

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX NAS DOENÇAS PULMONARES

ARTIGOS

Sinal do halo invertido

Aquisição e Reconstruções de Imagens em Tomografia Computadorizada do Tórax

Avaliação Quantitativa das Anormalidades do Parênquima Pulmonar em Imagens de Tomografia Computadorizada do Tórax

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

Diagnóstico por Imagem das Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes

Aspectos Tomográficos do Carcinoma de Crescimento Lepídico

Paracoccidiodomicose Pulmonar: Principais Manifestações Radiológicas

Aspectos de Imagem das Pneumonias por Micobactérias Não Tuberculosas em Pacientes Imucompetentes

Aspectos Radiológicos Pulmonares da Covid de Longa Duração

Avaliação por imagem dos Pacientes com Enfisema Pulmonar

Achados de Imagem do Edema Pulmonar através da Tomografia Computadorizada

Infecções Pulmonares Causando Hemorragia Pulmonar Difusa

Sumário Content

▶ Nota Editorial _____	5
<i>Carlos Henrique Boasquevisque</i>	
▶ Editor Convidado _____	6
<i>Alessandro Severo Alves de Melo</i>	
▶ Artigos Articles	
Sinal do halo invertido _____	7
<i>Edson Marchiori, Gláucia Zanetti</i>	
Aquisição e Reconstruções de Imagens em Tomografia Computadorizada do Tórax _____	15
<i>Bernardo Tessarollo</i>	
Avaliação Quantitativa das Anormalidades do Parênquima Pulmonar em Imagens de Tomografia Computadorizada do Tórax _____	20
<i>Alysson Roncally Silva Carvalho, Carolina Galhós de Aguiar, Rafael Cardoso Pereira, Sandro Coli, Bruno Hochhegger, Rosana Souza Rodrigues</i>	
Pneumonite por Hipersensibilidade: Contribuição Diagnóstica dos Achados da Tomografia Computadorizada nas Formas Não-Fibrótica e Fibrótica da Doença _____	30
<i>Luiz Felipe de Souza Nobre, Edson Marchiori</i>	
Diagnóstico por Imagem das Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes _____	39
<i>Rosana Souza Rodrigues, Miriam Menna Barreto</i>	
Aspectos Tomográficos do Carcinoma de Crescimento Lepídico _____	50
<i>Luiza Beatriz Melo Moreira, Nathalia Severo Moreira de Melo, Alessandro Severo Alves de Melo</i>	
Paracoccidioidomicose Pulmonar: Principais Manifestações Radiológicas _____	57
<i>Miriam Menna Barreto, Edson Marchiori, Rosana Souza Rodrigues</i>	
Aspectos de Imagem das Pneumonias por Micobactérias Não Tuberculosas em Pacientes Imucompetentes _____	63
<i>Roberto Mogami, Caio Leal Leidersnaider</i>	
Aspectos Radiológicos Pulmonares da Covid de Longa Duração _____	68
<i>Ronaldo Carvalho Araújo Filho, Caio Leal Leidersnaider, Roberto Mogami</i>	
Avaliação por imagem dos Pacientes com Enfisema Pulmonar _____	73
<i>Phillipe Martins</i>	
Achados de Imagem do Edema Pulmonar através da Tomografia Computadorizada _____	81
<i>Roger Ancillotti Filho, Liuhan Oliveira de Miranda, Alessandro Severo Alves de Melo</i>	
Infecções Pulmonares Causando Hemorragia Pulmonar Difusa _____	88
<i>Felipe Mussi von Ranke, Alessandro Severo Alves de Melo</i>	
▶ Instruções para autores Instructions for authors _____	99

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas. Visa contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia e na fisiologia, no Brasil e no Mundo por meio da distribuição periódica de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ – BIÊNIO 2024/2025

Presidente:

Carlos Leonardo Carvalho Pessôa

Vice-Presidente:

Thiago Thomaz Mafort

Vice-Pres. Capital e Baixada Fluminense:

Raquel Fernandes de Barros Noboa

Vice-Pres. Niterói, São Gonçalo e Lagos:

David Versalli Souza

Vice-Pres. Região Serrana:

Paulo Cesar de Oliveira

Vice-Pres. Região Norte:

Luiz Guilherme Ferreira da Silva Costa

Vice-Pres. Região Sul:

Júlio Cezar Dias Ferenzini da Silveira

Secretária Geral:

Bruno Rangel Antunes da Silva

Secretária de Assuntos Científicos:

Alexandre Ciminelli Malizia

Secretário de Divulgação:

Márcia de Faria Martin

Tesoureiro:

Renato de Lima Azambuja

Presidente do Conselho Deliberativo:

Mônica Flores Rick

Conselho Fiscal:

Arnaldo José Noronha Filho

Mário Roberto de Oliveira

Antônio Monteiro da Silva Chibante

Departamentos:

Cirurgia Torácica: Carlos Henrique Boasquevisque

Defesa Profissional de Honorários Médicos:

Márcia Maria Freire

Fisioterapia Respiratória: Fernando Guimarães

Pneumologia Pediátrica: Ana Alice Amaral

Ibiapina Parente

Enfermagem: Janaína Leung

Edição da Pulmão RJ: Carlos Henrique Boasquevisque

Endoscopia Respiratória: Luiz Paulo Loivos

Comissões:

Asma Brônquica: Thiago Bartholo

Câncer de Pulmão: Paula Werneck

Distúrbios Relacionados ao Sono: Fernando Azevedo Pacheco

Doenças Intersticial Pulmonar: Cláudia Henrique da Costa

DPOC: Michelle Calleaux

Fisiopatologia Pulmonar: Nina Visconti

Hipertensão Arterial Pulmonar: Elizabeth Jauhar Bessa

Imagem: Alessandro Severo

Infecção: Gilmar Alves Zonzim

Pneumologia Ocupacional: Patrícia Canto Ribeiro

Residência Médica: Nádja Polissen Graça

Tabagismo: Alessandra Alves da Costa

Terapia Intensiva e Ventilação Mecânica:

Alessandra Thompson

Tuberculose: Jorge Eduardo Pio

SOPTERJ

Largo do Machado, 21 – 9º andar – sala 914

Catete, Rio de Janeiro - 22221-020

Tel./Fax: 21 97526-2709

Email: sopterj@sopterj.com.br

Site: www.sopterj.com.br

Diagramação e arte:

Caíque Nunes

caiquenunes@gmail.com

EXPEDIENTE

Editor Chefe

Carlos Henrique Ribeiro Boasquevisque

Editor Convidado

Alessandro Severo Alves de Melo

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD

Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD

University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD, MSc

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Carlos Alberto de Barros Franco - MD

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD

Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Denise Duprat Neves - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Domenico Capone - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD

Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Bethlem - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD

Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD

Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Jorge Luiz da Rocha - MD

Hospital Estadual Santa Maria - RJ

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD

Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD

Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD

Universidade Federal do Pará - PA

Luis Paulo Loivos - MD, MS

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Marcus Barreto Conde - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP

Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS

Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD

Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD

Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD

National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD

Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer - MD, FACP, FCCP

United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatuassú Nunes - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD

Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD

Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman - MD

Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCPPath

Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD

Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

Thais Mauad - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

Carlos Henrique R
Boasquevisque¹

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX NAS DOENÇAS PULMONARES

É com júbilo que apresento para os nossos associados, residentes e estudantes mais um número da revista da Sopterj, fruto de um grande esforço de toda a sociedade.

Neste número, brilhantemente editado pelo Professor Alessandro Severo, são abordados vários aspectos da tomografia computadorizada do tórax em várias doenças torácicas.

Todos os artigos são escritos por importantes radiologistas do Rio de Janeiro e a eles deixo meus sinceros agradecimentos por essa valiosa contribuição.

Por fim, nosso reconhecimento à Professora Mônica Flores e nosso atual presidente o Professor Carlos Leonardo Carvalho Pessoa pela confiança no nosso trabalho. Outros números virão.

Aproveitem a leitura.

Prof. Carlos Henrique R Boasquevisque
Editor da Revista da SOPTERJ

¹ Editor da Revista da SOPTERJ

EDITOR CONVIDADO

Alessandro Severo
Alves de Melo¹



A descoberta dos Raios x por Wilhem Conrad Roentgen, no final do século XIX, foi determinante para um grande avanço científico e possibilitou o prêmio Nobel em Física para o físico alemão em 1901. Em 1971 o engenheiro britânico Godfrey Newbold Hounsfield se baseou em estudos de computação, desenvolveu o primeiro tomógrafo computadorizado, que resultou no prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1979 e se immortalizou pela escala de densidade (escala de Hounsfield), de imensa relevância na análise de exames da tomografia computadorizada. A tomografia computadorizada (TC) representa um marco significativo para a Radiologia e para a Medicina e foi se inserindo progressivamente na prática médica, ganhando importância gradualmente maior. A princípio em aparelhos de sua primeira geração que realizavam exames de forma lenta, mas que já permitiam imagens axiais, que possibilitavam diagnósticos mais precisos nas doenças do tórax. A melhora tecnológica gradual representou um avanço diagnóstico bastante significativo, tanto diminuindo o tempo de exame, como permitindo uma análise pormenorizada dos padrões tomográficos, notadamente através da técnica de alta resolução. Esta ganhou força com os estudos de correlação entre a tomografia e a histopatologia, aproximando os exames de imagem da anatomopatologia. Neste cenário merece especial atenção a enorme contribuição para a ciência médica prestrada pelos trabalhos de correlação tomografia computadorizada – histopatologia do Professor Edson Marchiori, a partir dos anos 90 do século passado.

Os aparelhos de tomografia computadorizada foram se tornando cada vez mais tecnológicos, com o advento da técnica helicoidal, também nos anos 90, permitindo estudos mais rápidos e de excelente qualidade, assim inserindo a tomografia computadorizada na análise de pacientes em situação crítica, em estudos vasculares de ótima qualidade, como na angiografia por TC na avaliação do tromboembolismo pulmonar e nas doenças da aorta, antes só avaliados por métodos invasivos. A mudança do milênio trouxe uma atualização tecnológica de monta na tomografia computadorizada: os aparelhos multidetectores, que reduziram ainda mais o tempo de aquisição de imagens, a obtenção de imagens de espessura cada vez menor, saindo de espessuras antes centimétricas para as atuais submilimétricas, e permitiram a realização de reconstruções multiplanares fidedignas e belíssimas com grande relevância diagnóstica e de protocolos técnicos de reconstrução, de grande auxílio para a interpretação das doenças pulmonares, como o MIP e o Minip. Os avanços tecnológicos na tomografia computadorizada têm permitido uma inserção exponencialmente maior da Radiologia na abordagem das doenças torácicas e essa história se encontra ainda em curso, com a perspectiva crescente de sua inserção em estudos funcionais e análises volumétricas por exemplo. Essa História ainda está em curso.

Enfim, quero agradecer o convite feito pelo Professor Carlos Henrique Boasquevisque para participar como editor desse volume da Pulmão RJ e aos colegas radiologistas, que aceitaram o desafio, escrevendo artigos de excelente qualidade. Parabêniso a professora Mônica Flores e a doutora Paula Werneck pelo excelente trabalho à frente da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro.

Boa leitura.

Alessandro Severo Alves de Melo

¹ Professor Associado do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da UFF. Subchefe do Departamento de Radiologia da UFF
Hospital Universitário Antônio Pedro. Av. Marquês do Paraná, 303 - Centro, Niterói - RJ, 24033-900
Telefone: (21) 2629-9000
Email – alesevero@gmail.com

Edson Marchiori¹Gláucia Zanetti²

Sinal do halo invertido

The Inverted Halo Sign

RESUMO

O sinal do halo invertido (SHI), observado em tomografia computadorizada do tórax, é definido como uma área arredondada ou ovalar de opacidade em vidro fosco circundada completa ou parcialmente por um anel de consolidação. O SHI foi inicialmente descrito como sendo relativamente específico para pneumonia em organização criptogênica, mas foi posteriormente observado em diversas outras doenças infecciosas e não infecciosas. Embora a presença do SHI na tomografia computadorizada possa ajudar a estreitar a gama de doenças consideradas nos diagnósticos diferenciais, os diagnósticos finais devem ser baseados na correlação com o cenário clínico e na presença de achados tomográficos adicionais específicos da doença. No entanto, frequentemente uma biópsia pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico. A pneumonia em organização é a causa mais frequente de SHI. Ela pode ser criptogênica ou secundária a outras causas conhecidas. Os aspectos morfológicos do halo, principalmente a presença de pequenos nódulos na parede ou no interior da lesão, geralmente indicam doença granulomatosa ativa (tuberculose ou sarcoidose) e não pneumonia em organização. Da mesma forma, o conteúdo reticulado no interior do halo sugere, em pacientes imunocomprometidos, infecção fúngica angioinvasiva (particularmente aspergilose ou mucormicose), e no paciente imunocompetente, infarto pulmonar. Outras causas de SHI incluem infecções fúngicas não invasivas, como paracoccidiodomicose, histoplasmose e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Além disso, a granulomatose de Wegener, a ablação por radiofrequência e a granulomatose linfomatóide, dentre outras, também podem levar a esse achado.

PALAVRAS-CHAVE

Sinal do halo invertido; tomografia computadorizada; doenças pulmonares.

ABSTRACT

The inverted halo sign (SHI), observed on chest computed tomography, is defined as an area rounded or oval shape of ground-glass opacity surrounded completely or partially by a consolidation ring. SHI was initially described as being relatively specific for cryptogenic organizing pneumonia, but it was subsequently observed in several other infectious and non-infectious diseases. Although the presence of SHI in computed tomography can help narrow the range of diseases considered in differential diagnoses, final diagnoses should be based on correlation with the clinical scenario and the presence of tomographic findings additional disease-specific information. However, a biopsy may often be necessary to establish the diagnosis. Organizing pneumonia is the most common cause of RHS. It may be cryptogenic or secondary to other known causes. The morphological aspects of the halo, mainly the presence of small nodules in the wall or within the lesion, generally indicate active granulomatous disease (tuberculosis or sarcoidosis) and not pneumonia in organization. Likewise, the reticulated content within the halo suggests, in immunocompromised patients, angioinvasive fungal infection (particularly aspergillosis or mucormycosis), and in the immunocompetent patient, infarction pulmonary. Other causes of HIS include non-invasive fungal infections such as paracoccidiodomycosis, histoplasmosis and *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. Additionally, Wegener's granulomatosis, radiofrequency ablation, and lymphomatoid granulomatosis, among others, can also lead to this finding.

KEY WORDS

Inverted halo sign, organizing pneumonia, lung diseases.

¹ Professor Titular de Radiologia da UFRJ. Professor Titular Emérito da UFF.

² Professora da Faculdade de Medicina de Petrópolis. Professora do Programa de Pós Graduação em Radiologia da UFRJ.

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rua Prof Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 21941-617 - Setor de Radiologia do HUCFF, subsolo.

>>> INTRODUÇÃO

O sinal do halo invertido (SHI), observado em tomografia computadorizada do tórax, é definido como uma área arredondada ou ovalar de opacidade em vidro fosco circundada completa ou parcialmente por um anel de consolidação¹ (Figura 1). Este sinal foi inicialmente descrito como um sinal tomográfico específico de pneumonia em organização (PO)². No entanto, publicações subsequentes identificaram o sinal num amplo espectro de doenças, incluindo condições infecciosas e não infecciosas³⁻⁸. No nosso meio as causas infecciosas mais comuns são a tuberculose, a paracoccidiodomicose e as doenças fúngicas invasivas (aspergilose pulmonar invasiva e mucormicose). Dentre as causas não infecciosas, as mais comuns são a PO, tanto em sua forma idiopática como na forma secundária, o infarto pulmonar e a sarcoidose. Outras causas menos comuns são a criptococose, a histoplasmose, a pneumocistose, o adenocarcinoma, o edema pulmonar, e a granulomatose de Wegener, entre outras³⁻⁸.

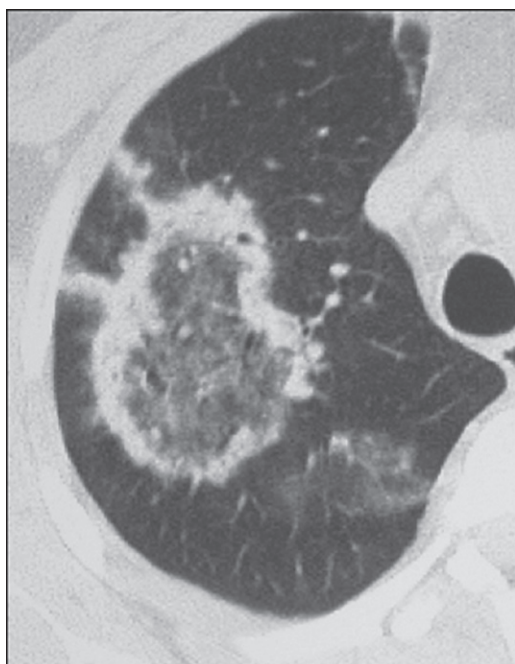


Figura 1. Homem, 63 anos, com pneumonia em organização criptogênica. TC com corte axial ao nível do lobo superior D, mostrando SHI caracterizado por opacidade em vidro fosco ovalar limitada por halo periférico de consolidação.

Embora esse amplo diagnóstico diferencial faça com que seja considerado um sinal pouco específico, a cuidadosa análise de suas características morfológicas pode estreitar o diagnóstico diferencial, ajudando o médico assistente no diagnóstico definitivo. Vários estudos recentes destacaram algumas características de imagem do SHI que são muito úteis para o diagnóstico diferencial. Dois aspectos de imagem devem ser considerados na tentativa de tornar o diagnóstico mais específico: a presença de nódulos com o halo (SHI nodular)^{9,10}, e o aspecto reticulado no interior do halo (SHI reticulado)¹⁰⁻¹³.

SINAL DO HALO INVERTIDO <<< NODULAR

A borda do halo pode ser lisa ou nodular, e a área interna pode conter atenuação em vidro fosco, pequenos nódulos ou parênquima normal. Quando as doenças granulomatosas que se apresentam com SHI estão ativas, o anel ou a área interna do halo invertido pode ter aparência nodular (SHI nodular)^{9,10,14} (Figuras 2 e 3). A maioria dos casos de SHI associados à doença granulomatosa comprovadamente ativa exibe halos nodulares.



Figura 2. Mulher, 59 anos, com tuberculose pulmonar. Em A, TC axial do lobo superior direito mostrando um SHI com paredes nodulares e nódulos no interior do halo. Em B, imagem axial reformatada (projeção de intensidade máxima) mostrando os nódulos mais claramente.

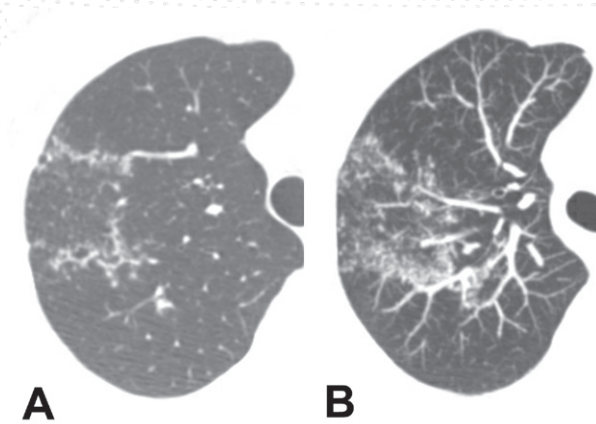


Figura 3. Mulher, 32 anos, com tuberculose pulmonar. Imagem de TC mostrando áreas arredondadas de opacidades em vidro fosco circundadas por um anel de consolidação praticamente completo (SHI) nos lobos inferiores. Observar que a parede do halo é formada por nódulos mal definidos (setas).

O estudo histopatológico desses espécimes revelou granulomas na porção anular do halo invertido, enquanto o mesmo padrão não foi observado nos casos diagnosticados como pneumonia em organização. Assim, o aspect nodular do halo do SHI é um achado útil, pois indica a presença de doença granulomatosa ativa, particularmente tuberculose^{9,10,16} ou sarcoidose¹⁷⁻¹⁹, ao invés de PO. Eventualmente é visto também em casos de paracoccidioidomicose²⁰. A análise histopatológica destes casos revelou que a nodularidade é devida à presença de granulomas.

»» SINAL DO HALO INVERTIDO RETICULADO

Estudos recentes na literatura têm enfatizado a importância do sinal do halo invertido (SHI) no diagnóstico de doenças pulmonares em pacientes imunocompetentes. Contudo, a mesma ênfase não tem sido dada a este sinal em pacientes imunocomprometidos. Nestes pacientes, ganha real importância a identificação do SHI reticulado, cujas características principais são a presença de paredes espessas, e principalmente de um aspecto reticulado no interior, ao invés das tradicionais opacidades em vidro fosco²¹ (Figuras 4 e 5). Eventualmente o aspecto reticulado não é identificado, e observam-se áreas hipodensas heterogêneas no interior do anel.

Em relação ao SHI reticulado, o estado imunológico do paciente é a informação clínica mais im-

portante para o diagnóstico diferencial. Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, receptor de transplante de células-tronco ou paciente com malignidade hematológica), a principal hipótese diagnóstica são as infecções fúngicas invasivas (IFI) (particularmente zigomicose pulmonar ou aspergilose pulmonar angioinvasiva). Embora o diagnóstico final deva ser baseado nas manifestações clínicas e laboratoriais, em alguns casos a biópsia pulmonar pode ser necessária para o diagnóstico final^{11,12,22-24}. As IFI apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade. Assim, esses pacientes podem ser tratados imediatamente, uma vez que a administração precoce de terapia antifúngica

em altas doses está associada a melhores resultados. Este diagnóstico pode ser desafiador, especialmente para radiologistas gerais que atendem pacientes fora do contexto dos centros de transplante, e qualquer atraso no tratamento pode aumentar significativamente a mortalidade.

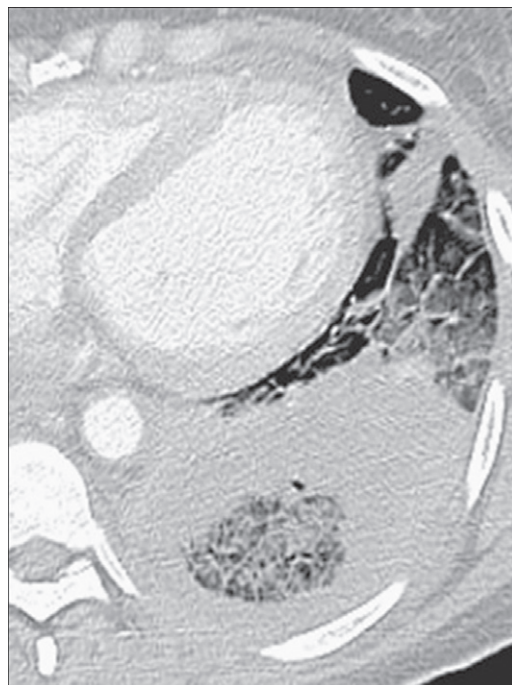


Figura 4. Mulher, 54 anos, com aspergilose pulmonar invasiva. TC da base pulmonar E mostrando o SHI no lobo inferior esquerdo. A espessura da borda externa da consolidação foi de 2,2 cm. Notar que a parede do halo é bastante espessa, e existe aspecto de reticulação no interior da lesão.

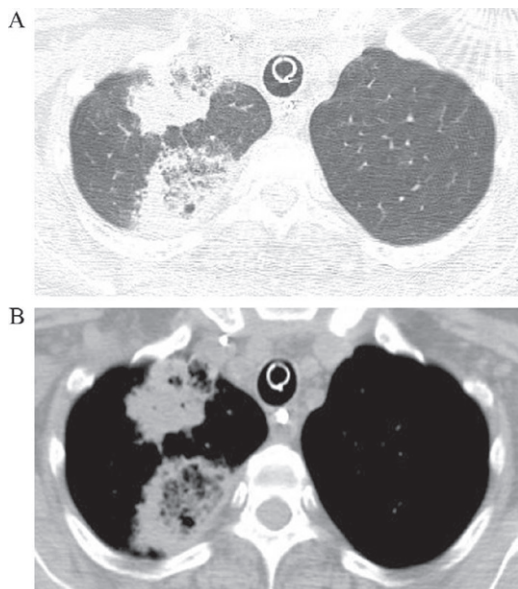


Figura 5. Mulher, 51 anos, com aspergilose pulmonar invasiva. TC axial em janela de pulmão (A) e mediastino (B) mostrando duas lesões com SHI no lobo superior direito, com paredes irregulares e espessadas. Observe o padrão reticular dentro do halo invertido da lesão posterior.

Em pacientes imunocompetentes, o SHI reticular corresponde, via de regra, ao infarto pulmonar, geralmente secundário a embolia pulmonar na doença tromboembólica²⁵⁻²⁷.

A embolia pulmonar é uma condição comum e potencialmente fatal associada a alta morbidade e mortalidade. Os sinais e sintomas do tromboembolismo pulmonar (TEP) muitas vezes são inespecíficos, necessitando de alto grau de suspeição. O diagnóstico precoce para a instituição de tratamento adequado é fundamental para se evitar maiores complicações, inclusive o óbito. O diagnóstico do TEP não é baseado apenas em dados clínicos, e os exames de imagem desempenham um papel fundamental nessa investigação; em especial, a angiotomografia (angio-TC) das artérias pulmonares. A detecção de falhas de enchimento lumbais arteriais pela angio-TC é o achado essencial para o diagnóstico. Recentemente a literatura vem enfatizando sinais parenquimatosos relacionados ao TEP observados em exames sem o uso de meio de contraste, que tem importância para o diagnóstico. A análise dos achados parenquimatosos nas TCs pode ser crucial em situações de TEP silencioso ou não suscitado, em exames sem contraste de-

vido a sintomatologia inespecífica, ou quando as angio-TCs não conseguem o adequado contraste das artérias pulmonares. Embora uma variedade de sinais tomográficos parenquimatosos sugestivos de infarto pulmonar tenham sido relatados, o SHI não tem recebido a devida importância nestes relatos. As principais características morfológicas da SHI que favoreceram o diagnóstico de infarto pulmonar são a presença de áreas internas de baixa atenuação (com ou sem reticulação), predominando nas regiões subpleurais dos lobos inferiores, bem como a presença de derrame pleural associado. A suspeita de infarto por doença tromboembólica requer confirmação através da angio-TC^{25,27}. (Figuras 6 e 7). Deve ser lembrado que estes dois aspectos (SHI nodular e SHI reticulado) não são observados na PO, que é a causa mais comum do SHI. Essas considerações são importantes porque o tratamento destas condições é completamente diferente. O uso de corticóides, que é o tratamento de escolha da PO, pode ter efeitos nocivos em pacientes com doença fúngica invasiva ou com tuberculose em atividade.

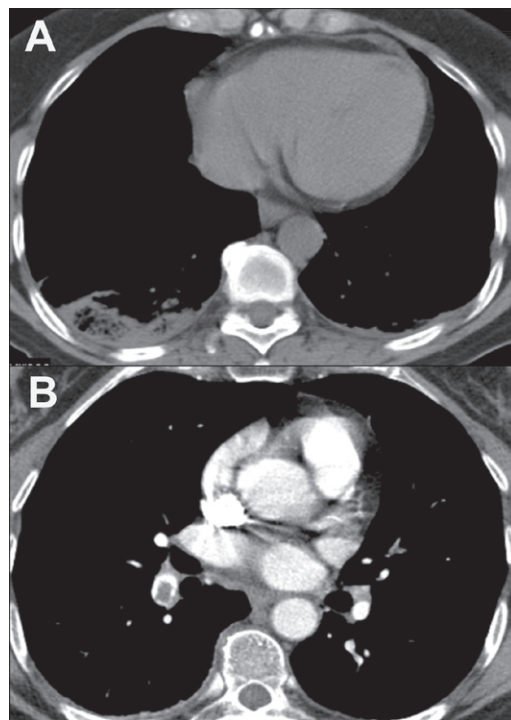


Figura 6. Homem, 67 anos, com infarto pulmonar. Em A, TC sem contraste evidenciando SHI no lobo inferior D, subpleural, com aspecto reticulado no seu interior. Em B, exame contrastado mostrando falha de enchimento (trombo) em ramo segmentar da artéria pulmonar D.

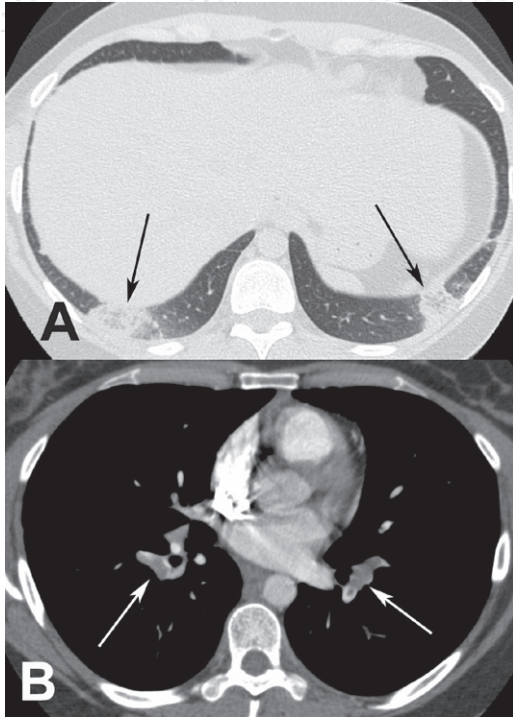


Figura 7. Homem, 59 anos, com infarto pulmonar. TC mostrando 2 imagens de SHI (setas pretas) na região subpleural dos lobos inferiores (A), com aspecto de reticulação de perimeio. Na fase contrastada (B) observam-se falhas de enchimento na emergência das artérias pulmonares (setas brancas).

Embora o diagnóstico final deva ser baseado na correlação com as manifestações clínicas, as características do SHI podem ser bastante úteis no diagnóstico diferencial. Em alguns casos a biópsia pulmonar pode ser necessária para o diagnóstico final.

SINAL DO HALO INVERTIDO EM COVID-19

Ênfase especial deve ser dada ao SHI no contexto da pandemia de COVID-19. O SHI em pacientes com COVID-19 pode estar relacionado às doenças infecciosas associadas, ou se dever a fases evolutivas da própria COVID. As principais alterações relacionadas à COVID-19 que podem cursar com o SHI são a PO e o infarto pulmonar²⁸⁻³⁰ (Figura 8). Esse diagnóstico diferencial é extremamente importante, pois diferentes abordagens terapêuticas se farão necessárias. O SHI secundário à organização do processo inflamatório, com PO, se apresenta com o aspecto clássico, de opacidade em vidro fosco circundada por um halo de consolidação.

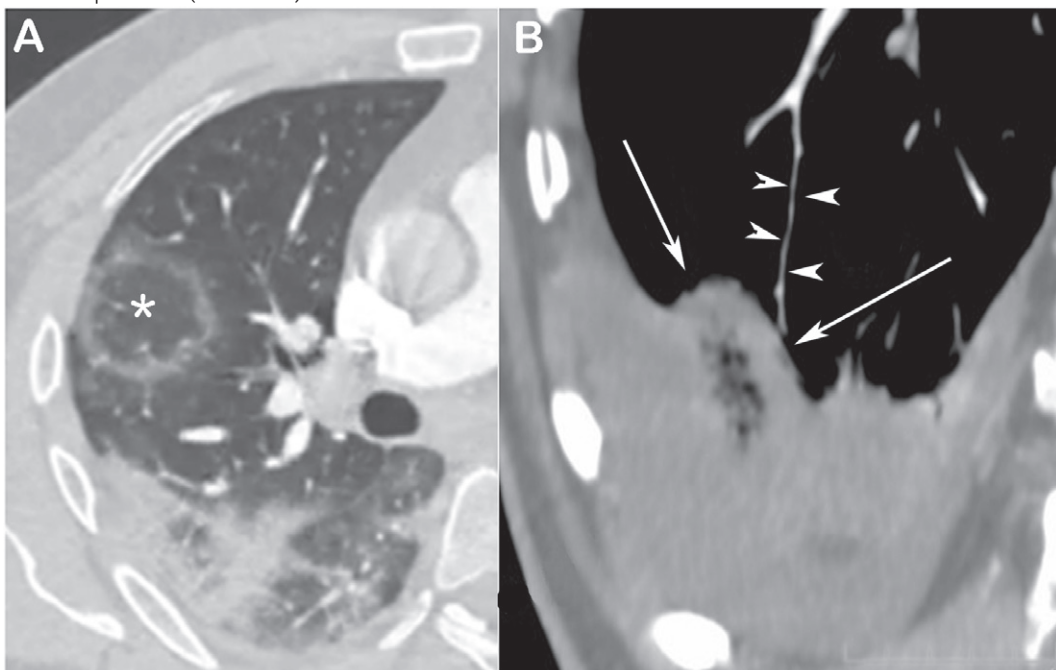


Figura 8. Em A, SHI clássico, com opacidade em vidro fosco arredondada, circundada por um halo de consolidação (asterisco). Observar também consolidação no parênquima pulmonar posterior. Em B, SHI reticulado (setas), com aspecto de reticulação central e localização periférica, subpleural, além de derrame pleural associado. Notar também o afilamento da artéria adjacente, com aspecto de irregularidades nos seus contornos (cabeças de seta).

