocupacional de diferentes trabalhadores ou que um mecanismo inflamatório associado à inalação crónica de poeiras de cortiça seja predominante na sua fisiopatologia.

Assim, o amplo espectro de apresentação clínica que a inalação de partículas orgânicas pode condicionar e as dificuldades no diagnóstico subjacentes, tem levado alguns autores a propor uma nova classificação das doenças de hipersensibilidade induzidas por poeiras orgânicas (Quadro III), onde, para além das formas aguda e crónica da PH, se devem também incluir as Doenças das Vias Aéreas (34). Na Suberose, parece-nos também haver alguma evidência de que existem, para além das formas de PH agudas progressivas (requerendo corticoterapia) e não progressivas

## QUADRO I

Características clínicas e funcionais dos doentes com Asma Ocupacional e não Ocupacional

	Asma Ocupacional (n=8)	Asma Não Ocupacional (n=5)	P (Wilcoxon)
Idade	40.3±8.2	46.0±10.4	0.686
Tempo Exp	20.0±8.4	23.0±10.0	0.500
VEMS%	94.3 ±32.2	81.7±23.6	0.893
VR%	129.0±37.0	144.4±58.0	0.465
Atopia	2/7	1/4	
HRB	5/5	2/3	

Tempo Exp-Tempo de Exposição (anos); VEMS%-Volume Expiratório Máximo no 1<sup>o</sup> segundo (% do teórico); VR-Volume Residual (% do teórico); HRB-Hiperreactividade Brônquica

## QUADRO II

Características do Líquido de Lavagem Broncoalveolar dos doentes com Asma Ocupacional e não Ocupacional

	Asma Ocupacional (n=8)	Asma Não Ocupacional (n=5)	P (Wilcoxon)
Cel ( $\chi 10^5/ml$ )	2.3±2.5	3±1.8	0.138
Mac%	72.8±21.7	86.3±8.2	0.225
Linf%	23.8±22.8	11.3±7	0.686
Neut%	1.6±1.3	1.7±1.9	0.687
Eos%	1.7±2.5	0.24±0.33	<b>0.043</b>
Mast%	0.05±0.09	0±0	0.180

Cel-Celularidade Total; Mac% -% de Macrófagos Alveolares; Linf% -% de Linfócitos; Neut% -% de Neutrófilos; Eos% -% de Eosinófilos; Mast%-% de Mastócitos

(com recuperação espontânea após evicção alérgica), as PH crónicas não progressivas (estabilizando ou desaparecendo espontaneamente ou com o tratamento) e todas as formas de Doença das Vias Aéreas. Por vezes, um mesmo doente pode apresentar várias destas formas, como por exemplo o caso de um doente com uma forma crónica progressiva e ataques agudos intermitentes (35).

Embora os efeitos biológicos da inalação das poeiras de cortiça não estejam completamente esclarecidos e o papel de outros alérgenos presentes no ambiente ocupacional da indústria da cortiça se possa colocar, a investigação da resposta imunológica e inflamatória do pulmão profundo, e a avaliação funcional pulmonar no ambiente profissional contribui para uma melhor definição do espectro clínico da Suberose.



**QUADRO III**

Doenças de Hipersensibilidade induzidas por Poeiras Orgânicas  
(adaptado da ref. 6). Há evidência de que todas as formas poderão existir na Suberose

---

**I – Pneumonite de Hipersensibilidade**

- A – Aguda
  - A1 – Progressiva
  - A2 – Não Progressiva
- B – Crónica
  - B1 – Progressiva
  - B2 – Não Progressiva

**II – Doença das vias Aéreas**

- A – Bronquite Crónica
  - B – Obstrução Crónica do Fluxo Aéreo
  - C – Asma Brônquica
- 