Áreas de baixa atenuação dentro do halo, com ou sem reticulação (SHI reticular), sugerem fortemente infarto pulmonar. A localização subpleural e pulmonar inferior, bem como o derrame pleural em associação com o SHI, também podem favorecer este diagnóstico. A fisiopatologia da doença vascular em pacientes com COVID-19 é controversa e pode envolver trombose microvascular *in situ* ou embolia pulmonar originada de veias pélvicas ou dos membros inferiores. Como a doença vascular pulmonar em COVID-19 envolve principalmente as artérias segmentares e subsegmentares, alguns autores sugerem que o desenvolvimento de infarto pulmonar em COVID-19 é atribuível mais frequentemente à trombose de vasos pulmonares causada por inflamação pulmonar grave e hipercoagulabilidade, do que por tromboembolismo^{31,32}.

Desta forma, o SHI é um achado comum em TC sem contraste de pacientes com COVID-19 e pode estar relacionado a dois eventos fisiopatológicos distintos com características de imagem diferentes. O SHI com aspecto clássico, que sugere o diagnóstico de PO e o SHI reticular, que leva ao diagnóstico de infarto pulmonar, especialmente quando acompanhado de derrame pleural, piora clínica súbita e elevação do dímero D. Nessas condições, a menos que contra-indicado, a realização de angiotomografia pulmonar deve ser considerada.

CONCLUSÃO <<<

Concluindo, o SHI é cada vez mais reconhecido como um achado de imagem valioso em diversas doenças pulmonares. A análise cuidadosa das características morfológicas do SHI pode estreitar o diagnóstico diferencial quando utilizada em associação com a história clínica. O aspecto nodular do SHI em pacientes com infecção pulmonar indica a presença de doença granulomatosa ativa (especialmente tuberculose). O SHI reticulado é visto particularmente em 2 condições: doenças fúngicas invasivas e infartos pulmonares. O estado imunológico do paciente é a informação clínica mais importante para este diagnóstico diferencial. Ênfase especial deve ser dada ao SHI no contexto da pandemia de COVID-19. O SHI em pacientes com COVID-19 pode estar relacionado às doenças infecciosas associadas, ou se dever a fases evolutivas da própria COVID. Nesta segunda condição, o diagnóstico diferencial principal deve ser feito entre PO e infartos pulmonares.

>>> REFERÊNCIAS

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246(3):697–722.
2. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, Sung KJ. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(5):1251–4.
3. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Souza AS Jr., Meirelles GD, Fagundes J, Souza CA, Hochegger B, Marom EM, Godoy MB. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest* 2012;141:1260–6. doi:10.1378/chest.11-1050
4. Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B, Irion KL, Carvalho AC, Godoy MC. Reversed Halo Sign on Computed Tomography – A State-of-the-Art Review. *Lung* 2012;190(4):389–94. doi 10.1007/s00408-012-9392-x.
5. Godoy MC, Viswanathan C, Marchiori E, Truong MT, Benveniste MF, Rossi S, Marom EM. The reversed halo sign: update and differential diagnosis. *Brit J Radiol* 2012;85:1226–35.
6. Zhan X, Zhang L, Wang Z, Jin M, Liu M, Tong Z. Reversed Halo Sign: Presents in Different Pulmonary Diseases. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6):e0128153. doi: 10.1371/journal.pone.0128153.

7. Maturu VN, Agarwal R. Reversed halo sign: a systematic review. *Respir Care*. 2014;59(9):1440-9. doi: 10.4187/respcare.03020.
8. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Souza AS Jr, Meirelles GD, Fagundes J, Souza CA, Hochhegger B, Marom EM, Godoy MB. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest* 2012;141:1260-6. doi:10.1378/chest.11-1050
9. Marchiori E, Grando RD, Simões Dos Santos CE, Maffazzoli Santos Balzan L, Zanetti G, Mano CM, Gutierrez RS. Pulmonary tuberculosis associated with the reversed halo sign on high-resolution CT. *Br J Radiol* 2010;83(987):e58-60.
10. Marchiori E, Zanetti G, Irion KL, Nobre LF, Hochhegger B, Mançano AD, Escuissato DL. Reversed halo sign in active pulmonary tuberculosis: criteria for differential diagnosis from cryptogenic organizing pneumonia. *AJR. Am J Roentgenol* 2011;197:1324-7.
11. Marchiori E, Marom EM, Zanetti G, Hochhegger B, Irion KL, Godoy MC. Reversed Halo Sign in Invasive Fungal Infections: Criteria for Differentiation from Organizing Pneumonia. *Chest* 2012; 142(6):1469-73. doi: 10.1378/chest.12-0114.
12. Wahba H, Truong MT, Lei X, Kontoyiannis DP, Marom EM. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1733-7. doi: 10.1086/587991.
13. Marchiori E, Menna Barreto M, Pereira Freitas HM, Hochhegger B, Soares Souza A Jr, Zanetti G, Dias Mançano A, Souza Rodrigues R. Morphological characteristics of the reversed halo sign that may strongly suggest pulmonary infarction. *Clin Radiol*. 2018;73:503.e7-503.e13 doi: 10.1016/j.crad.2017.11.022.
14. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Irion KL. Reversed halo sign: nodular wall as criteria for differentiation between cryptogenic organizing pneumonia and active granulomatous diseases. *Clinical Radiology* 2010;65:770-1.
15. Zhan X, Wang Z, Zhang L, Jin ML, Liu M, Chen WH, Dai HP. Clinical and pathological features of adult pulmonary tuberculosis with reversed halo sign. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(12):1621-5. doi: 10.5588/ijtld.13.0300.
16. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Nodular reversed halo sign. *J Bras Pneumol*.2019;45(2):e20180335. doi: 10.1590/1806-3713/e20180335
17. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Carvalho J. Sarcoid cluster sign and the reversed halo sign: Extending the spectrum of radiographic manifestations in sarcoidosis. *Eur J Radiol*. 2011;80(2):567-8.
18. Kumazoe H, Matsunaga K, Nagata N, Komori M, Wakamatsu K, Kajiki A, Nakazono T, Kudo S. Reversed halo sign of high-resolution computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *J Thorac Imaging*. 2009;24(1):66-8. doi: 10.1097/RTI.0b013e318190476f.
19. Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Hochhegger B, Irion KL. The reversed halo sign. Another atypical manifestation of sarcoidosis. *Korean J Radiol* 2010;11(2):251-2.
20. Menna Barreto M, Marchiori E, de Brito A, Escuissato DL, Hochhegger B, Souza Jr. AS, Rodrigues RS. CT morphological features of the reversed halo sign in pulmonary paracoccidioidomycosis. *Brit J Radiol* 2015;88(1055). doi: 10.1259/bjr.20150246.
21. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Reversed halo sign. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):564.
22. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Reversed halo sign in invasive fungal infection. *J Bras Pneumol* 2016;42(3):232.
23. Legouge C, Caillot D, Chrétien ML, Lafon I, Ferrant E, Audia S, et al. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):672-8. doi: 10.1093/cid/cit929.
24. Marchiori E, Guimarães MD; Hochhegger B, Zanetti B. Importance of the reversed halo sign for the diagnosis of angioinvasive pulmonary aspergillosis. *Resp Med* 2014;108:1238-1239.

25. Marchiori E, Menna Barreto M, Pereira Freitas HM, Hochhegger B, Soares Souza A Jr, Zanetti G, et al. Morphological characteristics of the reversed halo sign that may strongly suggest pulmonary infarction. *Clin Radiol*. 2018;73:503.e7-503.e13 doi: 10.1016/j.crad.2017.11.022.
26. Nattusamy L, Madan K, Khilnani GC, Guleria R. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism: reversed halo sign. *BMJ Case Rep*. 2014 Jun 23;2014:bcr2014205181. doi: 10.1136/bcr-2014-205181.
27. Mançano AD, Rodrigues RS, Menna Barreto M, Zanetti G, Moraes TC, Marchiori E. Incidence and tomographic characteristics of the Reversed Halo Sign in Patients with Acute Pulmonary Embolism and Pulmonary Infarction submitted to Pulmonary Angiotomography. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170438 doi: 10.1590/1806-3713/e20170438.
28. Farias LPG, Strabelli DG, Sawamura MVY. COVID-19 pneumonia and the reversed halo sign. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20200131. doi: 10.36416/1806-3756/e20200131.
29. Moreira BL, Santana PRP, Zanetti G, Marchiori, E. COVID-19 and acute pulmonary embolism: what should be considered to indicate a computed tomography pulmonary angiography scan? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200267. doi: 10.1590/0037-8682-0267-2020.
30. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. The reversed halo sign in COVID-19. *J Bras Pneumol*. 2021;47(5):e20210407. doi: /10.36416/1806-3756/e20210407
31. Sales AR, Casagrande EM, Hochhegger B, Zanetti G, Marchiori E. The Reversed Halo Sign and COVID-19: Possible Histopathological Mechanisms Related to the Appearance of this Imaging Finding. *Arch Bronconeumol*. 2020 Jul 27:S0300-2896(20)30243-X. doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.029.
32. Marchiori E, Nobre LF, Hochhegger B, Zanetti G. The Reversed Halo Sign: Considerations in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Thromb Res*. 2020 Aug 3;195:228-230. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.001.

Bernardo Tessarollo¹ |

Aquisição e Reconstruções de Imagens em Tomografia Computadorizada do Tórax

Acquisition and Reconstruction of Images in Computed Tomography of the Chest

RESUMO

Os avanços recentes em tomografia computadorizada (TC) do tórax incluem o uso de tomógrafos helicoidais e multidetectores que permitem aquisições volumétricas e reconstruções multiplanares com diferentes filtros ("kernels"). As imagens de TC são usualmente reconstruídas com filtros mediastinais ou de tecidos moles (20-30 kernel) e pulmonares (60-80 kernel), com espessura de corte entre 0,6 mm e 1,5 mm. A técnica clássica de TC de alta resolução (TCAR), que envolvia colimação fina e aquisição a intervalos de 10 mm para reduzir a dose de radiação, foi amplamente substituída pela aquisição volumétrica com reconstruções de alta resolução, eliminando a necessidade de aquisições sequenciais. Os dados volumétricos são submetidos a várias técnicas de pós-processamento, como reconstruções multiplanares (MPRs), projeção de intensidade máxima (MIP), projeção de intensidade mínima (MinIP) e renderizações em volume para broncografia e broncoscopia virtuais, úteis na avaliação das vias aéreas. Técnicas como MinIP e MIP são valiosas na avaliação de vias aéreas e enfisema pulmonar, e na identificação de nódulos e estruturas vasculares, respectivamente. As reconstruções de imagens em TC do tórax representam um avanço significativo na radiologia diagnóstica, oferecendo diagnósticos mais precisos e planejamentos terapêuticos mais eficazes, beneficiando diretamente a qualidade do cuidado ao paciente.

PALAVRAS-CHAVE

Tomografia Computadorizada, aquisição e reconstrução de imagens.

ABSTRACT

Recent advancements in thoracic computed tomography (CT) include the use of helical and multidetector scanners that enable volumetric acquisitions and multiplanar reconstructions with various filters ("kernels"). Typically, acquired CT images are reconstructed with mediastinal or soft tissue filters (20-30 kernel) and pulmonary filters (sharp algorithm, 60-80 kernel), with slice thicknesses ranging from 0.6 mm to 1.5 mm. The classic high-resolution CT (HRCT) technique, which involved fine collimation and acquisition at 10 mm intervals to reduce radiation dose, has largely been replaced by volumetric acquisition with high-resolution reconstructions, eliminating the need for sequential HRCT acquisitions. Volumetric data are subjected to various post-processing techniques such as multiplanar reconstructions (MPRs), maximum intensity projection (MIP), minimum intensity projection (MinIP), and volume-rendered images for virtual bronchoscopy and bronchography, useful in airway evaluation. Techniques like MinIP and MIP are valuable for assessing airways and pulmonary emphysema and identifying nodules and vascular structures, respectively. The evolution of these methods has optimized image quality, reduced radiation exposure, and expanded the range of diagnostic information available. Thoracic CT image reconstructions represent a significant advancement in diagnostic radiology, offering more accurate diagnoses and more effective therapeutic planning, directly benefiting patient care quality.

KEY WORDS

Computed Tomography, acquisitions e reconstruction of images.

¹ Membro titular do Colégio Brasileiro de Radiologia, Professor Assistente de Radiologia da Unigranrio Hospital Barra Dor Av. Ayrton Senna 3079 – Rio de Janeiro - CEP 22775002 Telefone: 21 2430-3928

>>> INTRODUÇÃO

Os tomógrafos modernos são helicoidais e multidetectores, onde a aquisição é volumétrica e permite reconstruções multiplanares e com diferentes filtros ("kernel").

Usualmente as imagens de TC adquiridas são reconstruídas com filtro e janela mediastinal ou de tecidos moles (20-30 kernel) e filtro e janela pulmonar (em algoritmo nítido, 60-80 kernel), com espessura de corte variando entre 0,6 mm e 1,5 mm para interpretações.

O protocolo clássico de TCAR (Tomografia Computadorizada de Alta Resolução) era usado anteriormente para adquirir imagens de alta resolução do parênquima pulmonar. Esta técnica envolvia o uso de colimação fina, geralmente 1 a 2 mm, o que melhora a resolução espacial, aliada a um algoritmo de reconstrução de alta frequência espacial que torna as estruturas visivelmente mais nítidas. As imagens eram adquiridas a intervalos de 10 mm, reduzindo consideravelmente a dose de radiação.

Atualmente, a aquisição volumétrica com reconstrução de 60-80 kernel e com janela para pulmão torna-se o que se convencionou nomear "TC de alta resolução", eliminando a antiga necessidade de aquisição separada de TCAR em modo sequencial. Portanto, o antigo modo sequencial de TCAR não tem indicação na era atual, e os dados de TCAR volumétrica podem ser reconstruídos com algoritmo de alta resolução e em qualquer plano.

Os dados volumétricos podem ainda ser submetidos a várias técnicas de pós-processamento em estações de trabalho, como reconstruções multiplanares (MPRs), projeção de intensidade máxima (MIP), projeção de

intensidade mínima (MinIP), imagens renderizadas em volume para broncografia virtual e broncoscopia virtual, úteis na avaliação das vias aéreas. Entre essas técnicas, a MinIP é valiosa para avaliar vias aéreas e enfisema pulmonar, enquanto as imagens MIP são eficazes na identificação de nódulos e na análise de estruturas vasculares.

Essas técnicas de pós-processamento oferecem uma visão aprimorada das estruturas anatômicas, facilitando a avaliação de diferentes aspectos, desde detalhes parenquimatosos até vasculares e vias aéreas. A evolução desses métodos permitiu a otimização da qualidade das imagens, reduzindo a exposição à radiação e ampliando a gama de informações diagnósticas disponíveis para os médicos radiologistas na era moderna.

As reconstruções de imagens em TC do tórax representam um avanço significativo na evolução da radiologia diagnóstica. A utilização adequada dessas técnicas oferece uma compreensão aprofundada das patologias torácicas, permitindo diagnósticos mais precisos e planejamentos terapêuticos mais eficazes, beneficiando diretamente a qualidade do cuidado prestado aos pacientes.

A aquisição da TC do tórax pode ainda ser feita após a administração endovenosa de meio de contraste iodado. Este pode ser útil na avaliação de formações expansivas, alterações vasculares, linfonomegalias e mesmo de processos infecciosos. Pode-se ainda ser feita uma angiotomografia computadorizada, seja das artérias pulmonares, da artéria aorta e seus ramos principais, das artérias coronárias e mesmo das estruturas venosas. Para tal é feita a injeção do meio de contraste em bolus por uma bomba injetora de alto fluxo e a aquisição das imagens sincronizada com a passagem do meio de contraste pelo vaso a ser estudado.

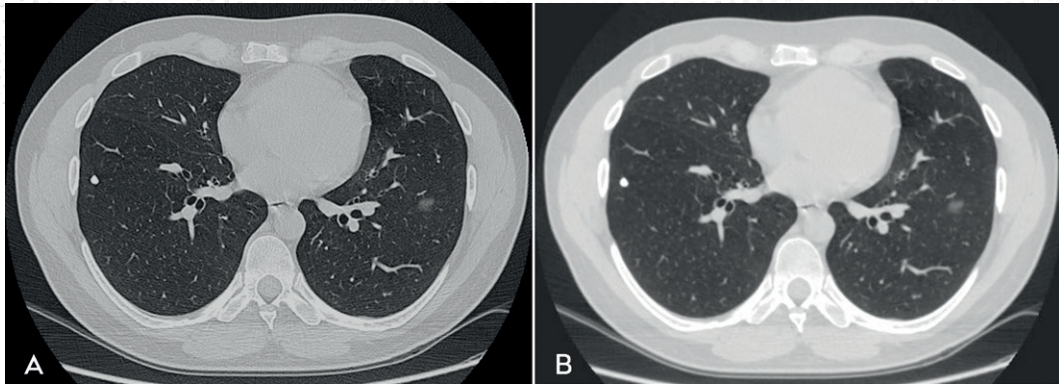


Figura 1. TC do tórax com janela para parênquima pulmonar. Em (A) com filtro "duro" de Kernel mis alto, a chamada TC de alta resolução. Em (B) com filtro padrão, ilustrando a diferença na resolução da imagem do parênquima. Há um nódulo cálcico no lobo inferior direito e uma pequena opacidade "em vidro fosco" no lobo inferior esquerdo.

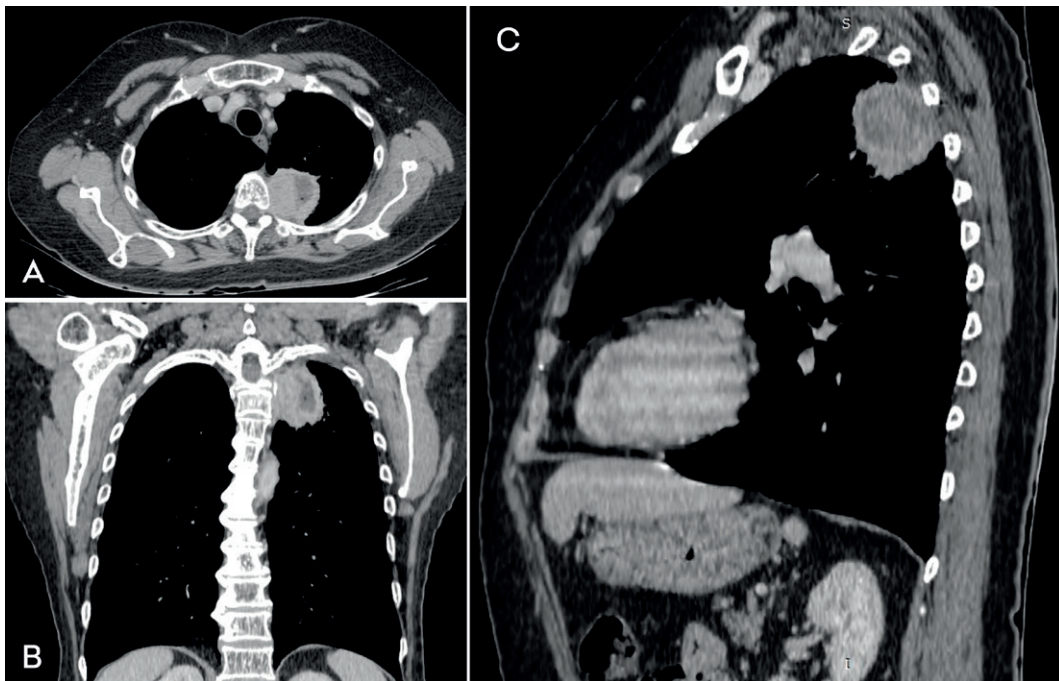


Figura 2. TC do tórax com janela para partes moles, após administração de meio de contraste, evidenciando tumor no ápice pulmonar esquerdo. As reformatações multiplanares (MPR) nos planos (A) axial, (B) coronal e (C) sagital permitem um melhor entendimento da localização e extensão da lesão.

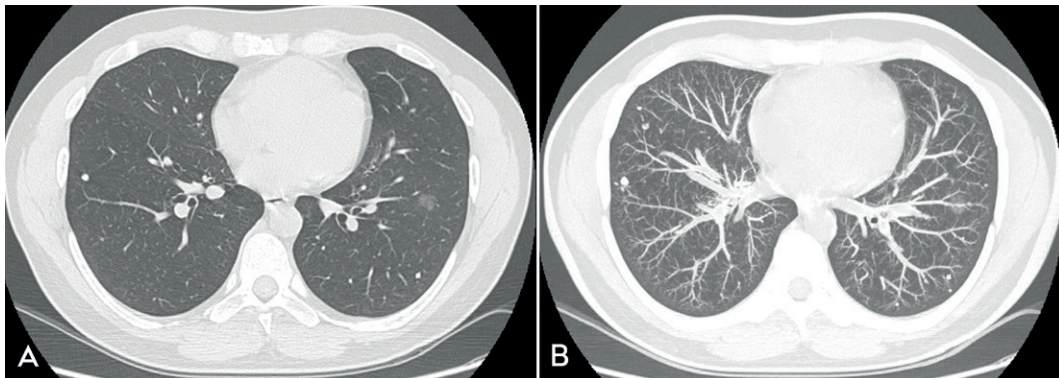


Figura 3. TC do tórax com janela para parênquima pulmonar, em (A) corte com espessura de 1 mm e em (B) a reconstrução MIP que permite mais fácil detecção e visualização de pequenos nódulos esparsos pelos pulmões.

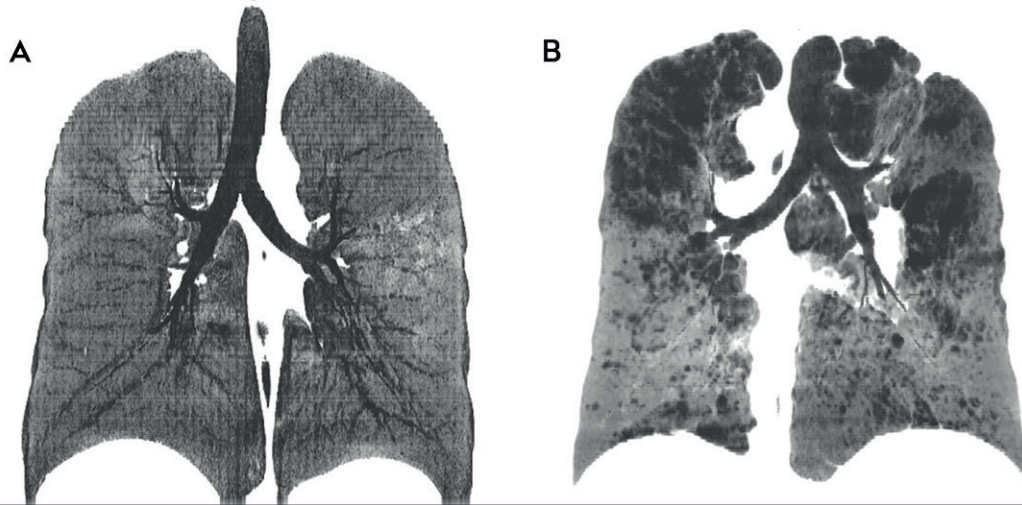


Figura 4. TC do tórax com reconstrução MinIP no plano coronal, de dois pacientes diferentes, em (A) com pulmões normais e em (B) com extenso enfisema pulmonar.

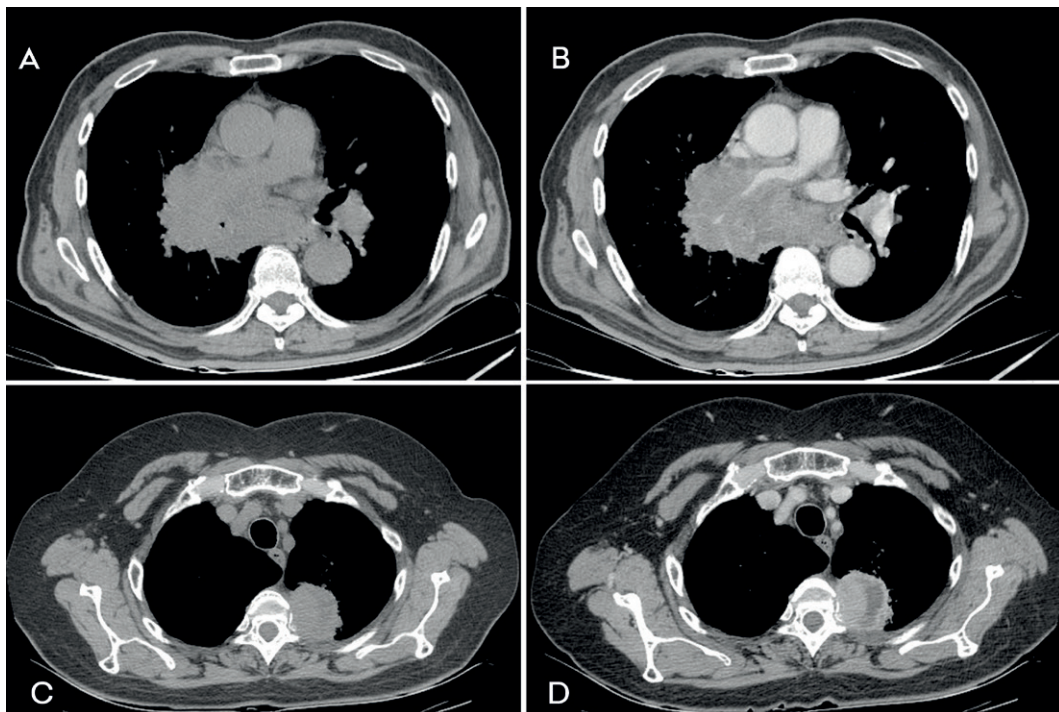


Figura 5. TCs do tórax de dois pacientes com câncer de pulmão, ilustrando utilidades do uso de meio de contraste endovenoso. Em (A) e (B) é possível ver a invasão da massa no mediastino e a compressão da artéria pulmonar direita que se encontra afilada. Em (C) e (D) observ-se que parte da massa não se impregna, denotando necrose, informação que pode ser útil também em caso de biópsias guiadas, quando se busca tecido viável.

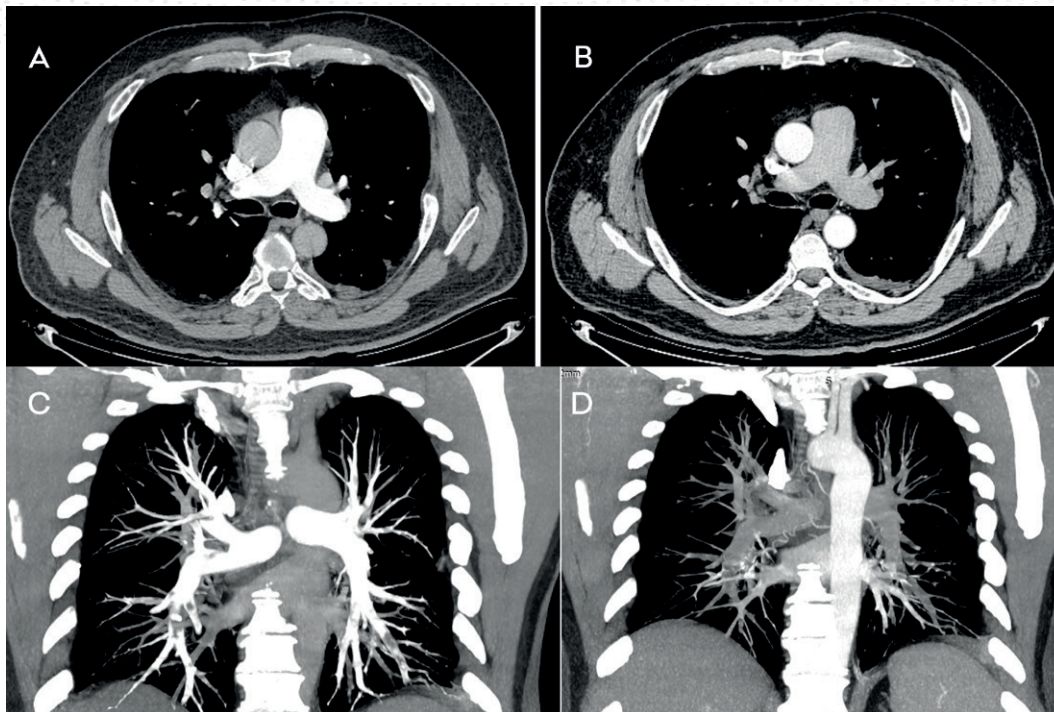


Figura 6. A importância do tempo da solicitação do exame adequado, para que se faça a aquisição das imagens no tempo correto. Em (A) e (C) observa-se uma angiotomografia computadorizada das artérias pulmonares, com as imagens adquiridas em um tempo mais curto. Em (B) e (D) nota-se uma angiotomografia computadorizada da artéria aorta, adquirida alguns segundos depois. Vale notar as falhas de enchimento em ramos das artérias pulmonares, configurando tromboembolismo pulmonar (TEP), visíveis no exame correto mas quase imperceptíveis segundos depois.

»»» REFERÊNCIAS

1. American College of Radiology (ACR), Society of Advanced Body Imaging (SABI), Society for Pediatric Radiology (SPR), Society of Thoracic Radiology (STR). ACR–SABI–SPR–STR Practice Parameter for the Performance of Thoracic Computed Tomography (CT). Revised 2023. Available at: <https://www.acr.org/>
2. Sabri YY, Ibrahim IMH, Gamal SMT, Assal HH. Multi-detector CT (MDCT) evaluation in interstitial lung disease (ILD): Comparison of MinIP and volumetric high resolution CT (HRCT) images. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2017;48:87–95.
3. Bhalla AS, Das A, Naranje P, Irodi A, Raj V, Goyal A. Imaging protocols for CT chest: A recommendation. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2019;29(3):236-246.
4. Bankier AA, MacMahon H, Goo JM, Rubin GD, Schaefer-Prokop CM, Naidich DP. Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2017;285(2):584-600. doi: 10.1148/radiol.2017162894.

Alysson Roncally Silva
Carvalho^{1,4}
Carolina Galhós de Aguiar²
Rafael Cardoso Pereira²
Sandro Coli¹
Bruno Hochhegger^{2,5}
Rosana Souza Rodrigues^{2,6}



Avaliação Quantitativa das Anormalidades do Parênquima Pulmonar em Imagens de Tomografia Computadorizada do Tórax

Quantitative Assessment of Lung Parenchyma Abnormalities from Chest Computed Tomography

RESUMO

A análise quantitativa de imagens de tomografia computadorizada (QCT) emergiu como uma ferramenta significativa na avaliação de doenças pulmonares, oferecendo vantagens comparáveis aos testes de função pulmonar tradicionais em diagnóstico, estadiamento e prognóstico. Seu benefício único reside na detecção de danos pulmonares antes que as mudanças sejam evidentes em testes de função pulmonar ou mesmo em sintomas clínicos. Além disso, a QCT auxilia na identificação de diferentes fenótipos de doenças, o que é crucial para o tratamento personalizado e a realização de estudos comparativos. Isso é especialmente valioso, pois minimiza a variabilidade subjetiva vista na análise qualitativa. Esta revisão aprofunda-se nos aspectos técnicos da análise de QCT, destacando como essa modalidade de imagem é instrumental no endereçamento de questões clínicas no manejo rotineiro de pacientes com diferentes condições pulmonares. Ela sublinha o papel da QCT em aprimorar o entendimento e tratamento dessas doenças, melhorando assim o cuidado com o paciente.

PALAVRAS-CHAVE

Tomografia Computadorizada de Tórax Quantitativa; Densitometria; Rede Neural Convolutacional; Análise de imagem baseada em textura; Rede neural artificial.

¹ D'Or Institute for Research and Education, Rio de Janeiro, Brazil

² Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

³ Laboratory of Respiration Physiology, Carlos Chagas Filho Institute of Biophysics, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

⁴ Laboratory of Pulmonary Engineering, Biomedical Engineering Program, Alberto Luiz Coimbra Institute of Post-Graduation and Research in Engineering, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

⁵ Department of Radiology, University of Florida, Gainesville, Florida, USA.

⁶ Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Alysson Roncally Silva Carvalho, MD, PhD. - D'Or Institute for Research and Education
Rua Diniz Cordeiro, 30 - Botafogo, Rio de Janeiro - RJ, 22281-100 - Rio de Janeiro, Brazil. Phone: +55 21 3883-6000
E-mail: roncally.carvalho@gmail.com

Funding: This research was supported by the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Grants Nos. 302702/2017-2 and 302839/2017-8) and the Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, Grants Nos. E26/211.867/2016, E-26/202.785/2017, E-26/203.001/2018)

>>> ABSTRACT

Quantitative computed tomography (QCT) has emerged as a significant tool in evaluating lung diseases, offering advantages comparable to traditional pulmonary function testing in diagnosis, staging, and prognosis. Its unique benefit lies in detecting lung damage before changes are evident in pulmonary function tests or even in clinical symptoms. Additionally, QCT aids in identifying different disease phenotypes, which is crucial for personalized treatment and conducting comparative studies. This is especially valuable as it minimizes the subjective variability seen in qualitative analysis. This review delves into the technical aspects of QCT analysis, highlighting how this imaging modality is instrumental in addressing clinical queries in the routine management of patients with several lung conditions. It underscores QCT's role in enhancing the understanding and treatment of these diseases, thereby improving patient care.

>>> KEY WORDS

Quantitative Chest Computed Tomography; Densitometry; Convolutional Neural Network; Texture-based Image Analysis; Artificial Neural Network.

>>> INTRODUÇÃO

Quantitative computed tomography (QCT) imaging offers a non-invasive method to directly visualize, characterize, and quantify lung structures, helping to understand the underlying mechanisms of pulmonary diseases¹⁻³. Specifically in lung parenchyma applications, it utilizes various quantitative techniques to assess abnormal and normal lung parenchyma attenuations. These include threshold-based and density-based measures, statistical analysis using histograms, and texture analysis³. Additionally, QCT can integrate these features with artificial intelligence for advanced lung parenchyma and airway segmentation⁴⁻⁶ and classification⁷⁻⁹, enhancing its diagnostic and analytical capabilities^{2,10}.

Deep learning models, notably convolutional neural networks (CNNs), have demonstrated superior accuracy in identifying and characterizing thoracic abnormalities that might occasionally escape the human gaze¹¹⁻¹³. By harnessing these models, radiologists might achieve quicker diagnoses, thus facilitating prompt therapeutic interventions¹⁴⁻¹⁷. Moreover, the application of AI in chest CT interpretation has shown potential in minimizing inter-reader discrepancies, a long-standing challenge in the field of radiology^{18,19}.

Emerging studies have underscored the transformative potential of AI in enhancing the sensitivity and specificity of disease detection on chest CT¹⁷. Furthermore, AI's capabilities extend beyond mere detection. It is now employed in risk stratification thereby streamlining patient management strategies^{16,20,21}.

Yet, while AI's role in chest CT imaging seems promising, it is crucial to approach its integration with caution^{15,22}. Reliability, transparency in algorithmic functioning, and its real-world validation remain paramount. This article delves into the technical aspects of QCT analysis, highlighting how this imaging modality is instrumental in addressing clinical queries in the routine management of patients with several lung conditions.

DENSITOMETRY AS A QCT METRIC OF LUNG DISEASES <<<

Chest CT-scan images are created using multidetector CT (MDCT) technology. In these images, each voxel (a 3D pixel) represents an average linear attenuation value of lung tissue. These values are measured in Hounsfield Units (HU), which range from -1000 HU (pure air) to +3095 HU on 12-bit CT scanners. Specific HU values are given for different substances: -1000 HU for air, 0 HU for pure water, 40 HU for blood, and +1000 HU or higher for cortical bone.

Analyzing the linear attenuation values in lung voxels is key for QCT assessments of lung tissues and other types. Various QCT metrics for obstructive lung diseases are available, such as the percentage of lung tissue with a density less than -950 HU on a total lung capacity (TLC) CT scan, indicating emphysema²³, and the percentage of lung tissue with a density less than -856 HU on a functional residual volume/residual volume (FRC/RV) CT scan, suggesting air trapping and possibly small airway disease^{24,25}.

At full inspiration MDCT, normal lung attenuation usually ranges from -950 to -700 HU²⁶, and the proportion of lung falling within this range is referred to as the Normal Lung Index (NLI)²⁷. Meanwhile, areas showing higher attenuation between -700 and +50 HU are linked to regions of fibrosis and/or alveolar infiltration^{28,29}.

In densitometry analysis, density curves representing the percentage of pixels in various lung attenuation categories (low, normal, high) are generated, and basic statistical measures like mean attenuation, skewness, and kurtosis help differentiate the curve shapes between index patients and healthy individuals (Figure 2).

It's important to emphasize that the reliability of these QCT thresholds and metrics is contingent upon the precision and accuracy of measurements taken for each individual or patient. QCT demands greater precision compared to the conventional qualitative lung imaging analysis, as the quantitative values can fluctuate based on lung volumes, CT scan settings, and the calibration of the CT scanner³⁰.

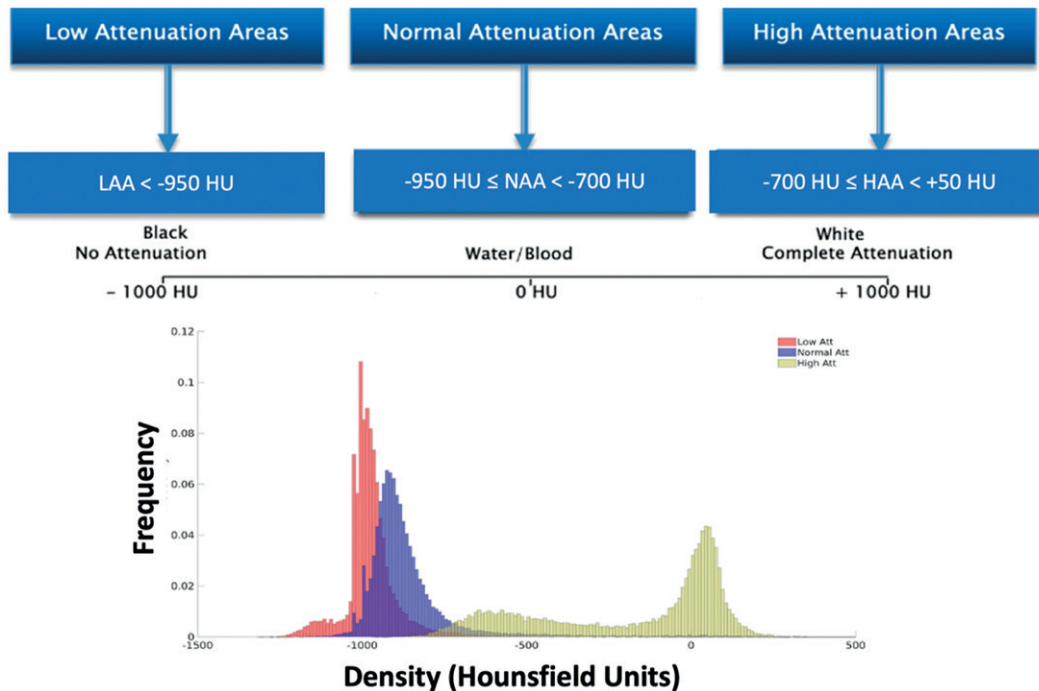


Figura 1. Categories of pulmonary parenchyma voxels based on X-ray attenuation levels using thresholds. These are: 1) Low Attenuation Areas (LAA < 950 HU), 2) Normal Attenuation Areas (- 950≤NAA<-700 HU), and 3) High Attenuation Areas (-700≤HAA<+50 HU). Hounsfield Units (HU) are used as a scale for X-ray attenuation, with -1000 HU indicating no attenuation (air, appearing black on CT) and +1000 HU indicating complete attenuation (bone cortex, appearing white on CT). Density histograms showing pixel percentages in these categories are created after a thoracic radiologist manually identifies each attenuation pattern. These categories often represent low attenuation areas like emphysema (Emph, red), normal lung parenchyma (Well, blue), and high attenuation areas, which are typically ground glass opacities (GGO, yellow), crazy paving and linear opacities (CP/LO, orange), and consolidations (Cons, gray).

A new CT image reconstruction technique, known as iterative reconstruction, has been developed to lower radiation exposure for subjects or patients. This method, introduced by various CT manufacturers, has gained wide acceptance in the qualitative conventional lung imaging field. While there were initial concerns about potential inaccuracies in CT number measurements due to these new techniques, some studies indicate these concerns, despite true, might not be clinically relevant^{30,31}. Since, low-dose CT screening for lung cancer is becoming part of clinical practice, it is important to recognize that most mean emphy-

sema indexes increased on the low-dose scans, but the mean difference at all thresholds was less than 3% as previously reported³².

Finally, another significant limitation of densitometry based QCT is its restricted capability in differentiating lung abnormalities that have similar CT attenuation values. This includes challenges in telling apart emphysema from airspace cystic lesions (Figure 3), as well as differentiating reticulated areas from ground-glass opacities and consolidation. This difficulty arises from the overlapping of attenuation categories, which is evident in the histogram shown in Figure 4.

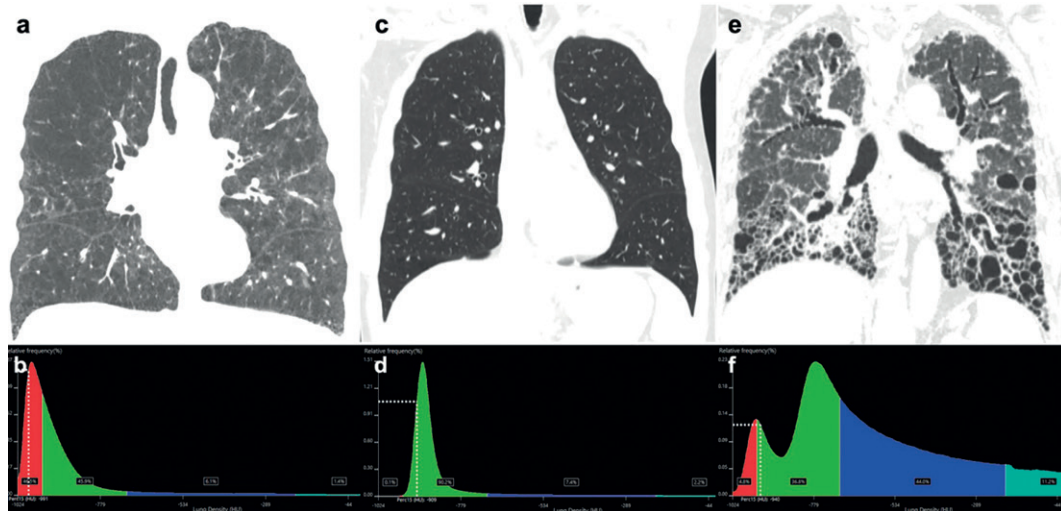


Figura 2. a, b A coronal CT scan with a lung window and lung density histogram for a COPD patient shows a median lung attenuation of -956 HU and an emphysema index (ranging from -1024 to -950 HU, indicated in red) of 46.5%. c, d In a coronal CT scan and lung density histogram of a healthy individual, the median lung attenuation is noted at -882 HU with a normal lung index of 90.2% (spanning -950 HU to -700 HU, depicted in green). This demonstrates a notable peak (kurtosis) and an asymmetrical curve, typically skewed to the right. e, f The coronal CT and lung density histogram evaluation of a severe idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patient reveals a markedly low median lung attenuation of -611 HU, diminished kurtosis (less pronounced peak), a skew towards more symmetric distribution around higher values, and a high-attenuation area percentage (ranging from -700 to +50 HU, shown in blue and light green) of 55,2%.

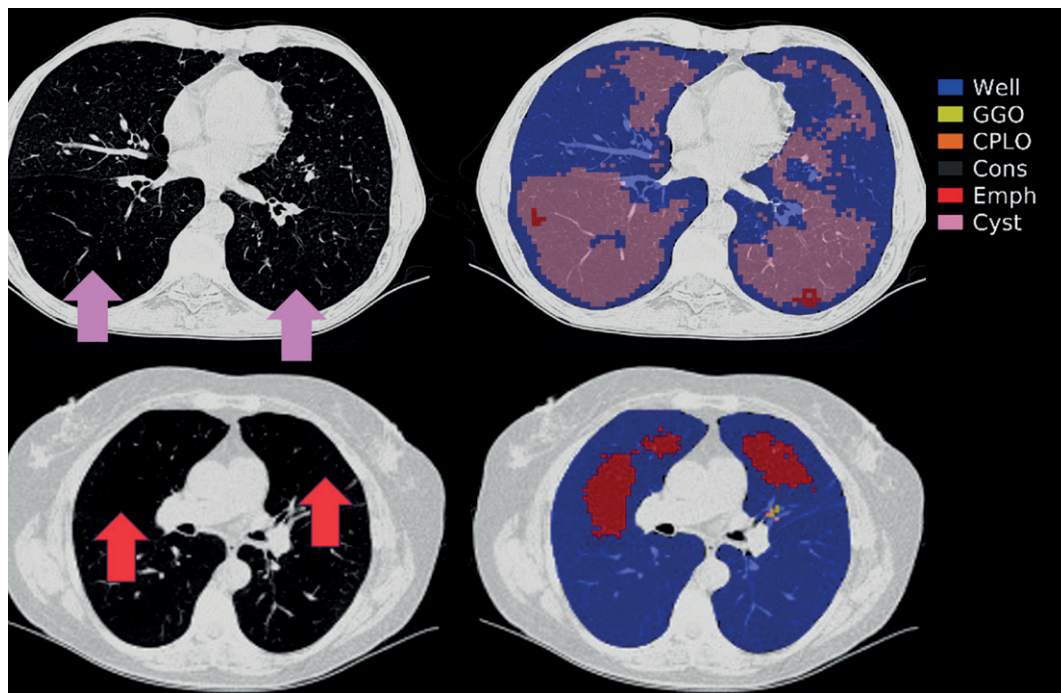


Figura 3. Axial CT scan image obtained in a 54-year-old woman shows multiple low-attenuation areas in a patient with a clinical diagnosis of lymphangioliomyomatosis (LAM) and in a 53-year-old man with pulmonary clinical diagnosis of emphysema (Emph). Pink arrows indicate air space cysts areas, defined appearing as rounded, low-density (dark) areas due to their air content. The walls of these cysts are thin, and usually predominate in the middle and lower lung thirds. Despite these cysts can vary in size they are typically surrounded by normal. Red arrows indicate a moderate centrilobular emphysema defined as many well-defined centrilobular lucencies, occupying more than 5% of any lung zone. In the right side, each respective image colored with each class identified. (Emph, red), normal lung parenchyma (Well, blue), and high attenuation areas, which are typically ground glass opacities (GGO, yellow), crazy paving and linear opacities (CP/LO, orange), and consolidations (Cons, gray)³³.

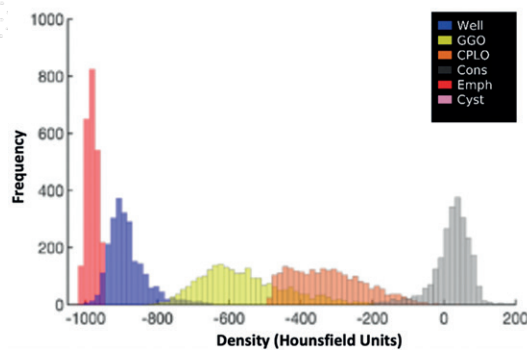


Figure 4. Density histograms showing pixel percentages in these categories are created after a thoracic radiologist manually identifies each attenuation pattern. These categories often represent low attenuation areas like emphysema (Emph, red), normal lung parenchyma (Well, blue), and high attenuation areas, which are typically ground glass opacities (GGO, yellow), crazy paving and linear opacities (CP/LO, orange), and consolidations (Cons, gray). Note the overlapping of each attenuation category.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE CONTRIBUTION TO QCT METRIC OF LUNG DISEASES

Artificial intelligence (AI), by leveraging advanced algorithms, especially Convolutional Neural Networks (CNNs), has demonstrated a remarkable prowess in detecting a plethora of chest abnormalities. CNN texture-based analysis employs second-order statistical methods to extract various morphological features derived from imaging. This approach includes techniques like gray-level co-occurrence matrix (GLCM) and run-length matrix (RLM), which consider the spatial interrelations of pixels or voxels within their local contextual framework^{34,35}.

These textural datasets frequently integrate with machine learning algorithms to facilitate segmentation and classification of CT pulmonary disease patterns. Two prominent algorithms include the Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating (CALIPER), devised at Mayo Clinic, which quantifies lung parenchyma into five distinct patterns using texture-based analysis, and the data-driven textural analysis (DTA) developed by the National Jewish Hospital group, adept in quantifying the degree of pulmonary fibrosis^{3,36}. In recent developments, certain software solutions have acquired registra-

tion from ANVISA, positioning them for potential application in clinical practice in Brazil, including core:line (South Korea) and HealthSCAN (Meditec, Brazil).

As a practical illustration, it can be observed that through texture analysis with CNN, differentiation between emphysematous areas and air space cysts is feasible, as well as the assessment of the regional distribution of these lesions (Figure 5).

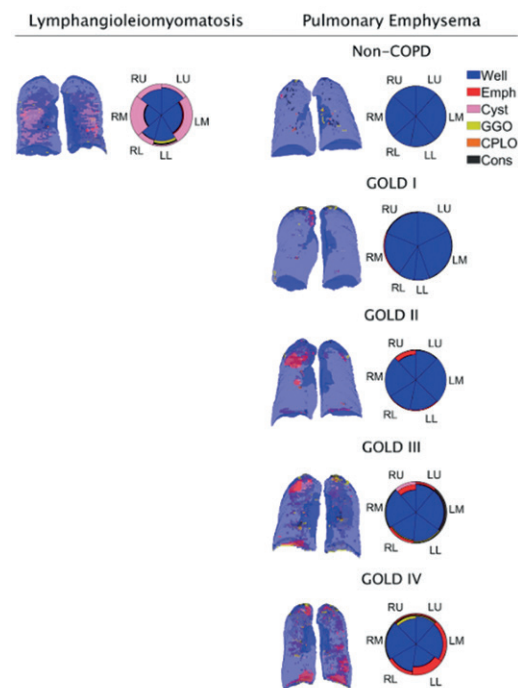


Figure 5. Summary glyphs derived from three-dimensional imaging data (left column) for a representative control case of lymphangioleiomyomatosis (LAM) and cases of pulmonary emphysema with non-chronic obstructive pulmonary disease (Non-COPD) and with mild, moderate, severe and very severe COPD based on GOLD Classification. RU, right upper lung; LU, left upper lung; RM, right middle lung; LM, left middle lung; RL, right lower lung, and LL, left lower lung. Emphysema (Emph, red), airspace cists (Cysts, pink), normal lung parenchyma (Well, blue), Ground-glass opacities (GGO, yellow), crazy-paving/reticular opacities (CP/LO, orange) and consolidation (Cons, gray). Images derived from HealthSCAN software (Meditec, Brazil).

Finally, it is important to highlight that QCT offers a distinct advantage over Pulmonary Function Tests (PFTs) in the context of diffuse lung disease. While PFTs are adept at identifying physiological impairments, QCT excels by furnishing information on morphological alterations in the lung parenchyma, coupled with their spatial arran-

gement. This is particularly beneficial in early-stage disease, where PFT may lack the sensitivity to discern initial aberrations³⁴. Consequently, QCT serves as a valuable adjunct to PFT in the assessment of patients with chronic lung disease.

In summary, AI QCT is being used for:

- **Automated Pattern Recognition:** Using CNNs and other deep learning models, AI can be trained to identify the subtle and often complex patterns of ILD and pulmonary emphysema HRCT. This includes recognizing ground-glass opacities, reticulations, honeycombing, and traction bronchiectasis with increased accuracy³⁷⁻⁴⁰.

- **Quantitative Analysis:** Beyond mere identification, AI models can quantify the extent of lung involvement, providing objective metrics like lung volume affected, percentage of fibrosis and/or pulmonary emphysema, and disease progression over time. This quantitative approach aids in monitoring disease progression and response to therapy^{16,28,41}.

- **Risk Stratification:** By analyzing the patterns and extent of disease, along with clinical data integration, AI can provide risk stratification, offering insights into potential disease progression rates and outcomes⁴²⁻⁴⁴.

- **Differential Diagnosis:** Given the diverse nature of ILD, distinguishing between its various subtypes is often challenging. AI models can aid in this differential diagnosis, recognizing patterns specific to conditions like idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), or sarcoidosis^{45,46}.

- **Treatment Response Monitoring:** By providing objective metrics, AI can monitor the response to treatment, allowing clinicians to adjust therapeutic strategies based on quantifiable data, such as reduction in fibrotic regions or improvement in ground-glass opacities^{47,48}.

- **Integration with Pulmonary Function Tests (PFTs):** AI-driven algorithms can correlate imaging findings with PFTs results, offering a comprehensive view of both the structural and functional aspects of lung compromise in chronic lung diseases⁴⁹.

- **Predictive Analytics:** Using vast datasets, AI models can predict potential disease progression, anticipate exacerbations, or even suggest the likely success of various therapeutic interventions based on individual patient profiles^{50,51}.

In summary, AI is significantly enhancing the capabilities of clinicians in the realm of chronic lung diseases, not only by providing accurate and objective assessments but also by offering predictive insights that can guide management strategies. Recent studies also suggest the growing importance of QCT biomarkers in evaluating acute and chronic pulmonary diseases, providing insights into disease extent, changes in response to treatments, and prognostication for patients.

While these advancements are transformative, the clinical implementation of AI tools mandates rigorous validation, ensuring they maintain high sensitivity and specificity while minimizing false positives. As AI continues to weave its way into radiology, the fusion of machine intelligence and human expertise promises a new era of precision, efficiency, and patient-centric care.

CONCLUSIONS <<<

While these advancements are transformative, the clinical implementation of AI tools mandates rigorous validation, ensuring they maintain high sensitivity and specificity while minimizing false positives. As AI continues to weave its way into radiology, the fusion of machine intelligence and human expertise promises a new era of precision, efficiency, and patient-centric care.

>>> REFERÊNCIAS

1. Amaza IP, O'Shea AM, Fortis S, Comellas AP. Discordant Quantitative and Visual CT Assessments in the Diagnosis of Emphysema. *Int J Chronic Obstr* 2021; Volume 16: 1231–42.
2. Ariani A, Silva M, Bravi E, et al. Operator-independent quantitative chest computed tomography versus standard assessment of interstitial lung disease related to systemic sclerosis: A multi-centric study. *Modern Rheumatology* 2015; 25: 724–30.
3. Bartholmai BJ, Raghunath S, Karwoski RA, et al. Quantitative computed tomography imaging of interstitial lung diseases. *Journal of Thoracic Imaging* 2013; 28: 298–307.
4. Hofmanninger J, Prayer F, Pan J, Röhrich S, Prosch H, Langs G. Automatic lung segmentation in routine imaging is primarily a data diversity problem, not a methodology problem. *European Radiology Exp* 2020; 4: 50.
5. Wasserthal J, Breit H-C, Meyer MT, et al. TotalSegmentator: Robust Segmentation of 104 Anatomic Structures in CT Images. *Radiol: Artif Intell* 2023; 5: e230024.
6. Camilo GB, Carvalho ARS, Guimarães ARM, et al. Computed tomography airway lumen volumetry in patients with acromegaly: Association with growth hormone levels and lung function. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2017; 226: 141–9.
7. Carvalho ARS, Guimarães A, Werberich GM, et al. COVID-19 Chest Computed Tomography to Stratify Severity and Disease Extension by Artificial Neural Network Computer-Aided Diagnosis. *Frontiers Medicine* 2020; 7: 577609.
8. Carvalho ARS, Guimarães A, Garcia T de SO, et al. Estimating COVID-19 Pneumonia Extent and Severity From Chest Computed Tomography. *Front Physiol* 2021; 12: 617657.
9. Gomes P, Bastos HN e, Carvalho A, et al. Pulmonary Emphysema Regional Distribution and Extent Assessed by Chest Computed Tomography Is Associated With Pulmonary Function Impairment in Patients With COPD. *Frontiers Medicine* 2021; 8: 705184.
10. Ariani A, Silva M, Seletti V, et al. Quantitative chest computed tomography is associated with two prediction models of mortality in interstitial lung disease related to systemic sclerosis. *Rheumatology* 2017; 56: 922–7.
11. Huang S, Lee F, Miao R, Si Q, Lu C, Chen Q. A deep convolutional neural network architecture for interstitial lung disease pattern classification. *Medical & biological engineering & computing* 2020; 58: 725–37.
12. Bermejo-Peláez D, Ash SY, Washko GR, Estépar RSJ, Ledesma-Carbayo MJ. Classification of Interstitial Lung Abnormality Patterns with an Ensemble of Deep Convolutional Neural Networks. *Sci Rep-uk* 2020; 10: 338.
13. Bermejo-Peláez D, Estépar RSJ, Ledesma-Carbayo MJ. Emphysema Classification Using a Multi-View Convolutional Network. *2018 Ieee 15th Int Symposium Biomed Imaging Isbi 2018* 2018; : 519–22.
14. Arbabshirani MR, Fornwalt BK, Mongelluzzo GJ, et al. Advanced machine learning in action: identification of intracranial hemorrhage on computed tomography scans of the head with clinical workflow integration. *Npj Digital Medicine* 2018; 1: 9.
15. Richardson ML, Adams SJ, Agarwal A, et al. Review of Artificial Intelligence Training Tools and Courses for Radiologists. *Acad Radiol* 2021. DOI:10.1016/j.acra.2020.12.026.
16. Castillo-Saldana D, Hague CJ, Coxson HO, Ryerson CJ. Using Quantitative Computed Tomographic Imaging to Understand Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Fibrotic Interstitial Lung Disease. *J Thorac Imag* 2020; 35: 246–54.
17. Rajpurkar P, Lungren MP. The Current and Future State of AI Interpretation of Medical Images. *N Engl J Med* 2023; 388: 1981–90.
18. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver Variability in the CT Assessment of Honeycombing in the Lungs. *Radiology* 2013; 266: 936–44.

19. Bankier AA, Maertelaer VD, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary Emphysema: Subjective Visual Grading versus Objective Quantification with Macroscopic Morphometry and Thin-Section CT Densitometry. *Radiology* 1999; 211: 851–8.
20. Obuchowski NA, Reeves AP, Huang EP, et al. Quantitative imaging biomarkers: A review of statistical methods for computer algorithm comparisons. *Stat Methods Méd Res* 2015; 24: 68–106.
21. Kay FU, Oz OK, Abbara S, Jr EJMB, Agarwal PP, Rajiah P. Translation of Quantitative Imaging Biomarkers into Clinical Chest CT. *RadioGraphics* 2019; 39: 957–76.
22. Mongan J, Moy L, Jr CEK. Checklist for Artificial Intelligence in Medical Imaging (CLAIM): A Guide for Authors and Reviewers. *Radiology Artif Intell* 2020; 2: e200029.
23. Wang Z, Gu S, Leader JK, et al. Optimal threshold in CT quantification of emphysema. *European radiology* 2013; 23: 975–84.
24. Busacker A, Newell JD, Keefe T, et al. A Multivariate Analysis of Risk Factors for the Air-Trapping Asthmatic Phenotype as Measured by Quantitative CT Analysis. *Chest* 2009; 135: 48–56.
25. Jain N, Covar RA, Gleason MC, Newell JD, Gelfand EW, Spahn JD. Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 211–8.
26. Cheng T, Li Y, Pang S, et al. Normal lung attenuation distribution and lung volume on computed tomography in a Chinese population. *Int J Chronic Obstr* 2019; 14: 1657–68.
27. Barros MC, Hochegger B, Altmayer S, et al. The Normal Lung Index From Quantitative Computed Tomography for the Evaluation of Obstructive and Restrictive Lung Disease. *J Thorac Imag* 2022; 37: 246–52.
28. Shin KE, Chung MJ, Jung MP, Choe BK, Lee KS. Quantitative computed tomographic indexes in diffuse interstitial lung disease: correlation with physiologic tests and computed tomography visual scores. *Journal of computer assisted tomography* 2011; 35: 266–71.
29. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 164: 1701–11.
30. Newell JD, Sieren J, Hoffman EA. Development of Quantitative Computed Tomography Lung Protocols. *J Thorac Imaging* 2013; 28: 266–71.
31. Mets OM, Willeminck MJ, Kort FPL de, et al. The effect of iterative reconstruction on computed tomography assessment of emphysema, air trapping and airway dimensions. *Eur Radiol* 2012; 22: 2103–9.
32. Gierada DS, Pilgram TK, Whiting BR, et al. Comparison of Standard- and Low-Radiation-Dose CT for Quantification of Emphysema. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 42–7.
33. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2015; 277: 192–205.
34. Chen A, Karwoski RA, Gierada DS, Bartholmai BJ, Koo CW. Quantitative CT Analysis of Diffuse Lung Disease. *Radiographics* 2020; 40: 28–43.
35. Matsuoka S, Yamashiro T, Washko GR, Kurihara Y, Nakajima Y, Hatabu H. Quantitative CT Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Radiographics* 2010; 30: 55–66.
36. Maldonado F, Moua T, Rajagopalan S, et al. Automated quantification of radiological patterns predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 2014; 43: 204–12.
37. Kauczor HU, Heitmann K, Heussel CP, Marwede D, Uthmann T, Thelen M. Automatic detection and quantification of ground-glass opacities on high-resolution CT using multiple neural networks: comparison with a density mask. *AJR American journal of roentgenology* 2000; 175: 1329–34.
38. Kim KG, Goo JM, Kim JH, et al. Computer-aided Diagnosis of Localized Ground-Glass Opacity in the Lung at CT: Initial Experience. *Radiology* 2005; 237: 657–61.
39. Infante M, Lutman RF, Imparato S, et al. Differential diagnosis and management of focal ground-glass opacities. *European Respiratory Journal* 2009; 33: 821–7.