---

**BIBLIOGRAFIA**

1. GURNEY JW. Hypersensitivity Pneumonitis. *Radiol Clin N Am* 1992; 30 (6): 1219-1230.
2. ÁVILA R, LUCAS JMG, ARAÚJO AT, LACEY J, HEITOR MC, MENDES EM, MAULIDE I, ALMEIDA B, CAMPOS MH, MARQUES RA, MENEZES AP, RAMADA J, VILLAR MG, CARVALHEIRA ML, PERDIGÃO MMB, PÓVOA MC. Estudo epidemiológico da doença respiratória dos trabalhadores da indústria da cortiça. *O Médico* 1973; 68: 257.
3. CARVALHO A, SÁ JM, RODRIGUES FF, SEADA J, BRITO MC, CAMINHA JC, CUNHA J, BRAGA JP, VEIGA DE MACEDO A, DELGADO JL, CERVEIRA C, CAMPILHO F, TORRINHA JF. Manifestações broncopulmonares em operários inalando poeiras de cortiça. *O Médico* 1986; 115: 311-318.
4. PIMENTEL JC, ÁVILA R. Respiratory disease in workers in the cork industry (Suberosis): new trends and diagnostic possibilities. *Thorax* 1973; 28: 409-432.
5. ÁVILA R, LACEY J. The role of *Penicillium frequentans* in Suberosis (Respiratory Disease in workers in the cork industry). *Clinical Allergy* 1974; 4: 109-117.
6. WINCK JC, SHIANG T, SAPAGE JM, DELGADO L, VANZELLER M, TORRES S. Suberose: Clínica e Fisiopatologia. *Rev Port Pneumol II* (6 Supl. I): 41-46.
7. SAPAGE JM, DELGADO L, TORRES S, VICENTE P, WINCK JC, RODRIGUES P, RIBEIRO JI. Suberose: contributo da lavagem broncoalveolar no diagnóstico da patologia respiratória nos trabalhadores da Indústria da Cortiça. *Arq SPPR* 1992; 9(6): 321-327.
8. DELGADO L. Imunologia da Suberose. *Rev Port Pneumol II* (6 Supl. I): 23-40.
9. Rodrigues J, Moreira da Silva JP, Delgado JL, Castel-Branco MG. Pneumonites de Hipersensibilidade-*Rev Port Imunoalergol* 1992; 1 (3): 34-39.
10. SEMENZATO G, TRANTIN L, ZAMBELLO R, AGOSTINI C, CIPRIANI A, MARCER G. Different types of cytotoxic lymphocytes recovered from the lungs of patients with Hypersensitivity Pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 70-74.
11. SEMENZATO G, BJERMER L, COSTABEL U, HASLAM PL, OLIVIERI D. Extrinsic Allergic Alveolitis. *Eur Respir J* 1990; 3: 945-946.
12. L DELGADO, JP RAMOS, JC WINCK, C CUESTA, JÁ FLEMING TORRINHA. Cytotoxic lymphocytes in Hypersensitivity Pneumonitis. *Clinical Experimental Allergy* 1993; 23 (suppl I): 25 (Abstract).