40. Xie C, Ng M-Y, Ding J, et al. Discrimination of pulmonary ground-glass opacity changes in COVID 19 and non-COVID-19 patients using CT radiomics analysis. *European J Radiology Open* 2020; 7: 100271.
41. Occhipinti M, Bosello S, Sisti LG, et al. Quantitative and semi-quantitative computed tomography analysis of interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: A longitudinal evaluation of pulmonary parenchyma and vessels. *PLoS ONE* 2019; 14: e0213444.
42. Estépar RSJ, Kinney GL, Black-Shinn JL, et al. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 188: 231–9.
43. Durawa A, Dziadziuszko K, Jelitto-Górska M, Szurowska E. Emphysema – The review of radiological presentation and its clinical impact in the LDCT screening era. *Clin Imag* 2020; 64: 85–91.
44. Takei R, Arita M, Kumagai S, et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respirology* 2018; 23: 385–91.
45. Christe A, Peters AA, Drakopoulos D, et al. Computer-Aided Diagnosis of Pulmonary Fibrosis Using Deep Learning and CT Images. *Investigative radiology* 2019; 54: 627–32.
46. Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Medicine* 2018; 6: 837–45.
47. Tanabe N, Muro S, Tanaka S, et al. Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2012; 13: 31.
48. Ambardar SR, Hightower SL, Huprikar NA, Chung KK, Singhal A, Collen JF. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic. *J Clin Medicine* 2021; 10: 2452.
49. Park H, Yun J, Lee SM, et al. Deep Learning–based Approach to Predict Pulmonary Function at Chest CT. *Radiology* 2023; 307: e221488.
50. Best AC, Meng J, Lynch AM, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Physiologic Tests, Quantitative CT Indexes, and CT Visual Scores as Predictors of Mortality. *Radiology* 2008; 246: 935–40.
51. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT Scan Findings of Emphysema Predict Mortality in COPD. *Chest* 2010; 138: 635–40.

Luiz Felipe de Souza Nobre¹Edson 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.

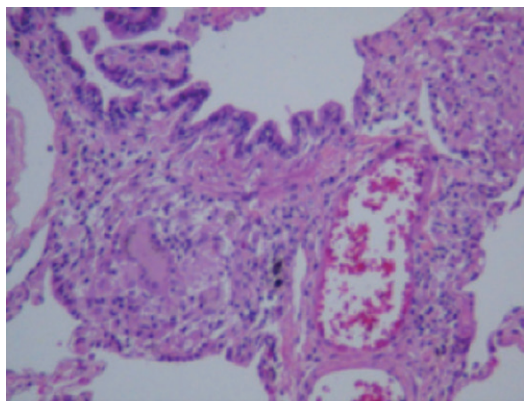
A incidência e a prevalência da PH variam de acordo com o clima, as condições geográficas e as estações do ano, sendo que a doença é mais comum em regiões de inverno rigoroso e locais onde as chuvas são intensas. Estudos diversos disponíveis em diferentes países estimaram uma incidência entre 0,3 e 0,9 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%).

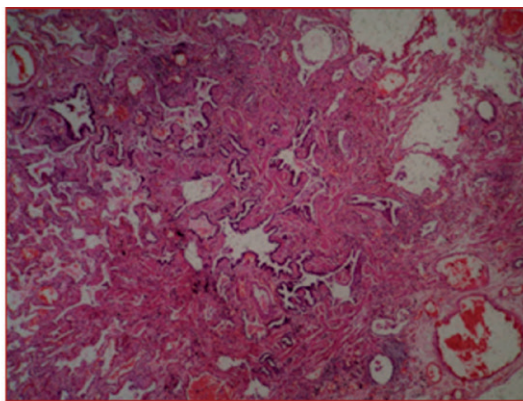
Embora sintomas e achados físicos sejam muitas vezes inespecíficos, a suspeita de PH pode ser reforçada por uma história que demonstre o desenvolvimento ou piora dos sintomas associados à exposição respiratória aos antígenos, e melhora com o afastamento do ambiente comprometido¹⁻⁴. Entretanto, a identificação 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.

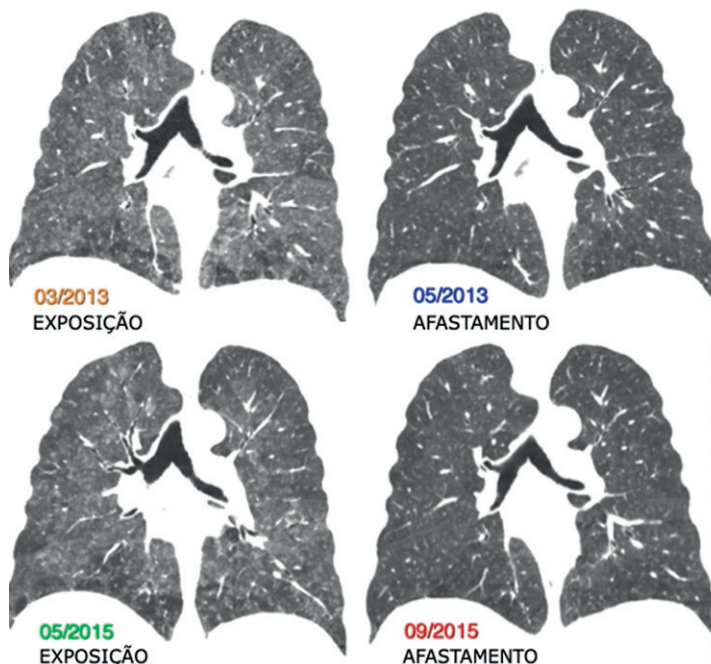


Figura 2. Achados da TC na PH não-fibrótica: atenuação em mosaico e nódulos centrolobulares em vidro fosco difusos, com importante acentuação das lesões durante os períodos de exposição respiratória.

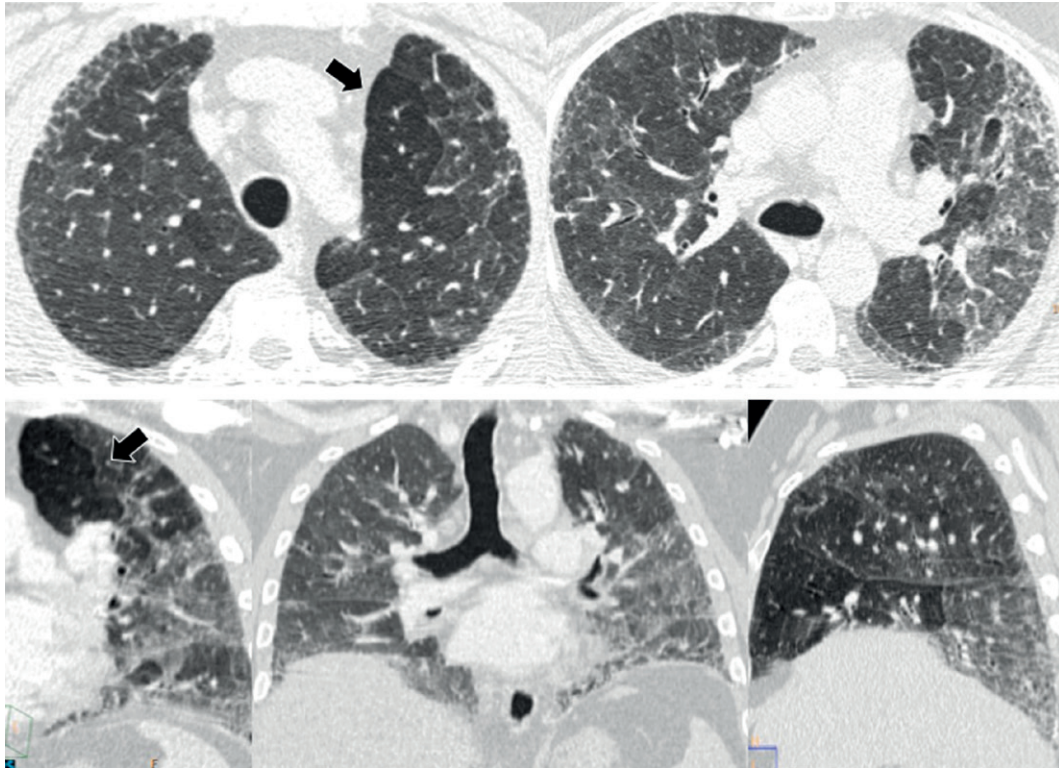


Figura 3. Achados da TC na PH não-fibrótica: atenuação em mosaico difusa; opacidades em vidro fosco, sinais de aprisionamento aéreo, com hiperinflação isolada ou de conjuntos de lóbulos pulmonares secundários (setas) e associação destes achados, formando o sinal das três densidades.

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 Vias aéreas: . nods. centrolobulares vidro fosco . aprisionamento aéreo	Parênquima: . vidro fosco uniforme . consolidação . cistos	

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.

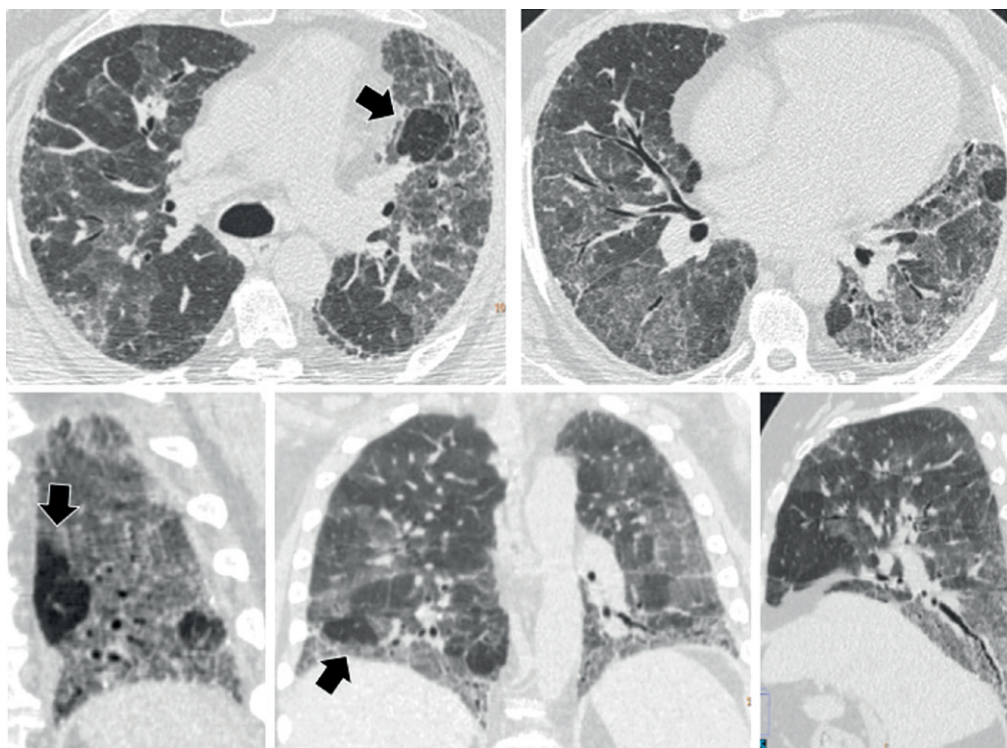


Figura 4. Achados da TC na PH fibrótica: atenuação em mosaico difusa, opacidades em vidro fosco, reticulações finas/intralobulares com bronquiectasias/bronquiolectasias de tração, envolvimento tanto da medular quanto da cortical pulmonar, sem gradiente ápico-basal (sem predomínio em lobos inferiores).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

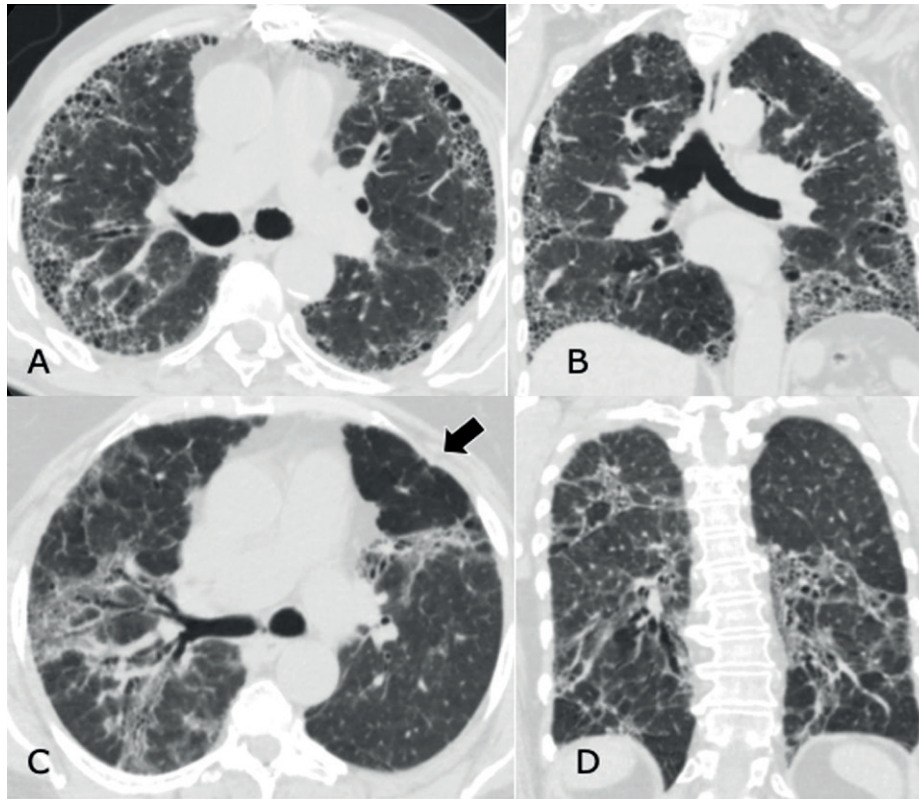


Figura 5. Achados de fibrose difusa na TC, no diagnóstico diferencial entre padrão PIU e PH: A e B - Padrão PIU: reticulações grosseiras e faveolamento pulmonar predominando nas regiões subpleurais, com maior comprometimento nos lobos inferiores (gradiente ápico-basal) C e D - Padrão PH fibrótica: reticulações 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, Tzouveleki 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.

Rosana Souza Rodrigues¹
Miriam Menna Barreto²



Diagnóstico por Imagem das Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes

Imaging Diagnosis of Diseases Fibrosing Interstitial Lungs

>>> RESUMO

Doenças pulmonares intersticiais (DPI) fibrosantes constituem um grupo heterogêneo de patologias pulmonares caracterizadas por inflamação e fibrose no interstício pulmonar. A tomografia computadorizada (TC) tem papel fundamental no diagnóstico das DPI fibrosantes, auxiliando na definição da necessidade de biópsia pulmonar, bem como na caracterização de progressão de doença. O diagnóstico diferencial dessas condições requer uma abordagem multidisciplinar que incorpore dados clínicos, laboratoriais, de imagem e histopatológicos.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Doenças pulmonares intersticiais fibrosantes, doenças pulmonares intersticiais, tomografia computadorizada.

>>> ABSTRACT

Fibrosing interstitial lung diseases (ILD) constitute a heterogeneous group of lung pathologies characterized by inflammation and fibrosis in the lung interstitium. Computed tomography (CT) has a role fundamental in the diagnosis of fibrosing ILD, helping to define the need for lung biopsy, as well as as well as characterizing disease progression. The differential diagnosis of these conditions requires a multidisciplinary approach that incorporates clinical, laboratory, imaging and histopathological data.

>>> KEY WORDS

Fibrosing interstitial lung diseases, interstitial lung diseases, Computed tomography.

¹ Médica Radiologista do hospital universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e da Rede D'Or - Professora do programa de pós graduação em Radiologia da Faculdade de Medicina da UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil - Pesquisadora do Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa

² Médica Radiologista do HUCFF-UFRJ - Doutorado e Mestrado em Radiologia pela UFRJ - Professora do Curso de Pós-Graduação em Radiologia da UFRJ

Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255. Cidade Universitária- Ilha do Fundão. Rio de Janeiro, RJ. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Subsolo-Radiologia
Email: Rosana.souzarodrigues@gmail.com

>>> INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) englobam um grupo heterogêneo de pneumopatias que podem ser idiopáticas ou de etiologia multifatorial, com desfechos clínicos variados. As DPI possuem em comum a inflamação do interstício pulmonar, com ou sem fibrose, com consequente redução da função pulmonar e prejuízo da qualidade de vida^{1,2,3}. As DPI fibrosantes são caracterizadas por alterações histopatológicas compatíveis com fibrose e na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) pela presença de padrão reticular associado a bronquiectasias de tração, com ou sem faveolamento. A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é considerada o protótipo das DPI fibrosantes, com rápida evolução e mau prognóstico, sendo de causa não identificável^{3,4}. Além da FPI, outras DPI com etiologia conhecida podem evoluir para um padrão fibrótico, sendo as mais comuns as associadas a doenças do tecido conjuntivo como a artrite reumatoide (AR) e a esclerose sistêmica (ES). Adicionalmente, sarcoidose crônica, pneumonite de hipersensibilidade fibrosante (PHf) e pneumonia intersticial não específica (PINE) também são consideradas DPI fibrosantes³. Independentemente da etiologia da injúria pulmonar, as DIP que evoluem para fibrose possuem aspectos em comum relacionados ao mecanismo patogênico, resultando em perda irreversível da integridade do parênquima pulmonar, destruição da arquitetura e perda de função³.

O diagnóstico diferencial das DPI fibrosantes requer uma abordagem multidisciplinar incorporando aspectos clínicos, laboratoriais, histopatológicos e de imagem. A TCAR é a principal ferramenta de imagem para o diagnóstico e acompanhamento da evolução e progressão das DPI fibrosantes, além de útil para definir a necessidade de estudo histopatológico por biópsia.

Recentemente, o termo “fibrose pulmonar progressiva” (FPP) tem sido aplicado às DPI (exceto à FPI) que preenchem critérios radiológicos, clínicos e funcionais de progressão, apesar do tratamento adequado^{4,5,6}. Nestes últimos anos o uso de novas terapias com drogas antifibróticas vem demonstrando benefícios tanto na FPI

quanto em outras DPI fibrosantes e, portanto, o diagnóstico correto de progressão é fundamental para definição de conduta^{1,6}.

A seguir abordaremos as características de imagem das principais DPI fibrosantes.

1- FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA <<<

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma pneumonia intersticial crônica fibrosante, rapidamente progressiva e de causa desconhecida. Ocorre principalmente em adultos (> 60 anos), mais comumente em homens tabagistas ou ex tabagistas, com quadro clínico de dispneia, tosse seca e piora progressiva da função pulmonar. A mortalidade é alta, com sobrevida de cerca de 3-4 anos após o diagnóstico^{1,3,7}. A FPI é caracterizada pelo padrão radiológico e histopatológico de pneumonia intersticial usual (PIU) e após excluídas outras causas de DPI fibrosante. A avaliação clínica e multidisciplinar é fundamental para descartar causas alternativas, como pneumonite de hipersensibilidade fibrosante (PHf) ou doenças do colágeno, como a artrite reumatoide (AR). Fatores de risco para FPI incluem tabagismo, doença do refluxo gastroesofágico, apneia do sono e histórico familiar. Estudos recentes vêm avaliando a possibilidade de marcadores genéticos e moleculares auxiliarem no diagnóstico da FPI⁷. Provas de função respiratória contribuem para o diagnóstico e o seguimento da doença e a TCAR tem papel central na suspeita diagnóstica e possui o potencial de definir os casos em que a biópsia pulmonar é necessária².

Aspectos tomográficos da FPI

Os critérios que definem o padrão de PIU na TCAR foram descritos pelo comitê multidisciplinar e internacional das sociedades ATS\ESR\JRS\ALAT e publicado em 2022. Foram definidas quatro categorias para o diagnóstico de FPI: padrão típico para PIU, provável PIU, indeterminado para PIU e diagnóstico alternativo (tabela 1)¹.

Padrão típico para PIU: caracteriza-se pela presença de faveolamento com ou sem bronquiectasias e bronquiolectasias de tração e reticulação irregular, geralmente associada a opacidades em

vidro fosco, com distribuição predominantemente subpleural e nas bases pulmonares (figura 1). As alterações podem ser heterogêneas e assimétricas, com áreas de parênquima normal de permeio (heterogeneidade temporal).

Padrão provável para PIU: as mesmas características do padrão típico para PIU, no entanto, neste padrão não se identificam áreas de faveolamento (figura 2).

Padrão indeterminado para PIU: neste padrão identificam-se sinais de fibrose de distribuição difu-

sa, sem predomínio subpleural, sem características específicas para nenhuma etiologia (figura 3).

Achados na TCAR sugestivos de diagnósticos alternativos: neste grupo há sinais tomográficos que sugerem outros diagnósticos, como PINE, sarcoidose ou PHf (descritos abaixo). Achados parenquimatosos de cistos, atenuação em mosaico, predomínio de vidro fosco, nódulos e consolidações também devem levar o radiologista a considerar um diagnóstico alternativo à FPI.

Tabela 1. Padrões da fibrose pulmonar idiopática (FPI) na TCAR

	PIU típica	PIU Provável	PIU Indeterminada	Diagnóstico Alternativo
Distribuição	Predomínio basal e subpleural. Pode ser difuso. Geralmente assimétrica e heterogênea	Predomínio basal e subpleural. Frequentemente heterogênea	Difusa ou variável. Sem predomínio subpleural	Predomínio superior. Poupa regiões subpleurais. Extensa atenuação em mosaico. Peribroncovascular; perilinfática. Frequentemente heterogênea
Aspectos tomográficos	Faveolamento com ou sem bronquiectasias de tração. Reticulação com discretas OVF. Pode haver ossificação pulmonar	Padrão reticular com bronquiectasias de tração. Pode haver OVF leve. Não há região subpleural poupada	Sinais de fibrose pulmonar que não sugerem diagnóstico específico	Padrão cístico. Atenuação em mosaico ou em três densidades. Predomínio de OVF. Micronódulos centrolobulares. Nódulos. Consolidações. Placas pleurais. Esôfago dilatado

Baseado em Raghu et al (1). **PIU:** pneumonia intersticial usual; **OVF:** opacidades em vidro fosco.

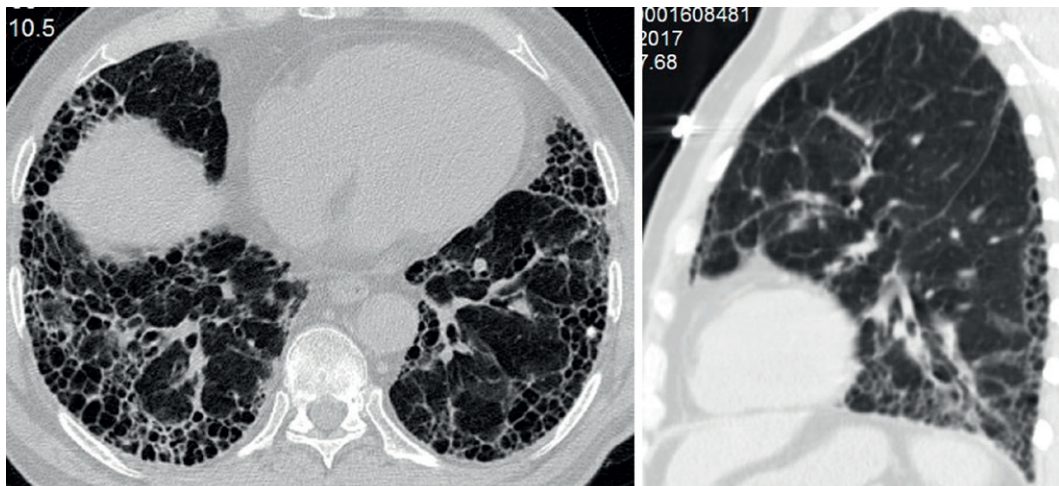


Figura 1. Padrão PIU típico. Homem, 84 anos. TC nos planos (A) axial e (B) sagital demonstram opacidades reticulares e áreas de faveolamento com predomínio nas regiões subpleurais dos lobos inferiores.

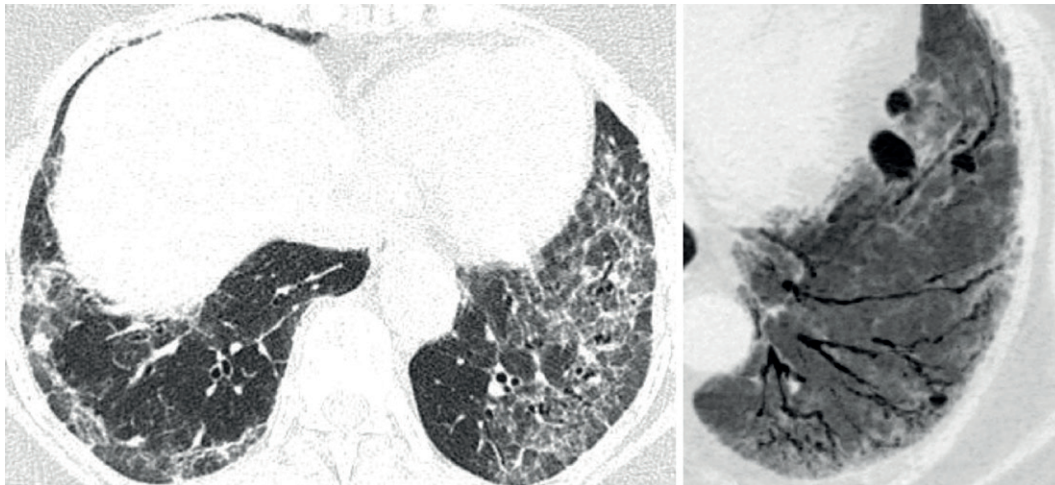


Figura 2. Padrão provável PIU. TC no plano axial (A) demonstra reticulação irregular, opacidades em vidro fosco e bronquiectasias de tração, com predomínio nas regiões subpleurais dos lobos inferiores, porém com ausência de faveolamento. (B) Reconstrução MinIP destaca bronquiectasias e bronchiolectasias de tração.

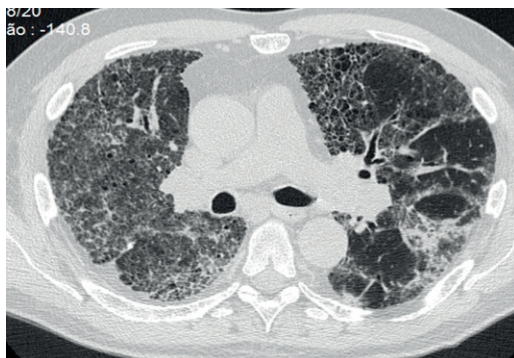


Figura 3. Padrão indeterminado para PIU. TC plano axial demonstra alterações intersticiais caracterizadas por reticulação irregular e opacidades em vidro fosco sem predomínio de distribuição. Bronquiectasias de tração e distorção arquitetural são observadas no pulmão esquerdo.

O achado de padrão típico de PIU na TCAR pode ser considerado como diagnóstico de FPI, após excluídas outras causas de DPI fibrosantes, não havendo indicação de confirmação por biópsia. Nos casos de padrão provável PIU é necessária a avaliação multidisciplinar e a biópsia pode ser dispensada quando o contexto é apropriado. Atualmente, a criobiópsia transbrônquica é capaz de obter amostras do tecido pulmonar maiores que a biópsia transbrônquica convencional, porém ainda é considerada menos efetiva que a biópsia cirúrgica¹. As características tomográficas da PIU se correlacionam com características histológicas.

Correlação patológica-radiológica da PIU

O critério histopatológico que caracteriza PIU é definido por áreas focais de fibrose, injúria epitelial, focos de fibroblastos, distorção arquitetural (fibrose destrutiva com faveolamento), predomínio nas regiões subpleural e paraseptal e ausência de outros achados que levem à suspeição de diagnósticos alternativos².

Estudos de correlação patológica-radiológica demonstraram que bronchiolectasias de tração e cistos de faveolamento possuem estreita relação. O faveolamento corresponde a cistos bronquiolares que se formam após o colapso do septo alveolar fibrótico e da dilatação de vias aéreas terminais¹. Embora o padrão PIU histopatológico seja característico da FPI, seus aspectos também podem também ser encontrados em outras DPI fibrosantes como a PH fibrótica, doença do tecido conectivo e DPI relacionadas a exposição de agentes nocivos.

2- PNEUMONIA INTERSTICIAL NÃO ESPECÍFICA

A pneumonia intersticial não específica (PINE) é caracterizada histologicamente por alterações inflamatórias com ou sem fibrose e pode ser classificada como do tipo celular (melhor prognóstico), fibrótico ou misto. A PINE apresenta como característica a homoge-

neidade temporal das alterações pulmonares ao contrário da PIU^{3,8}.

Embora a PINE possa ser idiopática, é mais frequentemente associada a doenças autoimunes, sobretudo a esclerodermia, podendo também estar relacionada a outras condições como a PHf e reação a drogas. A PINE idiopática é um diagnóstico de exclusão responsável por cerca de 25% das pneumopatias intersticiais. É mais frequente no sexo feminino entre

40-50 anos e o prognóstico é melhor que o da FPI⁸.

A PINE fibrótica na TCAR é caracterizada por reticulação irregular, opacidades em vidro fosco e bronquiectasias de tração de distribuição periférica, basal, simétrica. Pode haver consolidação e perda de volume nos lobos inferiores. Geralmente não são caracterizados cistos de faveolamento. Em cerca de 30 a 60% dos casos as alterações poupam as regiões subpleurais (figura 4)^{1,8}.

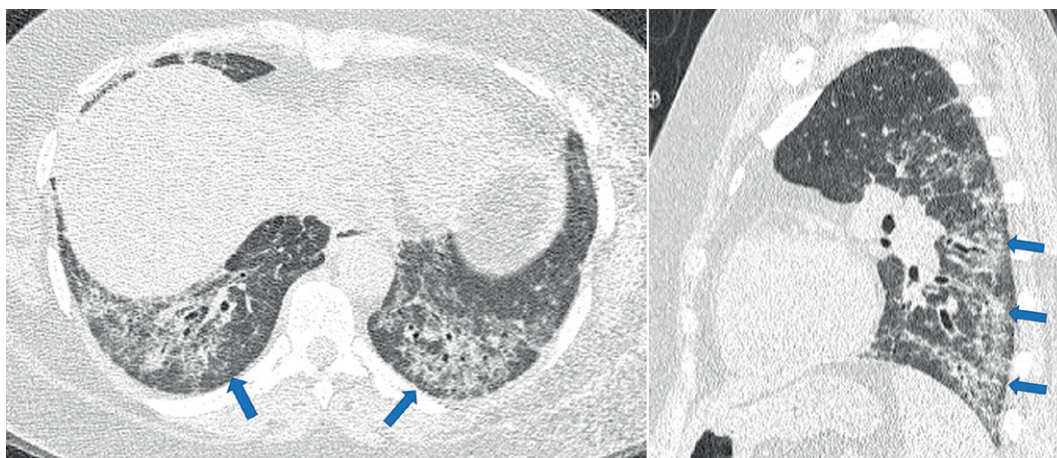


Figura 4. Paciente feminina 46 anos portadora de pneumonia intersticial com aspectos autoimunes. TC no plano axial e reconstrução sagital (A e B) demonstram reticulação irregular, opacidades em vidro fosco e bronquiectasias de tração, associados a extensas opacidades em vidro fosco, com predomínio na periferia dos terços inferiores dos pulmões, porém poupando as regiões subpleurais (setas). PINE associada à doença de base.

»» 3-ARTRITE REUMATOIDE

Artrite reumatoide (AR) caracteriza-se por alterações inflamatórias e destruição das articulações sinoviais e afeta principalmente mulheres em torno dos 60 anos. A manifestação extra-articular mais comum é o envolvimento pulmonar que pode ocorrer em até 60% dos pacientes com AR. Qualquer compartimento pulmonar pode ser afetado sendo a DPI mais prevalente, seguida por doença de vias aéreas, derrame pleural, nódulos reumatóides e vasos (vasculite e hipertensão pulmonar)⁹.

A DPI fibrosante na AR ocorre em aproximadamente 10% dos casos e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Embora a AR seja mais comum em mulheres a DPI-AR ocorre mais em homens. Acredita-se que ocorra uma ativação imunológica crônica que se associa a inflamação,

com fibroproliferação no parênquima pulmonar de indivíduos geneticamente suscetíveis⁹.

No diagnóstico de DPI na AR deve ser afastada lesão pulmonar induzida por drogas, como os inibidores do fator de necrose tumoral- α , que são conhecidos por causar toxicidade pulmonar³. Na histopatologia a DPI-AR pode apresentar vários padrões, inclusive com sobreposições de mais de um padrão. Na maioria dos casos de DPI-AR os padrões PIU e PINE são mais frequentes, e a coexistência desses dois tipos é comum.

Na TCAR, embora vários padrões possam ocorrer, a manifestação mais comum da DPI-AR é o padrão PIU. Em um estudo de pacientes com AR e DPI, os quatro padrões mais encontrados foram PIU (37%) (figura 5), PINE (30%), bronquiolite obliterante (17%) e pneumonia em organização (8%)⁹.

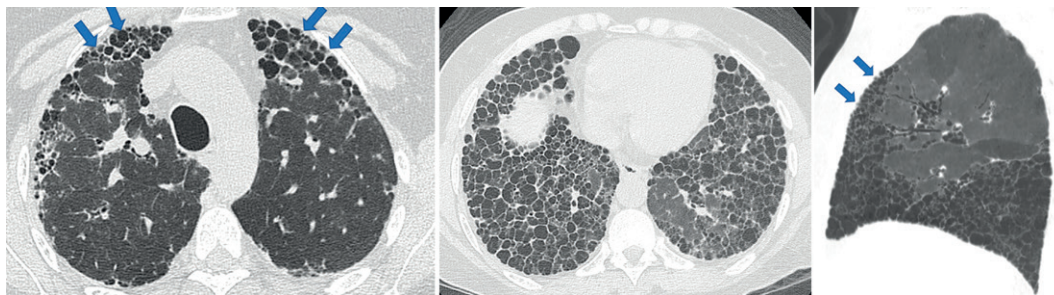


Figura 5. Feminino, 60 anos, com diagnóstico de artrite reumatoide. TC (A e B) demonstram reticulação e exuberantes cistos de faveolamento, predominando na periferia dos terços inferiores dos pulmões, compatível com padrão PIU típico. Destaca-se em (A) e na reconstrução sagital MinIP (C) acometimento da região anterior dos lobos superiores, achado mais frequentemente observado em PIU associada a doenças do tecido conjuntivo (setas).

A DPI-AR normalmente progride mais rapidamente em pacientes com PIU do que outros subtipos, embora as taxas de mortalidade sejam variáveis³. A maioria dos pacientes com DPI-AR com PIU tem um prognóstico um pouco melhor em comparação a FPI.

>>> 4- ESCLEROSE SISTÊMICA

A esclerose sistêmica (ES) ou esclerodermia, é uma doença do colágeno autoimune caracterizada por vasculopatia de pequenos vasos, havendo inflamação, dano microvascular e fibrose progressiva da pele e outros órgãos. Ocorre mais frequentemente em mulheres entre 30 e 70 anos. O pulmão é comumente afetado e a DPI fibrosante é responsável por cerca de um terço das mortes relacionadas à doença. A patogênese da DPI fi-

brocante associada à ES (DPI-ES) envolve lesão epitelial e ativação de fibroblastos com acúmulo de matriz extracelular e fibrose pulmonar³.

Na TCAR o padrão PINE é mais o frequentemente relacionado à ES podendo ser do tipo celular ou fibrótica. A PINE celular apresenta predomínio de opacidades em vidro fosco, distribuição subpleural e basal com menor extensão de reticulação. As bronquiectasias de tração e distorção arquitetural são características da PINE fibrótica, como já descritas. O padrão PIU com presença de faveolamento também pode ocorrer na ES, nesses casos com pior prognóstico. A extensão da doença na TCAR demonstrou ser um preditor independente de mortalidade⁹. O achado tomográfico de DPI, principalmente PIU e PINE, associado a dilatação esofageana deve levantar a suspeita de ES (figura 6).

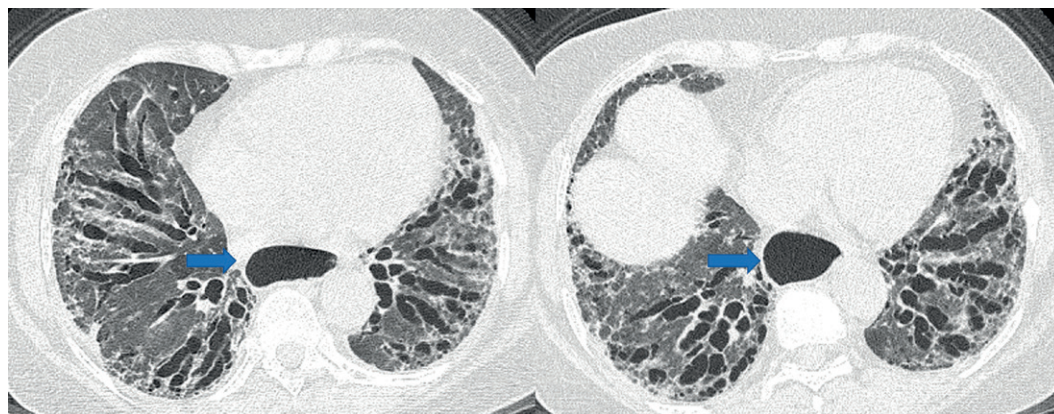


Figura 6. Paciente feminina, 58 anos portadora de esclerose sistêmica. TC no plano axial demonstra extensas bronquiectasias de tração predominando nos terços inferiores dos pulmões, associada a discreta reticulação irregular e a opacidades em vidro fosco. O aspecto é de PINE fibrótica. Destaca-se ainda dilatação do esôfago distal (setas).

>>> 5- PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE

A PH é uma doença inflamatória e/ou fibrótica que afeta o parênquima pulmonar e pequenas vias aéreas. Caracteristicamente é uma reação imunológica que ocorre em indivíduos suscetíveis após a exposição a um agente externo. O diagnóstico definitivo pode ser difícil pois em cerca de 60% dos casos não é possível identificar o antígeno causal. A PH apresenta características comuns a outras doenças pulmonares agudas e crônicas e deve ser considerada no diagnóstico diferencial de todo paciente com DPI, sendo fundamental a avaliação multidisciplinar¹⁰. Os aspectos de imagem na TCAR, história clínica, questionários, testes sorológicos de IgG para antígenos em potencial, lavado broncoalveolar para análise de linfócitos e, por fim, a biópsia pulmonar contribuem para o diagnóstico.

Pelas atuais diretrizes do comitê formado pela *American Thoracic Society (ATS)*/ *Japanese Respiratory Society (JRS)*/ *Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)*, a PH é classificada nos subtipos PH não fibrótica e PH fibrótica¹⁰. A PH não fibrótica é puramente inflamatória e a PHf possui componente inflamatório e fibrótico ou puramente fibrótico. A presença de fibrose pode ser determinada por imagem radiológica ou por histopatologia.

Na suspeita diagnóstica de PH é necessário caracterizar o acometimento das vias aéreas. Assim sendo, a TCAR deve ser realizada em inspiração

máxima e expiração prolongada para a correta identificação de aprisionamento aéreo. Pelas atuais diretrizes¹⁰, os achados para PH não fibrótica e PH fibrótica são categorizados como: 1- típico, 2- compatível e 3- indeterminado.

Padrão típico de PH fibrótica requer a superposição de sinais de fibrose e de obstrução bronquiolar. Os sinais de fibrose na PHf manifestam-se na TCAR pela presença de reticulação irregular e grosseira e distorção arquitetural. Bronquiectasias de tração e faveolamento podem ser observados, sendo geralmente discretos, embora mais raramente possam ser extensos. A obstrução bronquiolar pode manifestar-se como o “padrão das três densidades” que é definido como a combinação de vidro fosco (áreas de infiltração), lóbulos secundários com hipoatenuação (doença de vias aéreas) e áreas de pulmão normal (figura 7). O aprisionamento aéreo não é específico e pode ocorrer com DPI de outras etiologias, como a sarcoidose e DPI associadas a doenças do colágeno. Em relação à distribuição, as alterações podem ser randômicas (sem predomínio axial ou craniocaudal), predominar no terço médio ou poupar relativamente as bases. Os aspectos na TCAR da PHf podem ser muito semelhantes aos da FPI e o diagnóstico diferencial por imagem pode ser difícil (figura 8). Um padrão de “provável PIU” frequentemente é observado em pacientes com PHf.

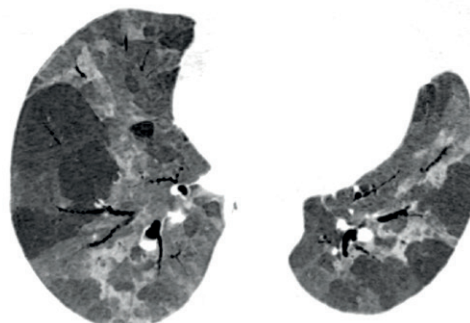


Figura 7. Paciente com pneumonite de hipersensibilidade. TC plano axial (A) e reconstrução MinIP (B) demonstram padrão da tripla densidade caracterizada por áreas alternadas de vidro fosco, aprisionamento aéreo e parênquima normal (setas).

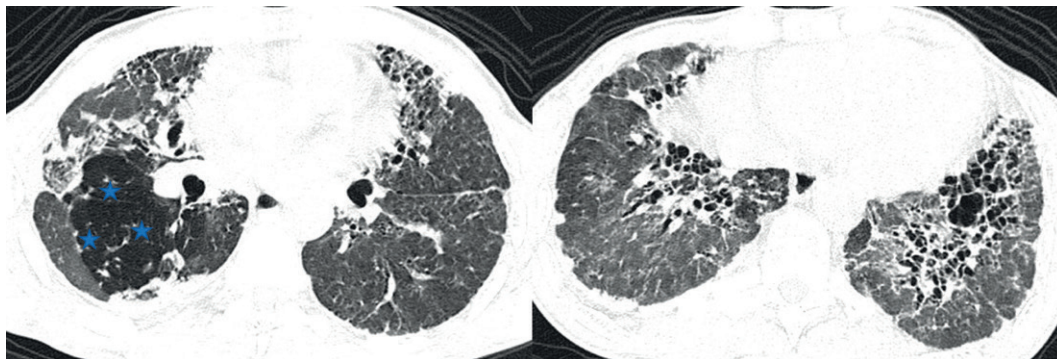


Figura 8. Paciente com pneumonite de hipersensibilidade fibrótica. TC plano axial (A e B) demonstram opacidades reticulares irregulares e bronquiectasias de tração, com acentuada distorção arquitetural. Em (A) nota-se também área de aprisionamento aéreo a direita (asteriscos).

»» 6- SARCOIDOSE

A sarcoidose é uma doença inflamatória multissistêmica de etiologia desconhecida relacionada à uma resposta imunológica crônica em indivíduos geneticamente suscetíveis, com quadro clínico e evolução heterogêneas. Aproximadamente 90% dos pacientes apresentam envolvimento pulmonar e cerca de 20% desenvolvem fibrose pulmonar com evolução variável, por vezes progressiva com complicações como a hipertensão pulmonar e insuficiência respiratória e morbidade e mortalidade significativas^{3,11,12}.

Os aspectos da TCAR na sarcoidose pulmonar com fibrose são variáveis. Os principais achados são as bronquiectasias de tração, opacidades reticulares irregulares, faixas fibróticas e cistos aéreos com

distorção arquitetural centrada nas vias aéreas. As alterações predominam nos lobos superiores (mais nos segmentos posteriores) e nos terços médios. Os achados podem ser semelhantes à PHf, porém áreas de aprisionamento aéreo e nódulos centrolobulares são mais comumente descritos na PHf^{13,14}. O faveolamento é relativamente incomum e a fibrose tende a seguir os feixes broncovasculares. Quando presente, o faveolamento predomina nos terços médios e superiores. A progressão da fibrose pode resultar em massas conglomeradas peribroncovasculares, enfisema paracicatricial e cavidades que ocasionalmente podem evoluir com colonização fúngica. Achados associados podem ser observados como micronódulos perilinfáticos, aprisionamento aéreo e atenuação em mosaicos decorrentes do envolvimento das vias aéreas pelos granulomas^{13,14} (figura 9).

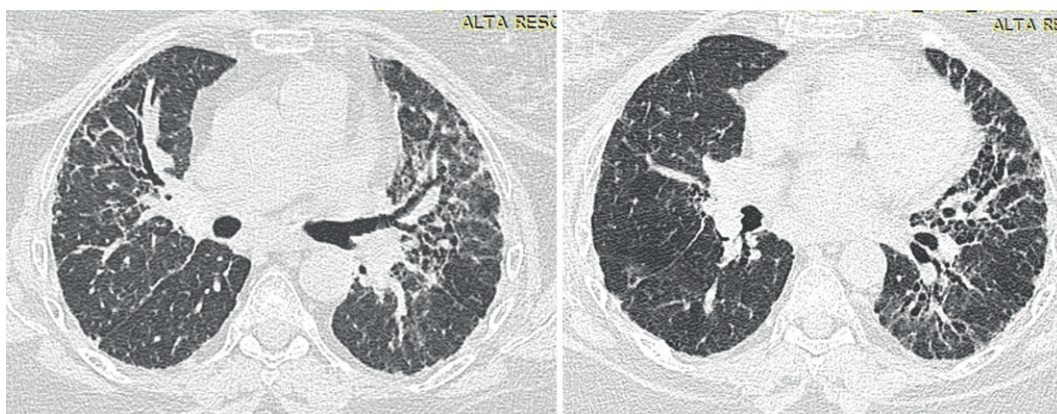


Figura 9. Paciente feminina 51 anos portadora de sarcoidose. TC plano axial demonstra opacidades reticulares irregulares e bronquiectasias de tração com distorção arquitetural sem predomínio no plano axial e acometendo as regiões peribroncovasculares. Padrão inconsistente com PIU.

>>> 7- DPI RELACIONADA A EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

A exposição ocupacional e inalação de uma grande variedade de agentes e poeiras podem levar a DPI. As mais comuns são a inalação das fibras de asbesto (asbestose) e exposição à sílica (silicose). O diagnóstico geralmente é feito pela história ocupacional e aspectos de imagem³.

Na silicose complicada com fibrose observam-se múltiplos pequenos nódulos predominando nos terços superiores dos pulmões que coalescem para formar massas conglomeradas e fibrose maciça progressiva nos lobos superiores, semelhante à sarcoidose. Em alguns casos de silicose com fibrose pulmonar os aspectos podem ser semelhantes ao padrão PIU³.

Na doença pulmonar relacionada ao asbesto, podem ser observadas alterações intersticiais fibrosantes similares à FPI. O diagnóstico de doença pulmonar relacionada ao asbesto pode ser sugerido quando se observam placas pleurais calcificadas, inclusive na face diafragmática, em associação a DPI crônica.

>>> 8- FIBROSE PULMONAR PROGRESSIVA (FPP)

O termo FPP é usado para DPI fibrosantes, exceto a FPI, que evoluam com sinais de progressão da doença, sendo caracterizada por piora

de sintomas respiratórios, piora progressiva das provas de função respiratória e/ou achados na TCAR indicando progressão da fibrose. FPP se caracteriza pela presença de pelo menos dois de três critérios demonstrados abaixo, ocorridos no último ano e sem outro fator causal.

- 1- Piora dos sintomas respiratórios
- 2- Piora das provas de função respiratória:
 - a. Declínio da FVC $\geq 5\%$ em 1 ano ou no controle
 - b. Declínio absoluto do DLCO $\geq 10\%$ em 1 ano ou controle
- 3- Evidência radiológica de progressão da doença (1 ou mais dos critérios abaixo) (figura 10):
 - a. Aumento da extensão das bronquiectasias e bronquiolectasias de tração
 - b. Novas áreas de opacidades em vidro fosco associadas as bronquiectasias
 - c. Novas áreas de reticulação
 - d. Aumento da extensão ou piora da reticulação
 - e. Surgimento ou piora do faveolamento
 - f. Aumento da perda de volume.

A FPP pode ser a evolução de várias DPIs fibróticas, com grande impacto na morbidade e mortalidade desses pacientes. Deve ser destacado que FPP não é um diagnóstico, mas sim um indicativo de evolução de condição pré-existente¹. As DPIs com fenótipo de fibrose progressiva podem ter apresentações tomográficas e histopatológicas variadas, porém possuem muitas características

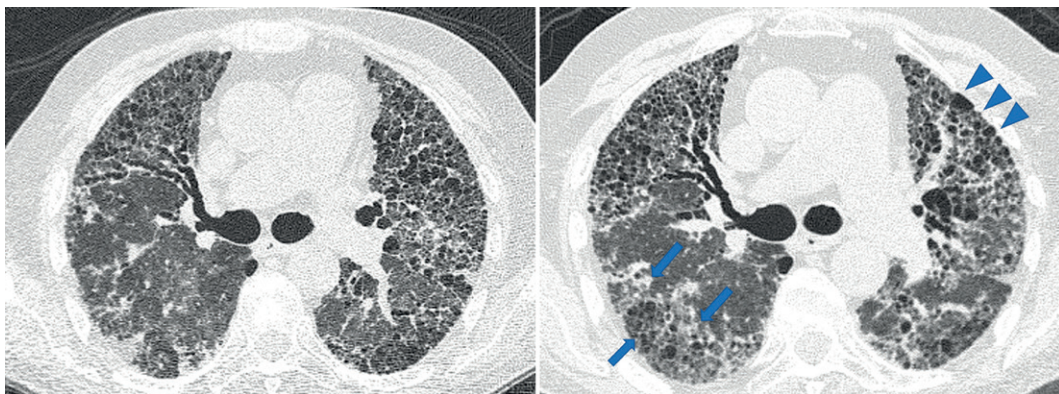


Figura 10. Fem 65 anos portadora de FPI evoluindo com piora da dispneia. TCs evolutivas (A e B) com intervalo de 8 meses demonstram novas áreas de reticulação irregular no aspecto posterior do segmento superior do lobo inferior direito (setas) e surgimento de faveolamento na língula (cabeças de setas). A associação de piora clínica e radiológica indicam fibrose pulmonar progressiva.

que são semelhantes à DPI fibrosante clássica representada pela FPI. A utilização dos critérios de FPP permite identificar populações de pacientes nos quais a DPI fibrótica tenha progressão similar e possibilita estratificar os pacientes por prognóstico¹. Terapia antifibrótica, embora ainda seja objeto de estudos e pesquisa neste grupo

de pacientes, vem demonstrando benefícios no tratamento das DPIs fibrosantes.

Finalmente, deve-se destacar novamente que o diagnóstico correto de uma doença pulmonar intersticial fibrosante, embora um grande desafio, é crucial para a conduta e tratamento, e deve ser sempre abordado de forma multidisciplinar.

»» REFERÊNCIAS

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST. PMID: 35486072; PMCID: PMC9851481.
2. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, Flaherty KR, Myers J, Raghu G, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):61-71. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30325-3. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27932290; PMCID: PMC5524148.
3. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, Skowasch D, Park JS, Poonyagariyagorn HK, Wuyts W, Wells AU. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018 Dec 21;27(150):180076. doi: 10.1183/16000617.0076-2018. PMID: 30578335; PMCID: PMC9489068.
4. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>
5. Pereira CAC, Cordero S, Resende AC. Progressive fibrotic interstitial lung disease. *J Bras Pneumol*. 2023;49(5):e20230098
6. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2019 Oct 1;28(153):190022. doi: 10.1183/16000617.0022-2019. Erratum in: *Eur Respir Rev*. 2019 Nov 13;28(154): PMID: 31578210; PMCID: PMC9489066
7. Amaral AF, Colares PFB, Kairalla RA. Idiopathic pulmonary fibrosis: current diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2023;49(4):e20230085
8. Oliveira DS, Araújo Filho J de A, Paiva AFL, Ikari ES, Chate RC, Nomura CH. Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Radiol Bras* 2018Sep;51(5):321-7. <https://doi.org/10.1590/0100-3984>.
9. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210011 [DOI: 10.1183/16000617.0011-2021].
10. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):e36-e69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):150-151. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Aug 15;206(4):518. PMID: 32706311; PMCID: PMC7397797.
11. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 15;201(8):e26-e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST. PMID: 32293205; PMCID: PMC7159433.
12. Bandyopadhyay D, Mirsaedi MS. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *Eur Respir Rev*. 2023 Sep 27;32(169):230085. doi: 10.1183/16000617.0085-2023. PMID: 37758275; PMCID: PMC10523156.

13. Lee GM, Pope K, Meek L, Chung JH, Hobbs SB, Walker CM. Sarcoidosis: a diagnosis of exclusion. *AJR* 2020; 214:50–58
14. Debabrata Bandyopadhyay, Mehdi S. Mirsaedi. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *European Respiratory Review* Sep 2023, 32 (169) 230085; DOI: 10.1183/16000617.0085-2023
15. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>

Luiza Beatriz Melo Moreira¹

Nathalia Severo Moreira de Melo²

Alessandro Severo Alves de Melo³

Aspectos Tomográficos do Carcinoma de Crescimento Lepídico

Tomographic Aspects of Carcinoma with Lepidic Growth



>>> RESUMO

O carcinoma de crescimento lepídico é um tipo de carcinoma broncogênico de crescimento insidioso, que surge nas paredes das vias aéreas distais e se dissemina utilizando o septo alveolar como um estroma, preservando a arquitetura pulmonar(A1).

Neste estudo foram demonstrados os padrões na tomografias computadorizadas de tórax do carcinoma lepídico.

Os aspectos encontrados foram os nódulos, únicos ou múltiplos, que podem ser semisólidos, com atenuação em vidro fosco ou sólidos ou apresentar escavação, além de consolidação, sinal do angiograma, atenuação em vidro fosco com septos interlobulares espessados de permeio (padrão de pavimentação em mosaico), o sinal do halo e aspecto de “árvore em brotamento”.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Adenocarcinoma lepídico, Câncer de pulmão, Tomografia Computadorizada.

>>> ABSTRACT

Lepidic-predominant adenocarcinoma of the lung is a subtype of bronchogenic carcinoma with insidious growth, which arises in the walls of the distal airways and spreads using the alveolar septum as a stroma, preserving the pulmonary architecture(1). In this study, the patterns in chest computed tomography scans of lepidic carcinoma were demonstrated.

The aspects found were nodules, single or multiple, which may be semi-solid, with ground-glass or solid attenuation or present excavation, consolidation, angiogram sign, ground-glass attenuation with thickened interlobular septa between them (paving pattern in mosaic), the halo sign and “tree in budding” appearance.

>>> KEY WORDS

Lepidic adenocarcinoma, Lung cancer, Computed tomography.

¹ Médica radiologista do Hospital Federal dos Servidores do Estado - Mestre em Radiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

² Graduanda em Medicina da IDOMED/Estácio de Sá

³ Professor Associado do Departamento de Radiologia da Univeridade Federal Fluminense

Rua Nóbrega 62/1402. Icaraí- Niterói-RJ. CEP 24220320

Telefone: 21 969560968

Email: lubiamoreira@gmail.com

»» INTRODUÇÃO

O carcinoma de crescimento lepídico representa um subtipo do adenocarcinoma, outrora denominado carcinoma bronquíolo-alveolar, com variados tipos de apresentação tomográfica e diferentes aspectos histológicos, podendo simular muitas outras doenças¹. Sua etiologia ainda não foi claramente determinada¹ e há discordâncias na literatura em relação ao predomínio sexual e etário¹ e em relação à sua origem (multicêntrica ou unicêntrica)¹.

A radiologia tem exercido papel fundamental no diagnóstico precoce deste tipo de tumor, observado em exames de rotina na maior parte das vezes¹, permitindo uma abordagem cirúrgica num estágio inicial, muitas vezes curativa¹. Na TC de tórax pode se manifestar sob diferentes aspectos, que se correlacionam aos dados histopatológicos¹.

Os aspectos observados neste estudo foram os nódulos subsólidos de densidade mista, nódulo em vidro fosco, nódulo do espaço aéreo único ou múltiplo, consolidação, atenuação em vidro fosco com septo interlobular espessados de permeio (padrão de pavimentação em mosaico), nódulos escavados, o sinal do halo e o aspecto de "árvore em brotamento".

»» PADRÕES TOMOGRÁFICOS DO CARCINOMA DE CRESCIMENTO LEPÍDICO

O Câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais frequente e a principal causa de morte relacionada ao câncer no mundo, sendo o adenocarcinoma o tipo histológico mais comum, responsável por quase metade dos casos, com variadas formas de apresentação e múltiplos subtipos histológicos¹.

O adenocarcinoma de pulmão com predominância lepídica (LPA), anteriormente conhecido como carcinoma bronquioloalveolar não mucinoso, é um subtipo de adenocarcinoma invasivo do pulmão caracterizado histologicamente quando o componente lepídico compreende a maior parte da lesão².

O padrão lepídico caracteriza-se pelo crescimento insidioso, que surge nas paredes das vias

aéreas distais e se dissemina utilizando o septo alveolar como um estroma, preservando a arquitetura pulmonar^{1,3}.

Em 2015 a OMS adotou a nova classificação para os carcinomas pulmonares, elaborada pela Associação Internacional para o Estudo do Câncer de Pulmão (IASLC), a *American Thoracic Society (ATS)* e a *European Respiratory Society (ERS)*, que incorporou conhecimentos nas áreas de imagem, moleculares e de oncologia⁴. Quanto ao histopatológico, foram definidos como adenocarcinoma in situ e adenocarcinoma minimamente invasivo quando não mucinosos e ≤ 3 cm, com padrão de crescimento lepídico ou predominantemente lepídico com invasão ≤ 5 mm, respectivamente, sendo os primeiros subsólidos na TC, com sobrevida em 5 anos próxima de 100% após ressecção completa. Quando a invasão for superior a 5 mm, seu aspecto tomográfico pode ser o de nódulos semisólidos, com componente sólido maior que 5 mm^{4,6,7}. No caso dos adenocarcinomas invasivos, foi introduzido o subtipo histológico em concordância com o padrão de crescimento predominante das células neoplásicas: lepídico (previamente conhecido como adenocarcinoma bronquioloalveolar não mucinoso), acinar, papilar, micropapilar e sólido, sendo o subtipo micropapilar um novo subtipo histológico. Além destes, quatro variantes de adenocarcinoma invasivo foram reconhecidas, recebendo o nome de mucinosas invasivas (previamente conhecida como adenocarcinoma bronquioloalveolar mucinoso), coloide, fetal e entérico⁵. Em 2021 foi realizada uma atualização da classificação que se destacou por dar mais ênfase aos testes genéticos, ter uma parte dedicada às pequenas amostras e recomendações a respeito do adenocarcinoma invasivo não mucinoso.

A tomografia computadorizada de tórax permite um estudo mais detalhado do parênquima pulmonar, avaliando com melhor definição os aspectos das radiografias e das tomografias computadorizadas convencionais¹. Com o seu auxílio é possível realizar a correlação entre os achados de imagem com os da Patologia, permitindo maior compreensão deste tipo de carcinoma broncogê-

nico, suas características, forma de disseminação e evolução^{1,8}, auxiliando na diferenciação entre o subtipo lepidico e outros no estágio inicial do adenocarcinoma invasivo que se apresenta como nódulos em vidro fosco.

Entre as apresentações da TC de tórax estão o nódulo pulmonar solitário, a consolidação e a forma difusa.

O nódulo solitário é a manifestação tomográfica mais comum, geralmente periférico, sendo a maior parte semisólida, com margens irregulares e indentação pleural, ocorrendo no subtipo não

mucinoso. Os nódulos podem ter densidade de partes moles (Figura 1), semisólida mista (Figura 2) e em vidro fosco (Figura 3). Podem ainda exibir pseudoescavações e apresentar reais escavações em especial após o tratamento quimioterápico⁹.

Nódulos semisólidos têm um padrão de crescimento mais lento e estão associados a um risco maior de malignidade do que os nódulos sólidos pequenos. Desta forma o período de seguimento dos nódulos semisólidos aumentou para 5 anos ou mais. Sob a perspectiva da prática clínica, a realização de tomografias sequenciais, que consiste no seguimento de pequenos nódulos para avaliação da taxa de duplicação do volume e de mudanças de seu padrão de densidade, é a modalidade mais prática e menos invasiva para o diagnóstico. Tanto o diâmetro total (incluindo o vidro fosco) quanto o do componente sólido devem ser medidos separadamente de acordo com a classificação de WHO de 2015⁴.

Entre os diagnósticos diferenciais possíveis para as opacidades em vidro fosco estão doenças benignas como lesões de natureza infecciosa, fibrose focal e alterações pré-malignas como a hiperplasia adenomatosa atípica (HAA). O seguimento destas alterações é fundamental já que a maioria das afecções benignas tende a reduzir ou desaparecer em 3 meses enquanto lesões pré-malignas ou malignas permanecem inalteradas ou aumentam neste período⁹.

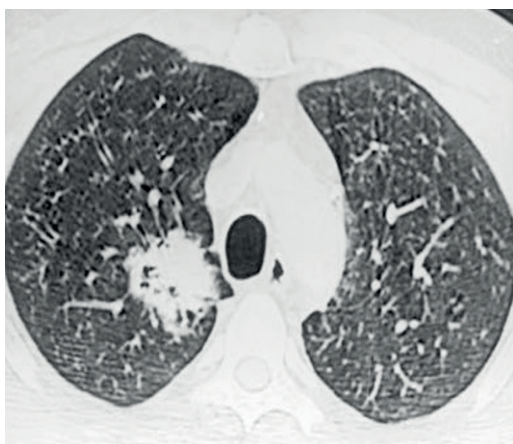


Figura 1. Nódulo com densidade de partes moles, com contorno espiculado e extensão pleural com pseudoescavações no interior localizado no lobo superior direito.

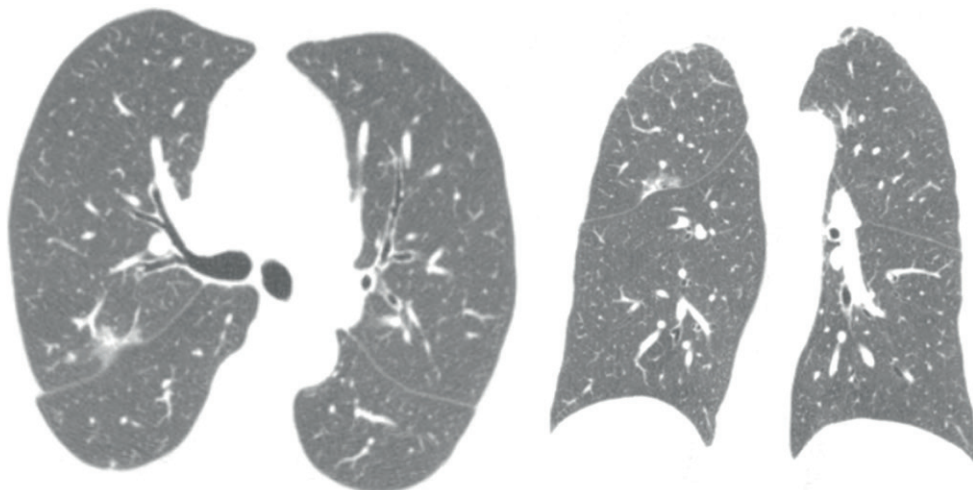


Figura 2. A e B. Em A- Nódulo semisólido de densidade mista no lobo superior direito associado à retração da cisura oblíqua. Em B nódulo semisólido de densidade mista no lobo superior direito com retração cissural.

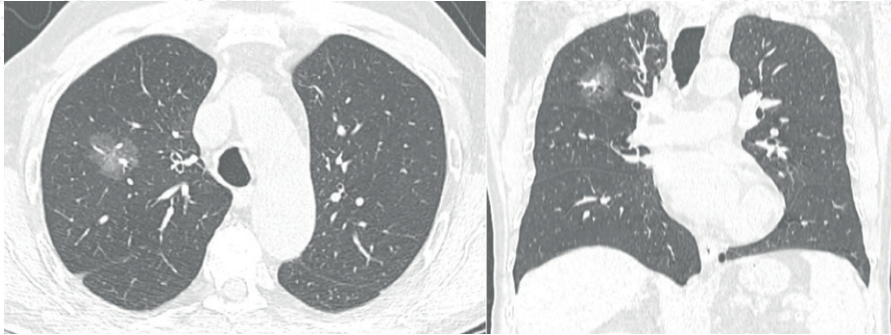


Figura 3. A e B. Em A- Nódulo em vidro fosco no lobo superior direito no plano axial (A) e na reconstrução coronal (B).