13. L DELGADO, MCT PALMARES, JC WINCK, P SILVEIRA, JM SAPAGE, JAF TORRINHA. Quantification of *Penicillium frequentans* specific IgG in cork worker's pneumonitis (Suberosis), using a new solid phase the ImmunoCAP. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 97(1 part 2).
14. ARLIAN LG, VYSZESKI-MOHER DL, JOHANSSON SG, VAN HAGE-HAMSTEN M. Allergenic characterization of *Thyrophagus putrescentiae* using sera from occupationally exposed farmers-*Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79(6): 525-529.
15. COLLOF MJ, MERRETT TG, MERRETT J, MCSHARRY C, BOYD G. Feather mites are potentially an important source of allergens for pigeon and budgerigar keepers-*Clin Exp Allergy* 1997; 27: 60-67.
16. BRADDING P, ROBERTS JÁ, BRITTE M, MONTEFORT S, DJUKANOVIC R, MUELLER R. Interleukin 4,5,6 and Tumor Necrosis Factor alfa in normal and asthmatic airways: evidence for human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 471-480.
17. PESCI R, BERTORELLI G, GABRIELI M, Olivieri D. Mast cells in fibrotic lung disorders *Chest* 1993;103: 989-996.
18. DELGADO L, CUESTA C, WINCK JC, SAPAGE JM, MOURA E SÁ, JÁ FLEMING TORRINHA. La Suberosis: implicacion de los mastocitos broncoalveolares en la genesis de la afectacion intersticial. *Arch Bronconeumol* 1999; 12(2):(em publicação).
19. CHERNIACK RM. Physiologic alterations in interstitial lung disease. *Interstitial Lung Disease*. Schwartz MI, King Jr. TEK, eds. 2 Edición, Mosby. Year Book, Inc. 1993; 79-90..
20. AZEVEDO-BERNARDA R. Fibroses intersticiais do pulmão. *Pulmão Profundo. Estruturas e Mecanismos*. Robalo Cordeiro AJA, ed. Coimbra. 1990;125-147..
21. RICHERSON HB, BERNSTEIN IL, FINK G, HUNNINGHAKE GW, NOVEY HS, REED CE, SALVAGGIO J, SCHUYLER MR, SCHWARTZ HJ, STECHSCHULTE DJ. Guidelines for the Clinical Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(5) Pt 2: 839-844.
22. ROSE C, KING TE. Controversies in Hypersensitivity Pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1-2.
23. KAUKONEN K, SAVOLAINEN J, VIANDER M, KOTIMAA M, TERHO EO. IgG and IgA subclass antibodies against *Aspergillus umbrosus* in farmer's lung disease. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 851-856.
24. FOURNIER E, TONNEL AB, GOSSET PH, WALLAERT B, AMEISEN JC, VOISIN C. Early Neutrophil-Alveolitis after antigen Inhalation in Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 1985; 88(4): 563-566.
25. SIBILLE Y, REYNOLDS HY. Macrophages and Polymorphonuclear Neutrophils in Lung Defense and Injury. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:471-501.
26. KROEGEL C, WARNER JÁ, VIRCHOW J.C, MATTHYS H. Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (Part II). *Eur Respir J* 1994; 7: 743-760.
27. BOUSQUET J, CHANEZ P, LACOSTE JY, BARNEON G, CHAVANIAN N, ENANDER I, VENGE P, AHLSTEDT S, SIMONY-LAFONTAINE J, GODARD P, MICHEL F. B-Eosinophilic inflammation in asthma-*N Engl J Med* 1990; 323:1033-1039.
28. BENTLEY AM, DURHAM SR, KAY AB. Comparison of the Immunopathology of extrinsic, intrinsic and occupational asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994; 4(5): 222-23 2.
29. KRAFT M, DJUKANOVIC R, WILSON S, HOLGATE ST, MARTIN RJ. Alveolar Tissue Inflammation in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154: 1505-1510.
30. WINCK JC, SAPAGE JM, TORRES S, VANZELLER M, PALMARES MC, DELGADO JL. Workrelated changes in peak expiratory flow in cork worker's respiratory disease (Suberosis) *J Allergy Clin Immunol* 1999 (Abstract)-em publicação.
31. DALPHIN JCH, PERNET D, DUBIEZ A, DEBIEUVRE D, ALLEMAND H, DEPIERRE A. Etiologic factors of chronic Bronchitis in Dairy Farmers. *Chest* 1993; 103: 417-421.
32. ERKINJUNTTI-PEKANNEN R, RYTKONEN H, KOKKARINEN JI, TUKIAINEN HO, PARTANEN K, TERHO E. Long-term risk of Emphysema in patients with Farmer's Lung and Matched controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(2): 662-665.
33. ALVIM FERRAZ MC. Transformação da Cortiça.Prevenção da Suberose. *Rev Port Pneumol* 1996; II (6 Suppl I):77-90.
34. SELMAN-LAMA M, PÉREZ-PADILLA R. Airflow Obstruction and Airway lesions in Hypersensitivity Pneumonitis. *Clin Chest Med* 1993;14(4):699-714.
35. WINCK JC, VANZELLER M, SAPAGE JM, TORRES S, DELGADO JL. Formas agudas de Suberose: evolução clínica, funcional e do líquido de lavagem broncoalveolar. *Rev Port Pneumol* 1998; IV(5):P1 (Abstract)