A consolidação, mais frequente no subtipo mucinoso, se assemelha à pneumonia, podendo gerar atraso no diagnóstico (figura 4). Alguns aspectos como aerobroncogramas (figura 5), sinal do angiograma (figura 6), atenuação em vidro fosco e

nódulos do espaço aéreo também podem ser encontrados (figura 7), assim como linfonodomegalias e derrame pleural. A possibilidade de Adenocarcinoma deve ser cogitada quando a consolidação não se resolve após o tratamento para a infecção⁹.



Figura 4. A e B. Consolidação e atenuação em vidro fosco com septos interlobulares espessados (pavimentação em mosaico) no lobo superior direito no plano axial (A) e na reconstrução coronal (B).



Figura 5. Extensa consolidação com aerobroncograma no lobo superior direito.

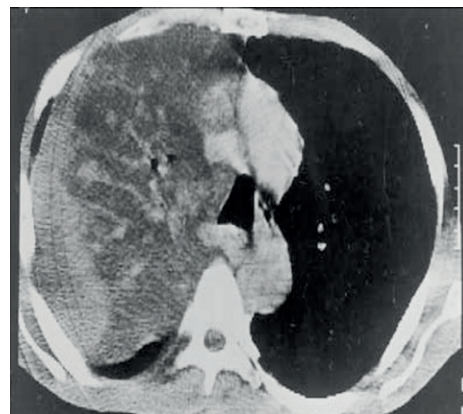


Figura 6. Extensa consolidação hipodensa no pulmão direito em função do conteúdo mucinoso, permitindo visualização dos vasos no seu interior após a infusão endovenosa do meio de contraste.

O sinal do Angiograma consiste na demonstração de vasos pulmonares opacificados pelo meio de contraste, de permeio à consolidação de baixa atenuação, o que ocorre devido ao preenchimento dos espaços aéreos por mucina. Inicialmente descrito como específico para o CBA, posteriormente foi descrito na pneumonia infecciosa, edema pulmonar, pneumonia pós-obstrutiva, linfoma e até em metástases⁹.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) pode ser negativa nestes tumores, em função de seu crescimento lento e de sua boa diferenciação⁹.

A forma difusa pode representar origem multifocal, disseminação endobrônquica, metástases

hematogênicas ou combinações destes padrões, exibindo uma variedade de achados tomográficos entre eles consolidação (figura 8), múltiplos pequenos nódulos (figura 9), opacidades em vidro fosco, pavimentação em mosaico (figura 10) e aerobroncogramas, com predomínio periférico e nos lobos inferiores, geralmente com pior prognóstico^{1,3,9}. Condições benignas como proteinose alveolar, pneumonia lipoídica¹⁰, infecção e hemorragia devem ser consideradas no diagnóstico diferencial²⁰. Alguns casos foram tratados com transplante pulmonar duplo. No entanto, muitos pacientes acabaram evoluindo com recorrência no órgão transplantado³.

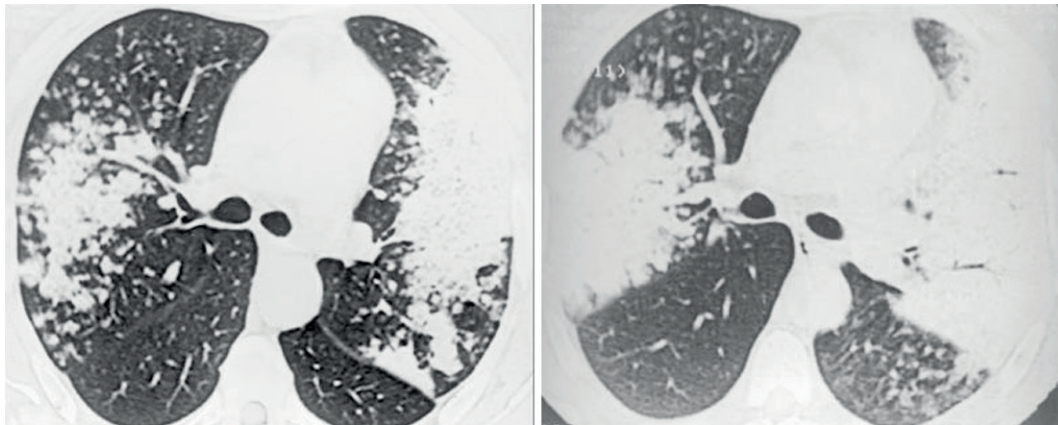


Figura 7. A e B. Nódulos do espaço aéreo e consolidações com aerobroncograma em ambos os pulmões

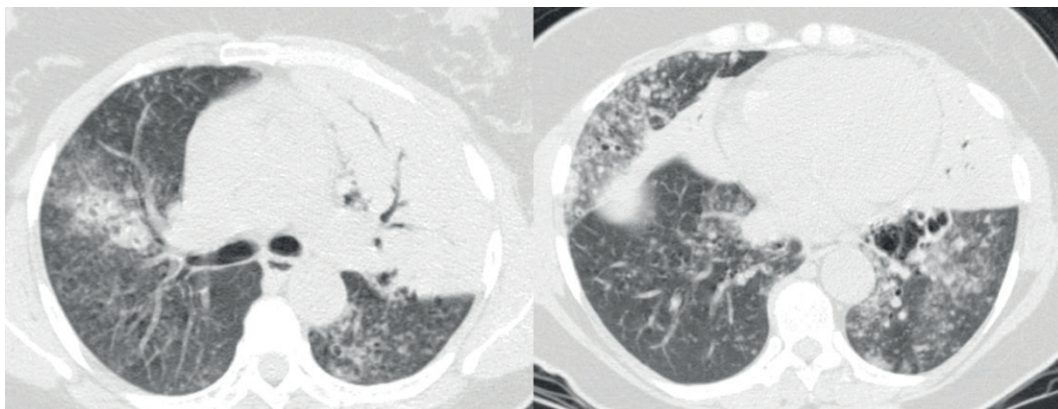


Figura 8. A e B. Consolidação no lobo superior esquerdo. Nódulos do espaço aéreo e centrolobulares em vidro fosco com opacidades lineares ramificadas (padrão de árvore em bortamento) nos lobos médio e superior esquerdo.

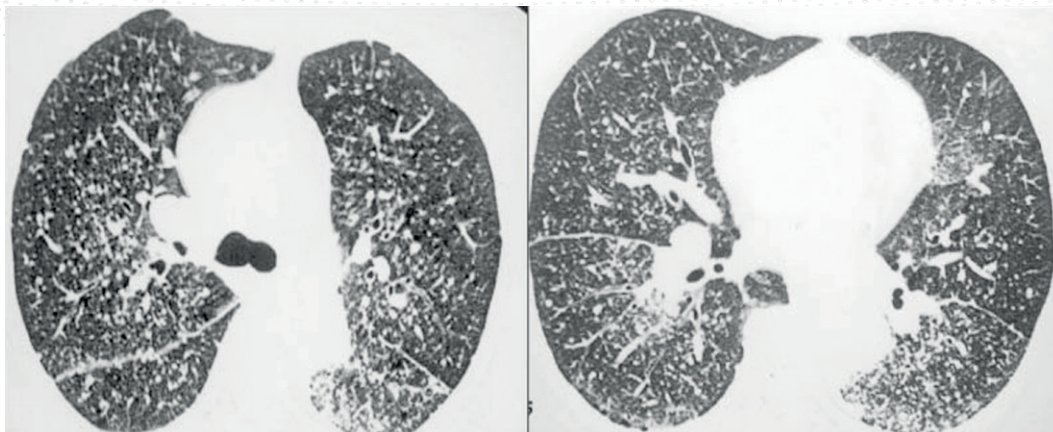


Figura 9. A e B. Extensa infiltração por pequenos nódulos de distribuição randômica nos pulmões.

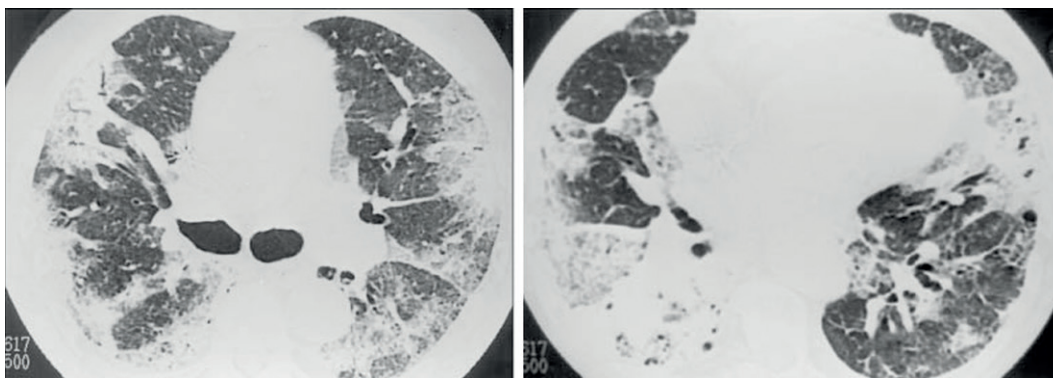


Figura 10. A e B. Opacidades em vidro fosco com septos interlobulares espessados de permeio em ambos os pulmões, configurando o padrão de pavimentação em mosaico.

Entre as principais características dos subtipos mucinosos e mistos (mucinosos e não mucinosos) estão a localização periférica, reação desmoplásica, produção de mucina, alta frequência em não fumantes, maior prevalência entre mulheres, baixa tendência à disseminação linfonodal e extratorácica e propensão à multifocalidade⁹. Os sintomas incluem tosse, expectoração mucoide, dispneia, perda de peso, hemoptise e febre. A broncorreia, uma característica do tumor, só é observada nos estágios mais avançados da doença¹.

A biópsia cirúrgica é o padrão ouro para o diagnóstico. Quando contraindicada, as biópsias percutânea e transbrônquica podem ser utilizadas em correlação com os achados de imagem^{4,9}.

Margarie-Mellon defendeu que o modelo de avaliação do crescimento exponencial, incorporando o critério de Akaike, é melhor do que

as medidas em 2 planos nos casos dos nódulos subsólidos. A quantificação utilizando a velocidade de crescimento e/ou a inteligência artificial seria melhor no seguimento¹¹.

Nos adenocarcinomas que se apresentam como nódulos subsólidos a evolução do seu crescimento é melhor aferida pelo método exponencial^{4,11}.

O método ideal de manuseio que reduziria a mortalidade do câncer pulmonar permanece incerto.

CONCLUSÕES

O carcinoma de crescimento lepidico representa um subtipo do adenocarcinoma, com variados tipos de apresentação tomográfica e diferentes aspectos histológicos, podendo simular muitas outras doenças. Sua etiologia ainda não foi claramente determinada¹ e há discordâncias

na literatura em relação ao predomínio sexual e etário¹ e em relação à sua origem (multicêntrica ou unicêntrica).

A tomografia computadorizada de tórax tem fundamental importância na avaliação dos variados e diferentes padrões identificados no Carcinoma de crescimento lepidico, cujos principais

aspectos são nódulos subsólidos de densidade mista, nódulo em vidro fosco, nódulo do espaço aéreo único ou múltiplo, consolidação, atenuação em vidro fosco com septo interlobular espessados de permeio (padrão de pavimentação em mosaico), nódulos escavados, o sinal do halo e o aspecto de “árvore em brotamento”.

»» REFERÊNCIAS

- 1- Moreira LBM, Marchiori, ES, Melo ASA, et al- Radiol Bras 2002;35(1):7–14 Carcinoma bronquíolo-alveolar: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução.
- 2- Weerakkody Y, Yap J, Ashraf A, et al. Lepidic-predominant adenocarcinoma of the lung. Reference article, Radiopaedia.org
- 3- Akhtar Z, Laageide, L, Robles J, et al. Unusual presentation of lepidic adenocarcinoma in a healthy female. BMC Pulmonary Medicine (2022) 22:197
- 4-Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243–60.
- 5- Kuhn E., Morbini A. Cancellieri S. Damian A, Cavazza C. Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis. Pathologica. 2018 Mar;110(1):5-11.
- 6-- Kuriyama K e Yanagawa M. Radiology Vol. 297, No. 1- CT Diagnosis of Lung Adenocarcinoma: Radiologic-Pathologic Correlation and Growth Rate
- 7- Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB. Journal of Thoracic Oncology Vol. 17 No. 3: 362–387 The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015.
- 8- Marchiori E, Moreira LBM, Melo ASA, Capone D, Moraes HP. Carcinoma bronquíolo-alveolar: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. Rev Imagem 2000;22:123ž9.
- 9- Torres PPTS, Capobianco J, Montandon Junior ME, Meirelles GSP. Aspectos tomográficos do carcinoma bronquíolo-alveolar e dos adenocarcinomas mistos com componente bronquíolo-alveolar. J. bras. pneumol. 38 (2) • Abr 2012
- 10- Costa FM, Cerezoli MT, Medeiros, AK, et al. Pequenas amostras, grandes problemas. Lipoid pneumonia mimicking lung adenocarcinoma. J Bras Pneumol. 2023;49(3):e20230147.
- 11- Margerie-Mellon, MD•Long H. Ngo, PhD•Ritu R. Gill, MD, et al. The Growth Rate of Subsolid Lung Adenocarcinoma Nodules at Chest CT Constance - Radiology 2020; 297:189–198.

Miriam Menna Barreto¹
Edson Marchiori²
Rosana Souza Rodrigues³

Paracoccidioidomicose Pulmonar: Principais Manifestações Radiológicas

Pulmonary Paracoccidioidomycosis: Main Radiological Manifestations



>>> RESUMO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma doença granulomatosa causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. O envolvimento pulmonar é frequente na forma crônica da PCM, ocorrendo em cerca de 80% dos casos e sendo por vezes a única manifestação da doença. A radiografia e a tomografia computadorizada do tórax podem demonstrar diversos padrões, que ocorrem muitas vezes em conjunto em um mesmo paciente. O conhecimento das múltiplas manifestações radiológicas da PCM, bem como das suas características epidemiológicas e clínicas, pode permitir o diagnóstico precoce e o início do tratamento específico, reduzindo assim a morbidade e a mortalidade dessa infecção com grande prevalência no Brasil.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Paracoccidioidomicose, tórax, tomografia computadorizada.

>>> ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a granulomatous disease caused by the dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. Lung involvement is common in the chronic form of PCM, occurring in around 80% of cases and sometimes being the only manifestation of the disease. Chest radiography and computed tomography can demonstrate different patterns, which often occur together in the same patient. Knowledge of the multiple radiological manifestations of PCM, as well as its epidemiological and clinical characteristics, can allow early diagnosis and initiation of specific treatment, thus reducing the morbidity and mortality of this infection, which is highly prevalent in Brazil.

>>> KEY WORDS

Paracoccidioidomycosis, Chest, Computed tomography.

¹ Doutora em Radiologia pela UFRJ - Professora do Programa de Pós graduação em Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

² Professor titular de Radiologia da UFRJ - Professor emérito de Radiologia da UFF

³ Doutora em Radiologia pela UFRJ - Professora do Programa de Pós graduação em Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Rua Gustavo Sampaio 194 apt 704 - Leme - Rio de Janeiro RJ - Cep 22010-010

Email: miriam.menna@gmail.com

»»» INTRODUÇÃO

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma doença granulomatosa causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*). PCM é a micose sistêmica endêmica mais comum na América Latina, especialmente no Brasil, Venezuela, Colômbia e Argentina. Embora a maioria dos casos ocorra nesses países, casos em países da Europa e na América do Norte têm sido descritos em viajantes e imigrantes^{1,2}.

A doença é adquirida através da inalação de partículas que atingem os pulmões e causam a infecção primária. É caracterizada por envolvimento pulmonar, e progressão crônica de lesões mucocutâneas¹. Apresenta duas formas clínicas: a forma aguda ou subaguda (juvenil), mais agressiva, e a forma crônica (adulta)^{3,4}.

A forma aguda da PCM representa 3% a 5% de todos os casos, afeta crianças, adolescentes e adultos jovens, e acomete principalmente o sistema reticuloendotelial e o trato gastrointestinal³. A forma crônica da PCM, que ocorre geralmente na população adulta, é mais frequente, sendo a principal causa de mortalidade e de morbidade. A doença pulmonar ativa e lesão fibrótica pulmonar residual têm sido reportadas em 80% e 60% dos pacientes com PCM, respectivamente⁶. Neste artigo serão destacadas as manifestações radiológicas e tomográficas da PCM, com foco no envolvimento pulmonar relacionado à forma crônica.

»»» O FUNGO

As colônias de *P. brasiliensis* são compostas por células de levedura de diferentes tamanhos (4–30 µm), geralmente com formato oval ou alongado, com múltiplas células em brotamento. O diagnóstico da PCM é estabelecido com a visualização do *P. brasiliensis*, seja no exame direto ou após isolamento do fungo na cultura, em amostras biológicas como escarro, lavado broncoalveolar, esfregaços de lesões mucocutâneas ou amostras de biópsia tecidual de lesões laringeas, linfonodos cervicais ou pulmão. A coloração com metenamina-nitrato de prata (Grocott-Gomori) é o principal método para visualizar os

elementos fúngicos típicos de *P. brasiliensis*, como o aspecto típico de “roda de leme”⁷.

MANIFESTAÇÕES RADIOLÓGICAS DA PCM PULMONAR

Radiografia de tórax

As alterações da PCM crônica são frequentemente múltiplas e inespecíficas. Vários padrões radiográficos foram descritos na PCM pulmonar incluindo infiltrado intersticial, opacidades lineares e reticulares, nódulos de tamanhos variáveis, opacidades irregulares e mal definidas, consolidação do espaço aéreo e lesões cavitárias^{1,6,7,9}. Distorção arquitetural, enfisema paracicatricial e bronquiectasias de tração, denotando cronicidade e fibrose, também são manifestações radiográficas comuns da PCM pulmonar crônica^{2,6}. Diferentes padrões radiográficos podem ser observados num mesmo paciente (padrão misto), envolvendo várias zonas dos pulmões, geralmente bilaterais⁸. Em áreas endêmicas, radiografias de tórax demonstrando alterações parenquimatosas bilaterais e simétricas nas zonas médias dos pulmões com enfisema associado nas bases pulmonares devem sugerir a doença. Na radiografia simples do tórax, a forma pulmonar crônica da PCM pode adquirir um padrão conhecido como “asa de borboleta” (Fig. 1).



Figura 1. Radiografia do tórax em PA de homem com forma crônica de PCM pulmonar. Opacidades reticulares bilaterais mais proeminentes nas regiões centrais em terço médios dos pulmões (padrão “asa de borboleta”), associadas a distorção arquitetural e alterações enfisematosas nos lobos inferiores.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) possui maior sensibilidade que a radiografia de tórax na avaliação das doenças difusas pulmonares sendo mais específica para avaliar o padrão e a distribuição das anormalidades parenquimatosas pulmonares³.

Os achados tomográficos mais comuns da PCM pulmonar crônica são opacidades em vidro fosco, consolidações, grandes e pequenos nódulos, massas, escavações, espessamento de septos interlobulares e lesões fibróticas^{2,9}. A presença de múltiplos padrões concomitantes (padrão misto), é frequentemente observada na PCM e pode ser multifocal ou difusa. A distribuição dos achados geralmente é bilateral e simétrica, predominando nas regiões periféricas e posteriores dos pulmões. Todas as zonas pulmonares podem ser afetadas, com discreto predomínio nas zonas médias⁹.

Alterações Pulmonares

1- OPACIDADES EM VIDRO FOSCO

Opacidades em vidro fosco no parênquima pulmonar são descritas como o achado tomográfico mais prevalente em pacientes com PCM pulmonar crônica, quando ainda não tratados ou no início do tratamento, sendo sua presença mais frequente nestes pacientes em comparação com aqueles tratados por mais de 3 meses^{2,9}. As opacidades em vidro fosco geralmente são esparsas, sem uma distribuição específica e podem estar associadas a outras lesões parenquimatosas pulmonares. O padrão em vidro fosco geralmente corresponde a espessamento de septos alveolares secundário a inflamação, com ou sem ocupação alveolar, porém pode alternativamente representar fibrose, nestes casos geralmente estão associados a distorção arquitetural⁷ (Fig. 2).

2- CONSOLIDAÇÃO

Consolidação do espaço aéreo ocorre com frequência variável nas TC de tórax e resulta da ocupação dos alvéolos por um exsudato inflamatório, composto principalmente por histiócitos e células gigantes, com poucos neutrófilos, linfócitos

e células plasmáticas. O fungo é abundante nestas áreas e pode ser observado livre ou dentro de histiócitos. Esse padrão é descrito na literatura como forma pneumônica. Com a progressão da doença, fibrose, necrose e escavação podem ocorrer em associação às áreas de consolidação⁴ (Fig 3).

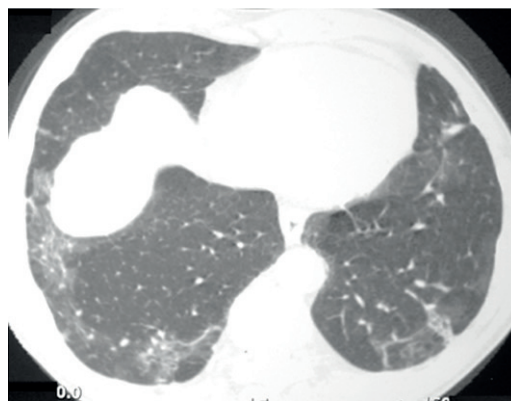


Figura 2. TC de tórax de paciente com PCM. Imagem no nível dos lobos inferiores mostra áreas de opacidades em vidro fosco na periferia dos pulmões. De permeio a estas alterações, observam-se opacidades lineares irregulares sugerindo alterações de evolução crônica.

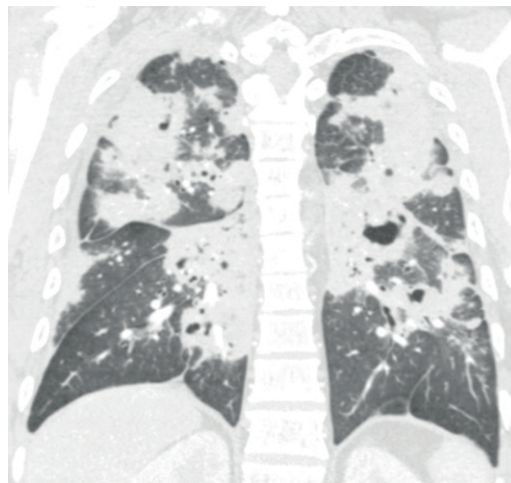


Figura 3. TC do tórax de paciente com PCM com forma pulmonar crônica de PCM. Reconstrução coronal demonstra extensas consolidações esparsas, à esquerda associada a escavação.

3- PADRÃO NODULAR

Nódulos são comumente observados na forma pulmonar crônica da PCM e podem ter tamanhos variados. Os macronódulos podem ser arredondados ou lobulados, isolados ou confluentes. Múltiplos pequenos nódulos podem decorrer da disseminação hematogênica da doença e carac-

teristicamente apresentam formas irregulares, com aspecto ovalar, alongados ou por vezes bizarros (Fig 4). Os nódulos correspondem a granulomas circundados por fibras colágenas que tendem a confluir formando aglomerados e assumindo, assim, contornos irregulares. Esse padrão é descrito na literatura como forma granulomatosa, que se caracteriza por granulomas epitelióides no interstício pulmonar. Adicionalmente na PCM, os nódulos pulmonares podem ter atenuação em vidro fosco (Fig 5) ou apresentar necrose e escavações³.

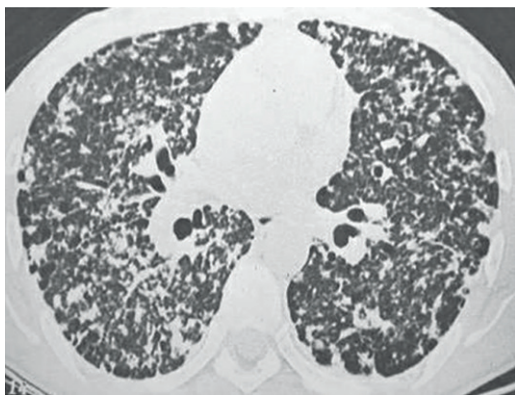


Figura 4. Múltiplos nódulos de dimensões variadas, alguns maiores e por vezes confluentes, de contornos irregulares, esparsos pelos pulmões. Nota-se ainda padrão micronodular difuso e discretas alterações enfisematosas periféricas.

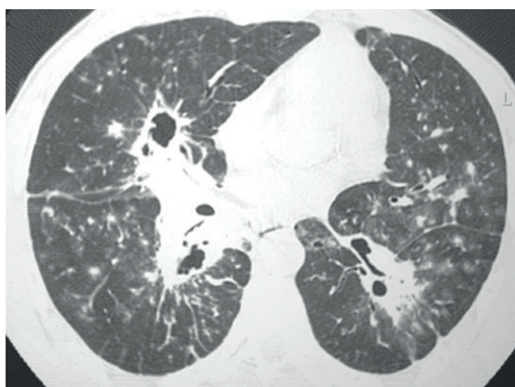


Figura 5. TC de tórax de paciente com forma crônica de PCM. Imagem no terço médio dos pulmões mostra lesões escavadas de paredes espessas e irregulares, bilaterais. Destacam-se ainda múltiplos nódulos esparsos, sólidos e em vidro fosco.

4- LESÕES ESCAVADAS

Consolidações, nódulos e massas tendem a sofrer necrose resultando em lesões escavadas. Escavações constituem achado relativamente fre-

quente na TC dos indivíduos portadores de PCM. Souza e cols.⁹ observaram escavação em 42,9% de sua casuística, frequência pouco maior que a evidenciada por Muniz e cols.⁴ que foi de 36,7%. As cavidades em geral apresentam paredes espessas e contorno interno irregular (Fig 5). Escavações podem conter septações internas que representam septos interlobulares espessados separando lóbulos pulmonares secundários necróticos adjacentes. Portanto, essas septações correspondem anatomopatologicamente, a septos interlobulares espessados que permaneceram íntegros.

SINAL DO HALO INVERTIDO <<<

O sinal do halo invertido (SHI) é definido como uma opacidade com atenuação em vidro fosco central circundada por um halo de consolidação periférica¹⁰. Gasparetto e cols¹¹ descreveram a associação entre o sinal do halo invertido e PCM, demonstrando sua presença em 10% dos casos estudados. Em doenças granulomatosas como sarcoidose, tuberculose e PCM o bordo externo do halo pode apresentar aspecto liso ou nodular. Na PCM o halo externo pode eventualmente ser irregular¹². A presença de múltiplas lesões com características de SHI, principalmente se associado a outros padrões, deve levar à suspeita de PCM (Fig 6).

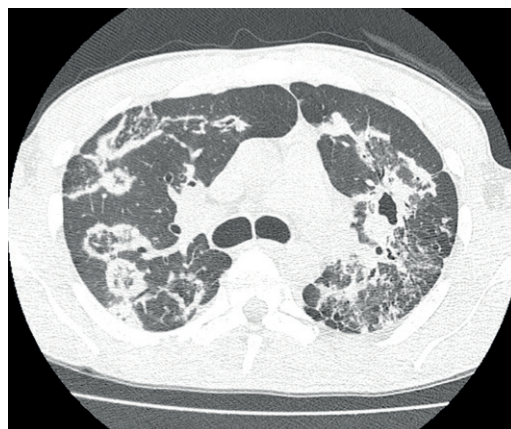


Figura 6. TC do tórax de paciente com PCM pulmonar demonstra múltiplas opacidades com padrão do “sinal do halo invertido” no lobo superior direito. Nota-se ainda consolidação escavada, opacidades em vidro fosco e espessamento septal no pulmão esquerdo. Observar a associação de múltiplos padrões (padrão misto).

>>> ALTERAÇÕES FIBRÓTICAS

A evolução crônica da PCM e as alterações induzidas pelo tratamento predis põem ao desenvolvimento de alterações fibróticas no parênquima pulmonar. Assim, o tecido pulmonar, além de alterações específicas do processo inflamatório, é progressivamente destruído pela fibrose. O padrão fibrótico consiste em áreas densas de fibrose com deposição proeminente de colágeno nas regiões peri-hilares. Na TC, a fibrose pulmonar é caracterizada por espessamento intersticial peribroncovascular, enfisema paracatrical, bronquiectasias de tração, faixas parenquimatosas e distorção arquitetural³ (Fig 7).

Em resumo, o aspecto radiológico da PCM na forma pulmonar crônica é bastante variado, seja na radiografia ou na TC de tórax. No entanto, a presença de múltiplas lesões (padrão misto), principalmente nódulos de dimensões variadas, escavações e SHL, associados a alterações fibróticas e

com predominância nas zonas pulmonares média e inferior, deve levar o radiologista a incluir PCM no diagnóstico diferencial, em áreas endêmicas.

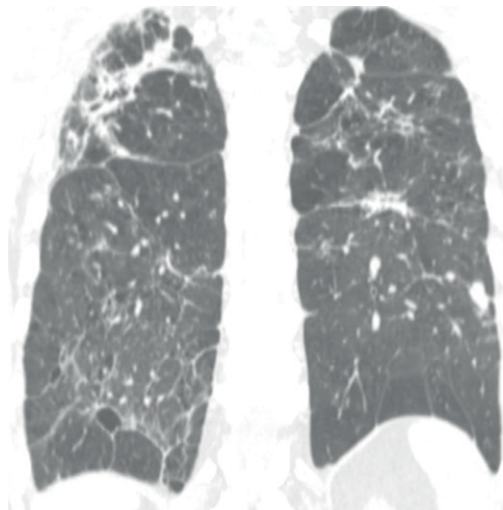


Figura 7. TC de tórax em paciente com PCM pulmonar crônica demonstra opacidades reticulares irregulares, nódulos, distorção arquitetural e alterações enfisematosas paracatriciais em ambos os pulmões, demonstrando o caráter fibrótico da doença.

>>> REFERÊNCIAS

1. Freitas RM, Prado R, Prado FL, et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010 Nov-Dec;43(6):651-6
2. Funari M, Kavakama J, Shikanai-Yasuda MA, et al. Chronic pulmonary paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis): high-resolution CT findings in 41 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 59–64.
3. Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, et al. Thoracic paracoccidioidomycosis: radiographic and CT findings. *Radiographics* 2012; 32: 71-84.
4. Muniz MAS, Marchiori E, Magnago M, et al. Paracoccidioidomycose pulmonar- aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. *Radiol Bras* 2002; 35:147-54.
5. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest* 2012; 14: 1260-6.
6. Tobón AM, Agudelo CA, Osório ML, et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(7):898–904.
7. Marchiori E, Valiante PM, Mano CM, et al. Paracoccidioidomycosis: high-resolution computed tomography-pathologic correlation. *Eur J Radiol* 2011;77(1):80-84.
8. do Valle AC, Guimarães RR, Lopes DJ, et al. Thoracic radiologic aspects in paracoccidioidomycosis [in Portuguese]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992;34(2):107–115.
9. Souza AS Jr, Gasparetto EL, Davaus T, et al. High-resolution CT findings of 77 patients with untreated pulmonary paracoccidioidomycosis. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(5):1248–1252.

10. Hochhegger B, Marchiori E, Rodrigues R, et al. Consensus statement on thoracic radiology terminology in Portuguese used in Brazil and in Portugal. *J Bras Pneumol.* 2021 Oct 15;47(5):e20200595.
11. Gasparetto EL, Escuissato DL, Davaus T, et al. Reversed halo sign in pulmonary paracoccidiodomycosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Jun;184(6):1932-4.
12. Barreto MM, Marchiori E, de Brito A, et al. CT morphological features of the reversed halo sign in pulmonary paracoccidiodomycosis. *Br J Radiol.* 2015;88(1055):20150246. doi: 10.1259/bjr.20150246. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26329468; PMCID: PMC4743451.

Roberto Mogami¹
Caio Leal Leidersnaider²



Aspectos de Imagem das Pneumonias por Micobactérias Não Tuberculosas em Pacientes Imucompetentes

Imaging Aspects of Pneumonia by Non-Tuberculous Mycobacteria in Immunocompetent Patients

RESUMO

O gênero *Mycobacterium* é formado por espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* e micobactérias não tuberculosas (MNT). A via de contágio principal pelas MNT é respiratória, em grande parte ligada aos aerossóis que são dispersados em banheiras, chuveiros e umidificadores. De acordo com informações do Sistema de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB), entre 2013 e 2019 foram notificados 2.731 casos novos de doença pulmonar por MNT. Na radiologia, a doença pulmonar por MNT em pacientes imunocompetentes se apresenta de duas formas: uma fibrocavitária e outra nodular/bronquiectásica. Na forma fibrocavitária, as cavidades têm paredes finas e há distorção da arquitetura do pulmão, com predomínio de lesões nos lobos superiores. A forma nodular/bronquiectásica se caracteriza pela presença de bronquiectasias cilíndricas em vários lobos, opacidades centrolobulares por preenchimento de bronquíolos e sinais de aprisionamento aéreo. A diferenciação entre as MNT e a tuberculose tem sido objeto de estudo de trabalhos mais recentes com inteligência artificial (IA). No entanto, ainda serão necessários mais trabalhos para estabelecer o papel dos modelos de inteligência artificial no diagnóstico das MNT e a diferenciação para outras doenças.

PALAVRAS-CHAVE

Infecções por micobactéria não tuberculosa. Tomografia Computadorizada por RX. Radiografia.

ABSTRACT

The *Mycobacterium* genus includes species from the *Mycobacterium tuberculosis* complex, *Mycobacterium leprae*, and non-tuberculous mycobacteria (NTM). NTM infections are mainly spread via the respiratory route, primarily through aerosols in bathtubs, showers, and humidifiers. According to data from the Sistema de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB), 2,731 new cases of NTM lung disease were reported between 2013 and 2019. In immunocompetent patients, NTM lung disease presents as either fibrocavitary or nodular/bronchiectatic. The fibrocavitary form is characterized by thin-walled cavities, with lesions predominantly located in the upper lobes causing distortion of the lung architecture. In the nodular/bronchiectatic form, there are cylindrical bronchiectasis present in multiple lobes, centrilobular opacities caused by the filling of bronchioles, and indications of air trapping. Recent studies have used AI to differentiate between NTM and tuberculosis. However, further research is required to establish the role of AI models in diagnosing NTM and distinguishing it from other diseases.

KEY WORDS

Mycobacterium infections, non-tuberculous. Tomography, X-ray computed. Radiography.

¹ Professor Titular de Radiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e médico radiologista da clínica Felipe Mattoso

² Professor da Suprema - Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios
Rua Paulo Moura 101, bloco 2, apto 304, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 22792-237.

>>> INTRODUÇÃO

Micobactéria é um bacilo que possui uma parede constituída de ácidos micólicos e grande quantidade de lipídios, o que torna difícil a penetração de corantes e outros produtos químicos em solução aquosa, daí a denominação bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). O gênero *Mycobacterium* é formado por espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* e as micobactérias não tuberculosas (MNT)¹. Estas MNT são encontradas no solo e fontes hídricas e se adaptam bem às condições existentes nos sistemas de fornecimento de água. A via de contágio principal é respiratória por inalação, como acontece em banheiras de hidromassagem, chuveiros e durante a utilização de umidificadores. No entanto, as MNT também podem ser ingeridas ou inoculadas diretamente. Não há recomendação para o isolamento de pacientes com MNT porque o contágio direto é incomum, exceto nos portadores de fibrose cística².

De acordo com o tempo de crescimento em cultura, as MNT são classificadas em micobactérias de crescimento lento, isto é, visível em menos de sete dias (*M. avium*, *M. intracelulare* e *M. kansasii*) ou rápido (*M. abscessus*, *M. fortuitum* e o *M. chelonae*). Doenças como a fibrose cística, bronquiectasias e doença pulmonar obstrutiva crônica, além de imunodeficiências e distúrbios da motilidade esofágica podem predispor o paciente a uma infecção por MNT^{2,3}.

De acordo com informações do Sistema de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB), entre 2013 e 2019 foram notificados 2.731 casos novos de doença pulmonar por MNT. O *M. kansasii* foi o organismo mais frequente com 622 casos, seguido do complexo *M. avium* com 612 e *M. abscessus* com 339 casos⁴.

Os critérios microbiológicos para diagnóstico de uma MNT, segundo a *American Thoracic Society* são: duas culturas positivas de amostras do escarro ou uma cultura positiva no escovado ou lavado broncoalveolar (LBA) ou material de biópsia que mostra o BARR e/ou tecido de granulação associados a cultura positiva em LBA, escarro ou tecido².

Na radiologia, a doença pulmonar por MNT em pacientes imunocompetentes se apresenta de duas formas: uma fibrocavitária e outra nodular/bronquiectásica. Eventualmente, pode haver coexistência destas duas formas ou mudança da predominância de um padrão para outro. Na forma fibrocavitária, as cavidades têm paredes finas e há distorção da arquitetura do pulmão, com predomínio de lesões nos lobos superiores (figura 1). Os achados de disseminação broncogênica – preenchimento de bronquíolos – podem estar presentes, mas são menos intensos que na tuberculose, assim como as cavidades das MNT têm parede menos espessa que aquelas da tuberculose⁵ (tabela 1). Frequentemente o paciente apresenta sequelas de outras doenças pulmonares – enfisema (figura 1) e sinais de fibrose, por exemplo – que o predispõe à infecção pelas MNT. Um estudo com densitovolumetria pulmonar mostrou que os pacientes com doença pulmonar por MNT apresentavam redução da massa do parênquima dos dois terços superiores em virtude das cavidades e distorção arquitetural^{1,6}.

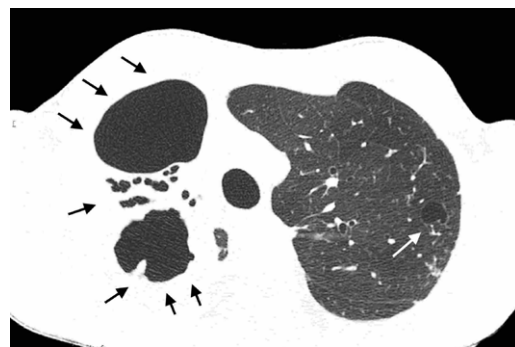


Figura 1. Doença pulmonar fibrocavitária por *M. abscessus*. Corte axial em janela de parênquima mostra redução de volume do lobo superior direito que possui duas grandes cavidades e bronquiectasias (setas pretas). No pulmão esquerdo observam-se pequenas opacidades centrolobulares e área de enfisema centrolobular (seta branca).

A forma nodular/bronquiectásica (figuras 4 e 5) é menos comum que a fibrocavitária e apresenta achados de uma doença de vias aéreas. Diferentemente da apresentação fibrocavitária, doenças preexistentes são infrequentes. São comuns bronquiectasias cilíndricas em vários lobos (figura 5), opacidades centrolobulares por preenchimento de bronquíolos (figura 4) e sinais de aprisionamento

aéreo. A predominância das lesões em lobo médio e língula e a maior quantidade de nódulos são duas características que ajudam a diferenciar os quadros de bronquiectasias associada à MNT das outras não relacionadas a esta doença⁷. Alguns autores cunharam o termo “síndrome de Lady Windermere” para indicar um subtipo de infecção por MNT com padrão de vias aéreas, em que as bronquiectasias e bronquiolites predominavam no lobo médio e língula. Este subtipo é mais comum em mulheres adultas, sem comorbidades e que suprimem a tosse de forma proposital (o mesmo comportamento da personagem “Lady Windermere” do livro de Oscar Wilde), o que, supostamente, ocasiona a predominância das lesões no lobo médio e língula^{3,8}.

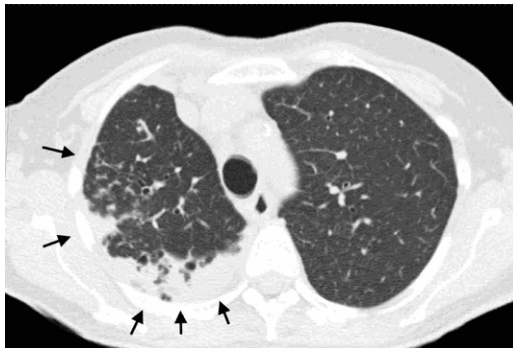


Figura 2. Doença pulmonar fibrocavitária por *M. kansasii*. Corte axial em janela de parênquima mostra consolidações no lobo superior direito (setas) e opacidades centrolobulares, num padrão que lembra a tuberculose.

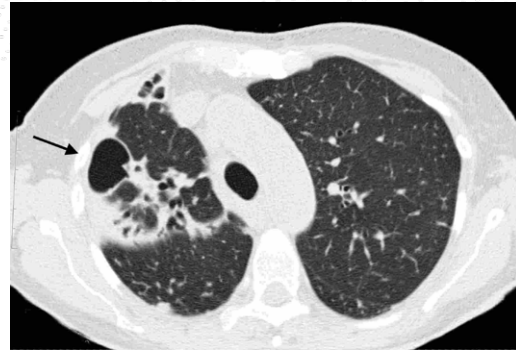


Figura 3. Doença pulmonar fibrocavitária por *M. kansasii*. Corte axial em janela de parênquima mostra consolidações, ectasias brônquicas e grande cavidade com parede fina (setas).

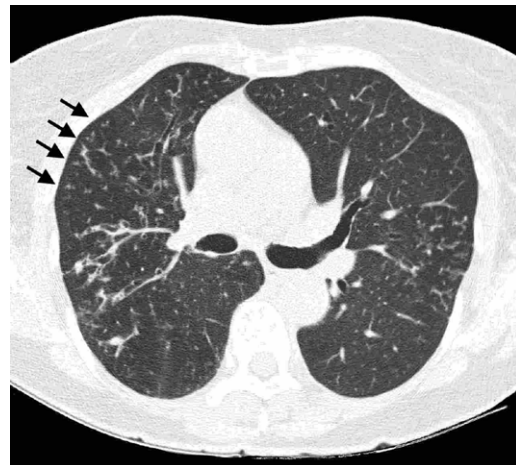


Figura 4. Doença pulmonar nodular/bronquiectásica por *M. gordonae*. Corte axial em janela de parênquima dos lobos superiores que mostra diversas opacidades centrolobulares por preenchimento bronquiolar (setas).

Tabela 1. Quadro comparativo entre as características tomográficas das MNT e tuberculose

	MNT FIBROCAVITÁRIA	MNT NODULAR/ BRONQUIECTÁSICA	TUBERCULOSE
CAVIDADES	PAREDE FINA	SEM CAVIDADE	PAREDE ESPESSA
NÓDULOS	+	++++	++
DISTORÇÃO ARQUITETURAL	++++	+	++
CONSOLIDAÇÕES	++	+	++++
LESÕES PREEXISTENTES	++++	+	+
BRONQUIECTASIAS	DE TRAÇÃO	CILÍNDRICAS	DE TRAÇÃO APÓS CURA

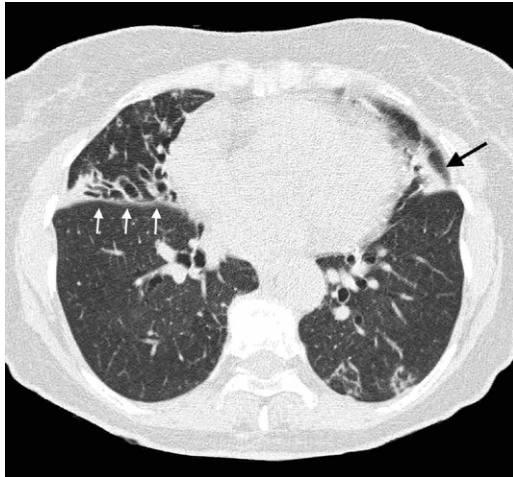


Figura 5. Doença pulmonar nodular/bronquiectásica por *M. gordonae*. Corte axial em janela de parênquima do lobo médio e língula que mostra bronquiectasias (setas brancas) e pequena consolidação na língula (seta preta).

Linfonodomegalias e derrames pleurais são incomuns nas formas fibrocavitárias e nodular/bronquiectásica^{2,3}. Em geral, as formas fibrocavitárias têm um prognóstico pior e a melhora em muitos casos é parcial, com períodos de recorrência³.

Uma terceira forma menos comum de doença pulmonar por MNT é a pneumonia por hipersensibilidade ao complexo *M. avium* (MAC) que ocorre pelos aerossóis dispersados em banheiras de hidromassagem. O aspecto radiológico é composto por opacidades em vidro fosco, nódulos centrolobulares e áreas de aprisionamento aéreo³, assim como ocorre em apresentações de pneumonia por hipersensibilidade secundárias a outras causas.

A diferenciação entre as MNT e a tuberculose tem sido objeto de estudo de trabalhos mais recentes com inteligência artificial (IA). Os desenhos de estudo variam entre modelos que detectam a frequência das lesões em cada doença a outros que analisam as características mais pertinentes para fazer essa diferenciação. No entanto, ainda serão necessários mais trabalhos para estabelecer o papel dos modelos de inteligência artificial no diagnóstico das MNT e a diferenciação para outras doenças^{9,10}.

»» REFERÊNCIAS

1. Freitas RM, Prado R, Prado FL, et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010 Nov-Dec;43(6):651-6
2. Funari M, Kavakama J, Shikanai-Yasuda MA, et al. Chronic pulmonary paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis): high-resolution CT findings in 41 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 59–64.
3. Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, et al. Thoracic paracoccidioidomycosis: radiographic and CT findings. *Radiographics* 2012; 32: 71-84.
4. Muniz MAS, Marchiori E, Magnago M, et al. Paracoccidioidomycose pulmonar- aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. *Radiol Bras* 2002; 35:147-54.
5. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest* 2012; 14: 1260-6.
6. Tobón AM, Agudelo CA, Osório ML, et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(7):898–904.
7. Marchiori E, Valiante PM, Mano CM, et al. Paracoccidioidomycosis: high-resolution computed tomography-pathologic correlation. *Eur J Radiol* 2011;77(1):80-84.
8. do Valle AC, Guimarães RR, Lopes DJ, et al. Thoracic radiologic aspects in paracoccidioidomycosis [in Portuguese]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992;34(2):107–115.
9. Souza AS Jr, Gasparetto EL, Davaus T, et al. High-resolution CT findings of 77 patients with untreated pulmonary paracoccidioidomycosis. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(5):1248–1252.

10. Hochhegger B, Marchiori E, Rodrigues R, et al. Consensus statement on thoracic radiology terminology in Portuguese used in Brazil and in Portugal. *J Bras Pneumol*. 2021 Oct 15;47(5):e20200595.
11. Gasparetto EL, Escuissato DL, Davaus T, et al. Reversed halo sign in pulmonary paracoccidioidomycosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Jun;184(6):1932-4.
12. Barreto MM, Marchiori E, de Brito A, et al. CT morphological features of the reversed halo sign in pulmonary paracoccidioidomycosis. *Br J Radiol*. 2015;88(1055):20150246. doi: 10.1259/bjr.20150246. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26329468; PMCID: PMC4743451.

Ronaldo Carvalho Araújo Filho¹
 Caio Leal Leidersnaider²
 Roberto Mogami³



Aspectos Radiológicos Pulmonares da Covid de Longa Duração

Lung Radiological Aspects of Long-Term Covid

RESUMO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, foi identificada uma síndrome respiratória aguda grave causada por um novo coronavírus. A síndrome foi denominada de doença do coronavírus-19 (COVID-19) e o vírus causador, a síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2). O que se seguiu foi uma das maiores catástrofes epidemiológicas da história recente da humanidade, com efeitos que ainda permanecem nos dias de hoje. Após o período agudo da doença, diversos sintomas persistentes e de resolução lenta compõem o que se denomina como COVID de longa duração. A avaliação e acompanhamento por imagens, em particular com a tomografia computadorizada do tórax é utilizada para caracterizar os padrões mais frequentemente associados a esta síndrome.

PALAVRAS-CHAVE

Coronavírus. Radiografia. Tomografia Computadorizada por RX. Testes de Função Respiratória.

ABSTRACT

In December 2019, in Wuhan, China, a severe acute respiratory syndrome caused by a new coronavirus was identified. The syndrome was called coronavirus disease-19 (COVID-19) and the causative virus, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). One of the most significant epidemiological catastrophes in recent human history followed, with effects that persist today. After the acute period of the disease, several persistent and slowly resolving symptoms make up what is called long-lasting COVID. Imaging assessment and monitoring, in particular chest computed tomography, is used to characterize the patterns most frequently associated with this syndrome.

KEY WORDS

Coronavirus. Radiography. X Ray Computed Tomography. Respiratory Function Tests.

¹ Médico radiologista do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

² Professor da Suprema - Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios e médico radiologista da MedClin

³ Professor Titular de Radiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e médico radiologista da Clínica Felipe Mattoso
 Rua Paulo Moura 101, bloco 2, apto 304, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 22792-237.

»» INTRODUÇÃO

Sequelas de infecções virais já foram relatadas nos surtos da síndrome respiratória aguda pelo SARS-CoV-1 (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Os seguimentos de pacientes que tiveram MERS mostram que 36% apresentam alterações residuais por lesões semelhantes à fibrose após seis semanas¹. Idade elevada e sexo masculino estiveram associados a mais complicações pós-SARS e MERS^{2,3}.

Após quatro semanas do início da doença relacionada ao coronavírus-19 (COVID-19), a persistência de sintomas respiratórios, que podem estar acompanhados de distúrbios mentais e sintomas genéricos como fadiga é conhecida como COVID de longa duração (CLD). O período pós-agudo pode ser subdividido em subagudo quando ocorre nas 12 primeiras semanas ou crônico se os sintomas continuam por mais de 12 semanas, sem que haja uma explicação por um outro diagnóstico^{4,5}. Nos relatos de literatura, a prevalência da CLD oscila entre 32,6% e 87,4%⁵. Em pacientes que foram hospitalizados, em torno de 50-70% apresentam sintomas de CLD até três meses depois da alta. Nos doentes que não foram hospitalizados, cerca de 50-75% são assintomáticos, um mês após a doença⁶.

As causas para os sintomas da CLD são variadas e incluem a persistência do vírus no sangue, reinfecção, reações inflamatórias ou imunes, fatores psicológicos e sequelas de infecções². Os sintomas mais comuns são a fadiga, tosse, dispnéia e distúrbios neuropsicológicos⁷. Do ponto de vista da função pulmonar há uma redução da capacidade de difusão^{1,2}.

Segundo as diretrizes da *British Thoracic Society*, no seguimento dos pacientes com a CLD é recomendável a realização de radiografia de tórax após 12 semanas do início da doença. A existência de alterações radiográficas ou persistência de sintomas neste período demanda a realização de uma segunda radiografia. Caso o panorama continue inalterado ou piore, uma tomografia computadorizada (TC) e angiotomografia são necessárias para elucidação diagnóstica⁸.

Em pacientes que tiveram COVID-19, diversos trabalhos têm demonstrado a persistência de alterações inflamatórias e, numa pequena percentagem, o desenvolvimento de fibrose pulmonar. Em torno de 7% dos pacientes internados evolui com doença intersticial inflamatória persistente na TC, seis semanas após a alta. A maioria destes pacientes apresenta sinais de pneumonia em organização que regride após o tratamento com corticoides^{9,10}.

Traumas ou eventos infecciosos são acompanhados de uma reação denominada de síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Esta síndrome, quando acompanhada por reações intensas, causa uma tempestade de citocinas que resulta em injúria pulmonar, coagulopatias e insuficiência de múltiplos órgãos. No entanto, em contraposição a esta reação inflamatória, o organismo responde com uma imunodepressão que visa restabelecer a homeostase do sistema imunológico, a síndrome de resposta anti-inflamatória. Quando a resposta anti-inflamatória é muito exacerbada, o resultado é a persistência da inflamação, imunossupressão e catabolismo. Um estado descrito em pacientes que tiveram septicemias e que também ocorre na CLD¹¹. Um efeito secundário à síndrome de resposta anti-inflamatória é a maior suscetibilidade às infecções de outra natureza e a reativação da infecção viral original. Em paralelo, são encontrados níveis elevados de fator de transformação do crescimento beta que está associado à fibrose pulmonar¹¹.

ASPECTOS DE IMAGEM <<<

Análises de radiografias de pacientes pós-COVID com 12 semanas de evolução são anormais em 32% dos casos. Os fatores associados à persistência de alterações radiográficas são idade elevada, duração da internação, obesidade e nível aumentado de LDH¹².

Nas TCs de tórax, as opacidades em vidro fosco são as alterações mais comuns. Após três meses de seguimento também se identificam reticulações e bronquiectasias, proporcionais à gravidade do quadro clínico durante o período de internação. A fisiopatologia destas alterações parece estar relacionada às sequelas das fases do dano alveolar difuso e

a micro e macrotromboses pulmonar. Idade acima de 50 anos, maior extensão de comprometimento do parênquima, síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA) e uso de ventilação mecânica estão associados aos achados das TCs¹³.

A comparação entre grupos de pacientes internados pós-alta que tiveram ou não COVID-19 mostra que os pacientes pós-COVID apresentam maior risco de mortalidade, readmissão e disfunção de múltiplos órgãos, principalmente os indivíduos acima de 70 anos. A taxa de readmissão é de 29% e de mortalidade de 12% após 140 dias de alta^{4,14}.

As causas de lesões semelhantes à fibrose na CLD ainda não são bem conhecidas, mas podem estar relacionadas às complicações do período de internação como a doença pulmonar induzida por ventilação mecânica, hiperóxia e pneumonias bacterianas^{9,5,15}. Também é digno de nota que nem todas as lesões ocorrem por fibrose e que há um componente atelectásico nas lesões. Trabalhos prévios que analisaram descobertas semelhantes nos surtos de SARS-CoV-1 e MERS-CoV mostraram que essas alterações desapareceram com o tempo¹⁶.

De forma didática reconhecem-se cinco padrões de apresentação das lesões na TC de tórax. O padrão de reabsorção (79,3%), de doença de pequenas vias aéreas (66,5%), misto (51,7%), de lesões semelhantes à fibrose (37,9%), de lesões semelhantes à pneumonia intersticial não-específica (PINE) (13,8%) e de lesões semelhantes à pneumonia em organização (6,9%)¹⁷.

A principal alteração do padrão de reabsorção é a opacidade em vidro fosco que tem significado diferente do vidro fosco da fase aguda. Na CLD, o vidro fosco representa processo inflamatório residual e que tende a desaparecer com o tempo¹⁷.

No padrão de doença de pequenas vias aéreas destaca-se a presença de aprisionamento aéreo que pode ser ocasionado por bronquiolite constrictiva ou uma alteração da microvasculatura pulmonar, ambos associados a distúrbios de ventilação/perfusão¹⁷.

O padrão de alterações semelhantes à PINE (reticulado periférico, irregularidade de interfaces, opacidades em vidro fosco) se sobrepõe ao de lesões semelhantes à fibrose e suscita os mesmos questionamentos em relação à importância clínica

deste achado na avaliação de longo prazo.

Em resumo pode-se afirmar que as alterações pós-COVID-19 são comuns e variadas do ponto de vista clínico. Os sintomas mais frequentes são a fadiga e dispneia. Em torno de 21% dos pacientes permanecem sintomáticos após cinco semanas e 13,7% após 12 semanas. Os protocolos de seguimento incluem a radiografia de tórax com 12 semanas e a TC nos casos com sintomas ou alterações radiológicas persistentes. Uma parte destes pacientes desenvolve fibrose pulmonar cuja origem é multifatorial ligada a ação direta do vírus, reação inflamatória sistêmica, infecções associadas, oxigenoterapia, ventilação mecânica e fatores genéticos¹⁸.

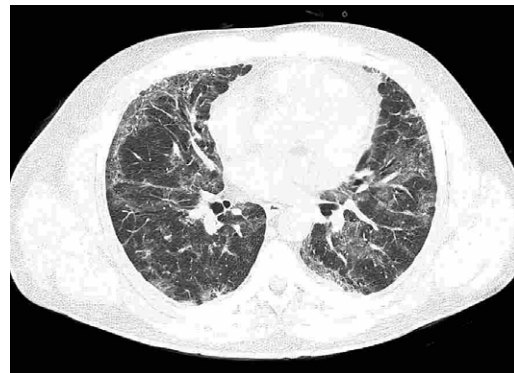


Figura 1. Tomografia computadorizada de tórax em janela de parênquima evidenciando padrão de reabsorção caracterizado por opacidades em vidro fosco geográficas difusas.

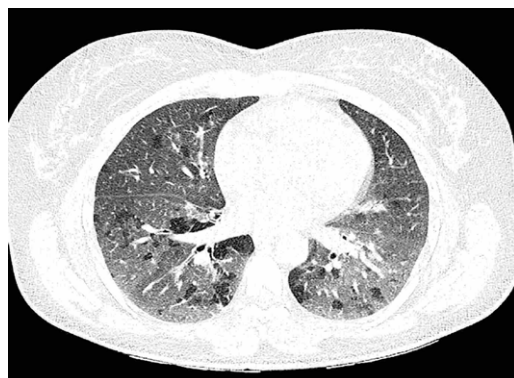


Figura 2. Tomografia computadorizada de tórax em janela de parênquima, com apneia expiratória evidenciando padrão de doença de pequenas vias aéreas que caracteriza por regiões com aprisionamento aéreo lobular e esparso por ambos os pulmões.

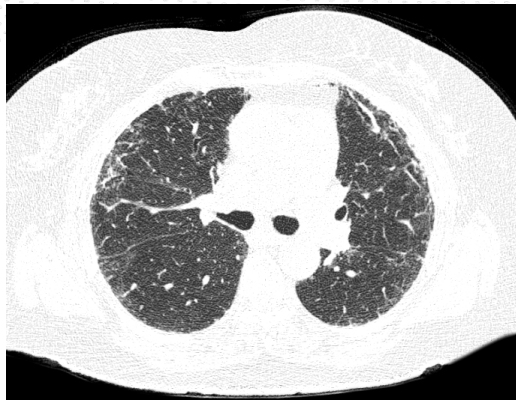


Figura 3. Tomografia computadorizada de tórax em janela de parênquima evidenciando padrão de lesões semelhantes à pneumonia intersticial não-específica, com espessamento de septos e opacidades em vidro fosco periféricas.

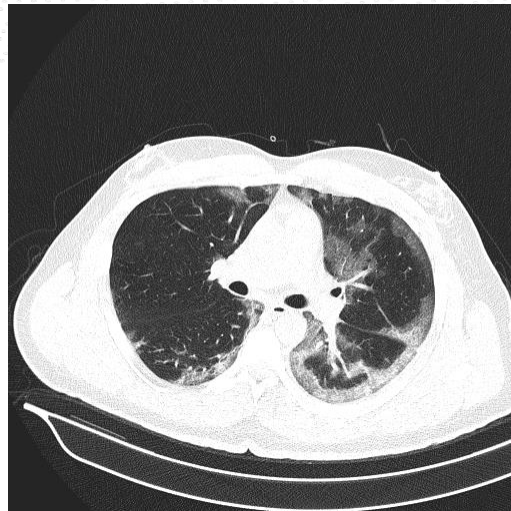


Figura 5. Padrão semelhante a pneumonia em organização: Opacidades em vidro fosco periféricas e centrais; perifissurais e aspecto de halo invertido no lobo inferior esquerdo.

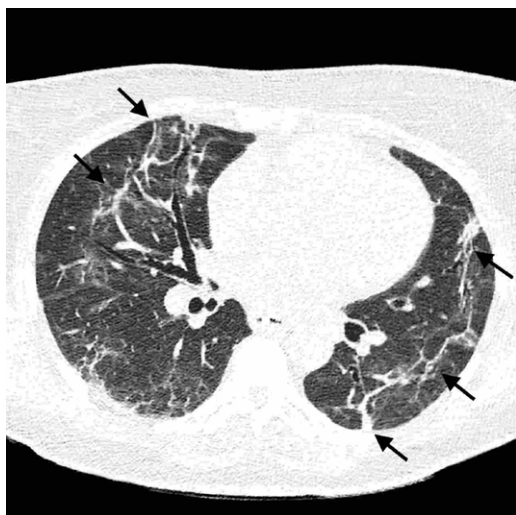


Figura 4. Tomografia computadorizada de tórax em janela de parênquima evidenciando padrão de lesões semelhantes à fibrose, com destaque para as bandas parenquimatosas bilaterais (setas).



Figura 6. Padrão semelhante a pneumonia intersticial não específica: Opacidades em vidro fosco periféricas nos lobos inferiores; áreas de preservação do espaço subpleural

»» REFERÊNCIAS

1. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021.
2. Cherez-Ojeda I, Gochicoa-Rangel L, Salles-Rojas A, Mautong H. [Follow-up of patients after COVID-19 pneumonia. Pulmonary sequelae]. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(4):350-69.
3. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3):e13746.
4. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693.

5. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15.
6. Fernandez-de-Las-Penas C, Palacios-Cena D, Gomez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5).
7. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2020.
8. British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia. 2020.
9. Aronson KI, Podolanczuk AJ. Lungs after COVID-19: Evolving Knowledge of Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(5):773-4.
10. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(5):799-806.
11. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021.
12. Wallis TJM, Heiden E, Horno J, Welham B, Burke H, Freeman A, et al. Risk factors for persistent abnormality on chest radiographs at 12-weeks post hospitalisation with PCR confirmed COVID-19. *Respir Res.* 2021;22(1):157.
13. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2021;299(1):E177-E86.
14. Donnelly JP, Wang XQ, Iwashyna TJ, Prescott HC. Readmission and Death After Initial Hospital Discharge Among Patients With COVID-19 in a Large Multihospital System. *JAMA.* 2021;325(3):304-6.
15. Rai D. Post COVID 19 Sequelae Issue Which Remain Unanswered. *Journal of Applied Sciences and Clinical Practice.* 2020;1(1):7-10.
16. MURPHY, MC; Little, B.P. Chronic Pulmonary Manifestations of COVID-19 Infection: Imaging Evaluation. *Radiology* 2023; 307(2):e 222379
17. Mogami R, Araújo Filho RC, Chantong CGC, Almeida FCS, Koifman ACB, Jauregui GF, et al. The Importance of Radiological Patterns and Small Airway Disease in Long-Term Follow-Up of Postacute COVID-19: A Preliminary Study. *Radiol Res Pract.* 2022 May 5:2022:7919033.
18. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(2):L257-L65.

Phillipe Martins¹

Avaliação por imagem dos Pacientes com Enfisema Pulmonar

Imaging Evaluation of Patients with COPD



>>> RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) está entre uma das principais causas de morbidade e mortalidade ao longo do mundo. É definida como obstrução irreversível do fluxo aéreo, com apresentação heterogênea, podendo acometer as vias aéreas ou o parênquima pulmonar. Os pacientes com DPOC frequentemente apresentam outras comorbidades, que se correlacionam e modificam os seus prognósticos. A tomografia computadorizada de tórax se tornou o principal exame de imagem para avaliação do DPOC da forma mais completa, caracterizando os seus múltiplos fenótipos.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Tomografia computadorizada de tórax; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Enfisema pulmonar; Via aérea; Pulmão.

>>> ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. It is defined by irreversible airflow obstruction and is a heterogeneous disease that affects the airways and/or the parenchyma. Comorbidities can often coexist with COPD, worsening the prognosis of both morbid conditions. These distinct aspects of COPD can be addressed through imaging, with computed tomography (CT) being the technique of choice for phenotype-driven characterization.

>>> KEY WORDS

Chest computed tomography; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary emphysema; Airway; Lung.

¹ Mestre em Radiologia - Membro do Colégio Brasileiro de Radiologia - Membro da Sociedade de Radiologia do Rio de Janeiro

Rua Barão de Flamengo, 24, 101, CEP:22220-080, Flamengo, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Email: phillipe.martins19@gmail.com

>>> ABBREVIATIONS

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease
CT: Computed tomography
CXR: Chest x-ray
FEV1: Forced expiratory volume in 1 second
FVC: Forced vital capacity
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HU: Hounsfield unit
PFT: Pulmonary function tests

>>> INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined by spirometric evidence of air-flow obstruction and includes conditions such as emphysema, chronic bronchitis, and reversible or irreversible small airways obstruction¹. It is a globally distributed condition, given that its primary causal factor is tobacco smoking, a habit in societies worldwide^{2,3}. COPD has a prevalence of 11.7 %, leading to approximately three million deaths annually, including its complications³. COPD is the fourth leading cause of death in the United States⁴. According to the World Health Organization, COPD is projected to become the third leading cause of death worldwide by the year 2030⁵.

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) is the most widely used international classification system for COPD patients. GOLD is subdivided into four grades based on the ratio of forced expiratory volume in 1 second (FEV1) to forced vital capacity (FVC) of less than 0.7 and the FEV1 predictive percentage^{1,3}. The treatment goals are to reduce the progression of symptoms, alleviate acute decompensation and provide support, using Beta-2-agonist or antimuscarinic bronchodilators, inhaled corticosteroids, oxygen supplementation, antibiotics, and finally, lung reduction surgery or transplantation⁶.

COPD is an insidious disease, with many years between the development of pulmonary function abnormalities and the onset of serious respiratory symptoms⁷. Respiratory symptoms are sometimes erroneously attributed to aging, higher

body mass index and other diseases, leading to underrecognition and delayed diagnosis⁸. The two major pathophysiologic features of the COPD are emphysematous destruction of lung structure and morphofunctional airway disease. Pulmonary function tests (PFT) are used for the diagnosis and assessment of COPD, but PFT have limited value in measuring airway obstruction, especially in small airways that are predominantly affected before the onset of emphysema⁹. Furthermore, normal spirometry is now known not to imply an absence of lung or airway injury and patients with normal spirometry who have a history of chronic tobacco smoke exposure might have substantial airway and parenchymal disease detected by CT scan¹⁰.

COPD is also associated with significant extrapulmonary multimorbidity, including cardiovascular, endocrine, and musculoskeletal system abnormalities, all of which impact the quality of life and prognosis of the patient. Additionally, COPD patients are at high risk for lung cancer¹¹.

Imaging modalities were classically performed primarily to assess lung morphology. However, with the advancement of knowledge about radiogenomics and COPD phenotypes associated with extrapulmonary manifestations, CT takes on a new challenge. The aim of this review is to summarize the current role of CT in the assessment of patients with COPD. Magnetic resonance imaging in COPD patients is beyond the scope of this article due to its limited availability on a large scale in low-resource countries, its high cost for use in research studies and requires validations through several multicenter randomized controlled trials.

IMAGING <<<

Radiographic

Chest X-ray (CXR) has been used in the examination of patients with emphysema in the past. Signs of COPD were described, including the presence of air-filled bubbles, rectification and lowering of the diaphragm, focal reduction of pulmonary vasculature, and increased retrosternal space^{2,3,12}. The only direct radiographic sign of emphysema is the presence of bullae⁹.

Despite the low cost and widespread availability of CXR, the limiting drawbacks of radiography include low specificity, reduced sensitivity in assessing mild disease, substantial inter-observer variability in findings interpretation, and the inability to quantify the severity of emphysema⁹.

Computed tomography

The growing availability of CT worldwide position it as the most precise imaging method compared to CXR for characterization of COPD¹. Moreover, the enhanced resolution achieved with modern CT scanners with multiple rows of detectors allows for the thinnest sections possible, and imaging findings correlate well with anatomopathological findings^{13,14}.

CT is a well-recognized imaging approach for identification and quantification of emphysema and bronchial wall thickness, using a combination of visual and quantitative automatic methods. Importantly, the extension of emphysema and bronchial wall thickness are

independent markers of the degree of airflow obstruction and the risk of exacerbation. Emphysema is also associated with an increased risk of all-cause mortality in COPD patients^{1,15}. The spatial distribution of imaging findings serves as a crucial prognostic factor, with lower lobe emphysema indicating worse outcomes¹⁵.

Simple unenhanced thin-section volumetric acquisition is recommended when utilizing chest CT for COPD patients¹⁶. CT scans should be evaluated with lung window settings (usually with window level – 700 UH and window width 1500 UH). Expiration acquisition is advisable and post-processing features should always be included, such as minimum intensity projection (MinIP) reconstruction, for better visualizations of subtle emphysema and other lower attenuation changes^{1,9}.

A Statement of the Fleischner Society for CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease recommend a setting for scan parameters (table 1)¹.

Table 1. Standard CT parameters for evaluation of COPD

Parameter	Value
CT configuration	Multidetector row CT ≥ 16 detectors
Pitch	1 – 14
Collimation	≤ 1 mm
Kilovolt peak	120
Effective milliamperere second	40 – 200
Reconstruction algorithms	Smooth and sharp
Reconstruction section	0.625 – 1 mm

Modified to Fleischner Society¹.

There is a visual phenotype CT classification system for stratifying COPD patients based on the predominance of imaging findings. Patients are classically categorized into emphysematous or airway disease predominant with substantial overlapping¹ (figure 1).

Pulmonary emphysema is identified by areas of low attenuation on CT, corresponding to abnormal permanent dilatation of the air spaces

distal to the terminal bronchioles in the pathological specimens, accompanied by alveolar wall destruction^{3,9,13}. The emphysematous group is classified into centrilobular, paraseptal and panlobular types based on a visual approach (figure 1).

The centrilobular form of emphysema (figure 1A) is the type most closely associated with tobacco and is upper lung predominant⁹. Centrilobular types are trace with minimal centrilobular

lucencies occupying < 0.5% of a lung zone; mild with scattered centrilobular lucencies involving 0.5 – 5% of a lung zone; moderate with many well-defined centrilobular lucencies occupying > 5% of any lung zone; confluent with coalescent centrilobular lucencies that compromise multiple secondary pulmonary lobules without distortion architecture; advanced destructive emphysema with panlobular lucencies, with hyperexpansion of secondary pulmonary lobules and distortion of pulmonary architecture. The panlobular pattern (figure 1B) is classically described in patients

with alpha1-antitripsin deficiency that show lower lobe predominant lucencies involving generalized destruction of all acini. Paraseptal are subdivided into two groups, mild paraseptal emphysema and substantial paraseptal emphysema, the former exhibit small (≤ 1 cm), well-demarcated rounded juxtaleural lucencies aligned in a row along a pleural margin, while the latter exhibit large (> 1 cm) juxtaleural cyst-like lucencies or bullae, involving more than one lung apex aligned in a row along a pleural margin¹ (figure 1A).

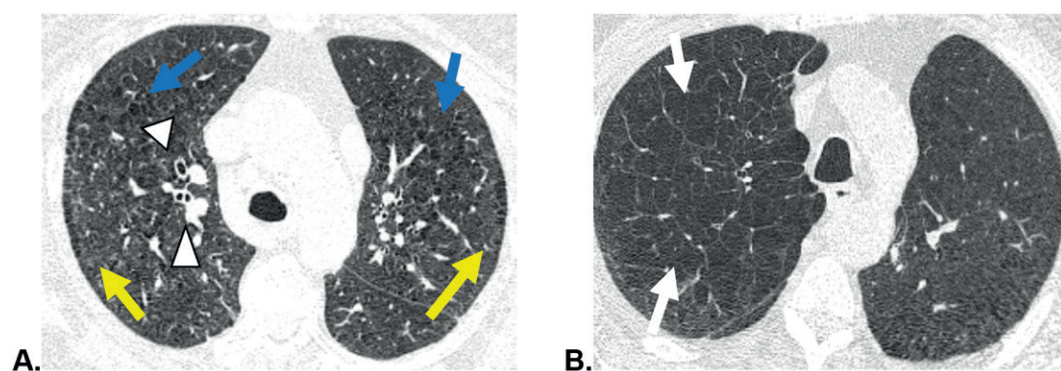


Figure 1. Subtypes of emphysema and bronchial wall thickness depicted in axial chest CT lung window images of different patients (A - B). In (A), bronchial wall thickness is indicated by the white arrowhead, while paraseptal (yellow arrow) and centrilobular (blue arrow) emphysema are also visible. Panlobular emphysema (white arrow) is shown in another patient (B). Courtesy Dr. Pedro Augusto Gama Carpentieri Primo.

Objective quantification of emphysema using CT involves automated tool employing mathematic approaches (also called metric) by computer assisted methods, measuring emphysema area at full inspiration image through threshold density value, histogram mapping, or overall CT density of the lung parenchyma. There is some divergence in the literature regarding the best Housfield unit (UH) density value to define emphysema, but most software utilize a value bellow -950 UH^{13,17,18}. Quantitative CT analysis is useful in evaluating mild emphysema, as it may go unnoticed on visual analysis. Nevertheless, quantitative CT may present a false positive rate of emphysema and cannot describe emphysema distribution relative to secondary lobar⁹.

Airway disease pattern types are bronchial disease and small airway disease. Bronchial disease

reveals thickening of walls of segmental and sub-segmental airways (figure 1A and 2C) but lacks consensus regarding technique and measuring cutoff value³. Small airway disease shows peripheral micronodular inflammatory centrilobular opacities, associated or not gas trapping¹. Abnormal air trapping is a hallmark of small airway disease. Air trapping pathophysiology is understood by prolonged lung emptying due to bronchiolar narrowing and emphysematous destruction with loss of the elastic recoil force needed to drive air out of the lungs as an indirect sign of peripheral airway obstruction, predominantly seen on expiratory images^{1,15}.

Data suggests that small airways abnormality (e.g. air trapping) precedes emphysema development^{3,8,19}. Resistance to flow through tubes is inversely related to the reduction in the radius rai-

sed to the fourth to fifth power²⁰. A Mc Donough et al study with 78 patients with COPD indicates that narrowing and loss of terminal bronchioles precede emphysematous destruction in COPD²⁰. Autopsy studies have showed that up to one-third of the lung can be destroyed by emphysema before respiratory function becomes impaired⁹.

Respiratory symptoms typically precede airflow limitation. Furthermore, patients without spirometry abnormalities may demonstrate emphysema, thickening of airway walls and air entrapment³. Substantial heterogeneity exists among patients with COPD with respect to clinical presentation, physiological characteristics, imaging characteristics, response to therapy, disease progression, and, ultimately, survival²¹. Thus, Chest CT has the potential to identify early disease in individuals without airflow obstruction^{7,8}.

Additional visual features on CT include trachea abnormalities and cylindrical bronchiectasis. The trachea may adopt a characteristic morphology in CT exams such as outpouching/diverticula, tracheobronchomalacia, and the trachea "in sabre", which increases anteroposterior diameter and shorten transverse diameter, but is not a pathognomonic sign³.

The classical bronchiectasis definition is a dilated bronchial lumen relative to the adjacent artery, lack of bronchial tapering, or the presence of bronchi within 1 cm of the pleural surface. Of note, bronchiectasis is associated with more severe airflow obstruction and with hospital admission for exacerbation¹.

COPD patients experience exacerbations during the natural course of disease that worsen prognostication. One of the causes of exacerbation is infectious agents and viral is more common. Of note, therapy with corticosteroid inhalator is associated with increased risk of infection occurrence, higher glucose level and osteopenia. CT is a good option in the setting of COPD exacerbation wherever it shows consolidation or ground glass infiltrates for infection⁶.

COPD is not a single-organ disease¹⁰. While prevalence of COPD is higher in elderly people, multimorbidity is common in these individuals,

being that tobacco is a common risk factor for both conditions. Multimorbidity influences mortality and hospitalizations regardless of the severity of airflow obstruction and deserves specific treatment²². Therefore, routine chest CT during follow up can aid in identifying comorbid conditions and certain CT features may serve as surrogate markers of comorbidity in COPD patients⁴.

The cardiovascular system can be affected in COPD patients¹. Cardiovascular disease has a greater prevalence in COPD, and the risk of cardiovascular events is heightened after an acute exacerbation of COPD. Coronary artery calcifications depicted on routine CT is considered evidence of high risk for coronary events and raised mortality in COPD. Even a non-ECG-gated CT done in clinical COPD context could assess coronary calcification besides ECG-gated CT. This important finding suggests that clinically available chest CT scans may provide information about heart disease risk that can then guide further cardiac evaluation and optimization of cardiac risk reduction strategies in patients with COPD^{4,19} (figure 2A and B).

In regions with reduced ventilation, hypoxic vasoconstriction occurs leading to increased pulmonary arterial resistance and, secondary to adaptive processes, pulmonary hypertension, and right ventricular dysfunction. Pulmonary hypertension is an independent predictor of hospitalization and death in COPD patients. Pulmonary artery-aorta ratio of more than 1 was shown to be an independent risk factor for exacerbations in patients with COPD³.

The incidence of vertebral fractures on chest CT is increased in individuals with COPD. Evaluation of the lung parenchyma and thoracic vertebrae on chest CT imaging may provide critical insight into osteoporosis risk, suggesting that chest CT imaging may facilitate selection of those high-risk patients that should be referred for further bone mineral density assessment, especially men with COPD not contemplated for general osteoporosis screening guidelines. Moreover, sarcopenia in COPD patients exhibits a high prevalence with a worse prognosis. Skeletal muscle area measured at CT has been associated with clinical outcomes and exacerbations in COPD patients^{4,19}.

In addition, lung cancer is also frequently observed in individuals with COPD and is a major cause of mortality. COPD patients have various risk factors for osteoporosis, such as low BMI, decreased activity, tobacco smoking, age, systemic inflammation, and use of corticosteroids. Annual low-dose CT scans are recommended for lung cancer screening in indi-

viduals with COPD due to smoking, following guidelines for the general population²². There is a growing demand for CT scans in middle-aged to elderly patients in lung cancer screening, including those with COPD. CT scans for lung cancer screening and COPD monitoring provide a valuable opportunity for risk stratification for comorbidities in these patients^{4,23} (figure 2).

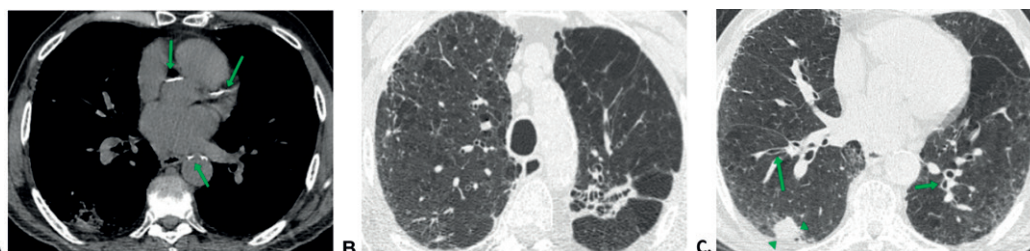


Figure 2. COPD patients with additional features in chest CT (A – C). In A and B, CT image of the same patient show emphysematous destruction of lung parenchyma and calcification in the aorta and coronary arteries. In C, CT image reveals a suspicious lung nodule (green arrowhead), as well as emphysema and bronchial wall thickness (green arrow). Courtesy Dr. Pedro Augusto Gama Carpentieri Primo.

»» CONCLUSION

COPD is a significant public health problem; however, it is also a common, preventable, and treatable disease. Extensive underdiagnosis and misdiagnosis result in patients receiving no treatment or incorrect treatment.

Given the heterogeneity of COPD with various patient phenotypes, variable symptom progression, and response rates to treatment, CT imaging aids physicians in making specific individual diagnoses that better characterize the patient's chronic lung disease profile. This facilitates a more personalized approach to medicine. Additionally, CT helps identify the presence of frequent comorbidities that may be overlooked in regular clinical practice, deserving proper treatment. There is a wealth of information that can be extracted from a single, full-inspiration CT image.

ACKNOWLEDGEMENTS ««

I would like to express my gratitude to Dr. Pedro Augusto Gama Carpentieri Primo for his invaluable contributions in providing and preparing characteristic CT imaging studies for COPD.

>>> REFERÊNCIAS

1. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor HU, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277(1):192–205.
2. Leonardo PB, Capone D, Motta JPS, Lopes AJ, Nunes DH, de Oliveira JGP, Capone R. Imagem em DPOC. *Pulmão RJ*. 2009;1(148), 38–44. https://www.sopterj.com.br/wpcontent/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2009/atualizacoes-tematicas/imagem-em-dpoc.pdf.
3. Jaramillo FA, Salazar JAM. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical and Radiologic Findings in Computed Tomography. *Rev. Colom. Radiol*. 2018;29(4): 5018-24.
4. Singhvi D, Bon J. CT Imaging and Comorbidities in COPD. *Chest*. 2021;159(1):147–53.
5. Sheikh K, Coxson HO, Parraga G. This is what COPD looks like. *Respirology*. 2016;21(2):224–36.
6. Fernandes FLA, Cukier A, Camelier AA, Fritscher CC, Costa CH da, Pereira EDB, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of COPD: questions and answers. *J Bras Pneumol*. 2017;43(4):290–301.
7. Tsushima K, Sone S, Fujimoto K, Kubo K, Morita S, Takegami M, et al. Identification of Occult Parenchymal Disease Such as Emphysema or Airway Disease Using Screening Computed Tomography. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2010;7(2):117–25.
8. Labaki WW, Han MK. Improving Detection of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(Supplement_4):S243–8.
9. Litmanovich D, Boiselle PM, Bankier AA. CT of pulmonary emphysema - current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol*. 2009;19(3):537–51.
10. Washko GR, Coxson HO, O'Donnell DE, Aaron SD. CT imaging of chronic obstructive pulmonary disease: insights, disappointments, and promise. *Lancet Respir Med*. 2017;5(11):903–8.
11. Agusti A, Faner R. CT in COPD: To be or not to be. *Respirology*. 2022;27(4):258–9.
12. Irion KL, Marchiori E, Hochegger B. Diagnóstico tomográfico de enfisema pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):821–3.
13. Hochegger B, Alves GRT, Irion KL, Moreira J da S, Marchiori E dos S. Índice de enfisema pulmonar em coorte de pacientes sem doença pulmonar conhecida: influência da idade. *J Bras Pneumol*. 2012;38(4):494–502.
14. Hochegger B. Imaging and COPD. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):487–8.
15. Ley-Zaporozhan J, van Beek EJR. Imaging phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(6):1340–52.
16. Hochegger B, Marchiori E, Irion KL, Zanetti G. Iodinated contrast media and its influence in emphysema CT measurements. *Clin Imaging*. 2012;36(2):160.
17. Alves GRT, Marchiori E, Irion KL, Teixeira PJZ, Berton DC, Rubin AS, et al. The effects of dynamic hyperinflation on CT emphysema measurements in patients with COPD. *Eur J Radiol*. 2014;83(12):2255–9.
18. Gomes P, Bastos HN e, Carvalho A, Lobo A, Guimarães A, Rodrigues RS, et al. Pulmonary Emphysema Regional Distribution and Extent Assessed by Chest Computed Tomography Is Associated With Pulmonary Function Impairment in Patients With COPD. *Front Med*. 2021;8:705184.
19. Benlala I, Laurent F, Dournes G. Structural and functional changes in COPD : What we have learned from imaging. *Respirology*. 2021;26(8):731–41.
20. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567–75.
21. Park J, Hobbs BD, Crapo JD, Make BJ, Regan EA, Humphries S, et al. Subtyping COPD by Using Visual and Quantitative CT Imaging Features. *Chest*. 2020;157(1):47–60.

22. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2023 REPORT). www.goldcopd.org
23. Kiyokawa H, Muro S, Oguma T, Sato S, Tanabe N, Takahashi T, et al. Impact of COPD Exacerbations on Osteoporosis Assessed by Chest CT Scan. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2012;9(3):235–42.

Roger Ancillotti Filho¹
 Liuhan Oliveira de Miranda²
 Alessandro Severo Alves de
 Melo³



Achados de Imagem do Edema Pulmonar através da Tomografia Computadorizada

CT Imaging Findings of Pulmonary Edema

>>> RESUMO

O edema pulmonar é definido como o acúmulo extravascular de líquido nos pulmões, podendo ser classificado quanto aos seus mecanismos fisiopatológicos, resumidos na equação de Starling e tendo como principais protótipos etiológicos, o edema pulmonar cardiogênico e o edema por síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)^{1,2,4}. Na presente revisão, apresentamos os principais achados tomográficos que nos permitem distinguir entre essas duas entidades, além de sugerir prováveis diagnósticos diferenciais menos prováveis. Por fim, destacamos a importância do atual uso de um método quantitativo prático na avaliação de rotina do edema pulmonar⁵.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Edema pulmonar, tomografia computadorizada.

>>> ABSTRACT

Pulmonary edema is defined by a extravascular accumulation of fluid in the lungs, which can be classified according to its pathophysiological mechanisms, summarized in the Starling equation and having as main etiological prototypes, cardiogenic pulmonary edema and due to acute respiratory distress syndrome (ARDS)^{1,2,4}. In the present review, we present the main tomographic findings that allow us to distinguish between these two entities, in addition to suggesting less likely differential diagnoses. Finally, we highlight the importance of the current use of a practical quantitative method in the routine assessment of pulmonary edema⁵.

>>> KEY WORDS

Pulmonary edema, computed tomography.

¹ Médico do Departamento de Ensino e Pesquisa do Hospital Central do Exército, médico radiologista do Hospital São Vicente de Paulo.

² Pós-graduando em radiologia pelo Hospital Central do Exército.

³ Professor Associado do Departamento de Radiologia da Universidade Federal Fluminense.

Departamento de Radiologia, Hospital Central do Exército, R. Francisco Manuel, 126 - Benfica, Rio de Janeiro - RJ, 20911-270

Tel.: (86)9 9416-1440

E-mail: liuhan.oliveira@gmail.com

>>> INTRODUÇÃO

O edema pulmonar é definido como o **acúmulo extravascular de líquido nos pulmões**^{2,4}. Existem várias maneiras de categorizar o edema pulmonar. Uma abordagem mais prática seria dividir o edema pulmonar em cardiogênico e não cardiogênico, uma vez que essa é a principal causa dessa patologia. Classificações mais complexas (Tabela 1) baseiam-se na fisiopatologia do edema pulmonar, explicada pela equação de Starling^{1,2,4}. Essa abordagem leva em consideração três fatores determinantes: (i) o equilíbrio entre as pressões hidrostática e coloidosmótica nos capilares do interstício pulmonar; (ii) a permeabilidade das membranas capilar e alveolar e (iii) a capacidade de reabsorção do fluido intersticial pelos vasos linfáticos^{1,2}.

Edema pulmonar cardiogênico ou hidrostático é definido por **um aumento na pressão capilar hidrostática, secundário a uma elevação da pressão dos vasos pulmonares**, fisiopatologia usualmente observada no edema cardíaco agudo ou na sobrecarga de volume. O edema pulmonar não cardiogênico ou edema por permeabilidade, por sua vez, é caracterizado pela presença de intensa inflamação alveolar e intersticial, ocasionada por um **dano mediado por células imunes inatas** do endotélio e da barreira epitelial alveolares, com consequente edema pulmonar exsudativo, rico em proteínas³.

Postulava-se que as forças de filtração de Starling eram as únicas forças motrizes para o fluxo de líquido da corrente sanguínea para o espaço extravascular. Nas últimas quatro décadas, foram feitos quatro refinamentos importantes: (i) a reabsorção de líquidos do espaço alveolar é realizada principalmente pelo transporte vetorial ativo de sódio; (ii) no cenário específico de insuficiência cardíaca, bombas que normalmente liberam o alvéolo de íons também podem fornecer transporte inverso; (iii) existem pesquisas atuais sobre o esvaziamento ativo do espaço alveolar de sua carga proteica e (iv) existe uma estreita relação entre a ativação do canal iônico e a permeabilidade da barreira³. O aumento rápido na pressão

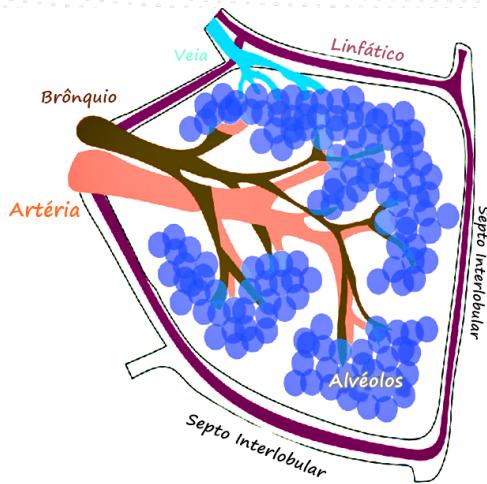
hidrostática nos capilares pulmonares, levando a aumento na filtração transvascular de fluidos e, até mesmo, no transporte ativo de fluidos, resultam em inundação do espaço alveolar (com fluido pobre em proteína), fisiopatologia usualmente observada no edema cardíaco agudo ou na sobrecarga de volume^{1,2}. Em contraste, o aumento da permeabilidade vascular pulmonar, com maior fluxo de fluido e macromoléculas para o interstício e espaços aéreos pulmonares, associado, muitas vezes, à intensa inflamação mediada por células do sistema imunológico inato, e a danos à barreira endotelial alveolar e epitelial alveolar (fluido rico em proteínas) são observados no edema pulmonar não cardíaco³. (Figura 2).

PRINCIPAIS ACHADOS DE IMAGEM <<<

O edema pulmonar cardiogênico é o tipo mais comum de edema pulmonar hidrostático, enquanto a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), o tipo mais comum de edema pulmonar por aumento da permeabilidade capilar, além de corresponderem à primeira e segunda principais causas de edema pulmonar gerais, respectivamente^{1,2}. Assim, é razoável considerar essas entidades como protótipos, sendo essencial que o médico esteja capaz não somente de reconhecer as principais manifestações radiológicas do edema pulmonar agudo, mas distinguir entre uma possível causa cardiogênica ou SDRA, além de fornecer achados adicionais que possam sugerir diagnósticos diferenciais menos prováveis (tabela 1).

Ao longo dos anos, vários estudos tentaram estabelecer critérios radiológicos que pudessem distinguir o edema pulmonar cardiogênico e a SDRA. Os resultados destes estudos não são consistentes, porém diante de alguma concordância, cabe pontuarmos alguns aspectos de imagem tomográficos que podem apontar um diagnóstico diferencial mais provável².

O aumento do tamanho do coração e do volume sanguíneo pulmonar, identificados pela presença de vasos pulmonares dilatados, são característicos do edema pulmonar cardiogênico, enquanto a



LÓBULO PULMONAR SECUNDÁRIO

Figura 1. Desenho esquemático do lóbulo pulmonar secundário do pulmão, estrutura chave para o entendimento dos achados observados na tomografia computadorizada. Os septos interlobulares correm ao longo da periferia do lóbulo, contendo vasos linfáticos. A artéria pulmonar, os brônquios e os vasos linfáticos centrais correm ao longo do centro do lóbulo pulmonar secundário¹.

consolidação do espaço aéreo é mais comum na SDRA. Uma distribuição central é comum no edema pulmonar cardiogênico, enquanto a predominância irregular/periférica é mais comum na SDRA^{1,2}.

Ainda, cabe lembrar que a presença de bronquiectasias de tração nos exames de imagem entre edema pulmonar cardiogênico e SDRA não é significativa para a distinção, já o surgimento de alterações fibróticas no acompanhamento do edema pulmonar é mais sugestivo de SDRA².

No entanto, ainda que esses achados demonstrem uma tendência, **qualquer achado pode ser observado em ambos os mecanismos fisiopatológicos**^{1,2,4}.

Na tomografia computadorizada (TC), o edema pulmonar cardiogênico apresenta opacidade em vidro fosco e consolidação que tendem a mostrar margens septais com gradientes

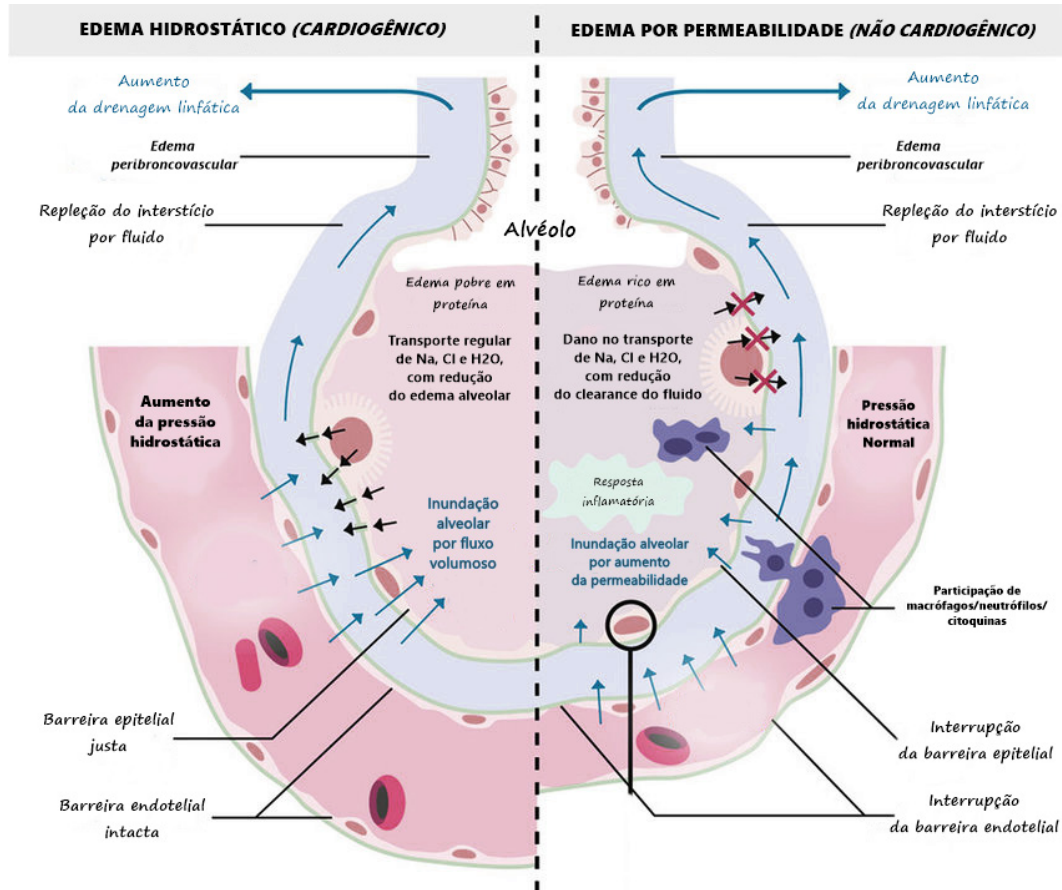


Figura 2. Representação esquemática dos fatores que estão associados ao edema pulmonar cardiogênico e ao não-cardiogênico. Os mecanismos envolvidos e a relação do espaço vascular, do interstício pulmonar e do espaço alveolar, no desenvolvimento do edema pulmonar³.

dependentes da gravidade, acometendo alguns lóbulos secundários e poupando lóbulos pulmonares secundários adjacentes². Por sua vez, na SDRA, o gradiente de opacidade em vidro fosco e consolidação dependente da gravidade e pode se manifestar em todo o pulmão, em vez de envolver lóbulos secundários individuais^{1,2}.

Embora tanto o edema pulmonar cardiogênico quanto a SDRA possam se desenvolver rapidamente, o tempo para resolução costuma variar^{1,2}. No edema pulmonar cardiogênico, o líquido extravascular é pobre em proteínas, levando ao rápido desaparecimento das opacidades com alteração da pressão hidrostática^{1,2,3}. Na SDRA, as opacidades não se resolvem rapidamente, uma vez que o líquido acumulado é rico em proteínas e a lesão epitelial alveolar diminui a capacidade de remoção do líquido alveolar^{2,3}.

Recomendamos que, ao interpretar uma TC de tórax de um paciente com suspeita para edema pulmonar, devemos tentar diferenciar uma causa cardiogênica de uma possível SDRA, nos concentrando no seguinte: (i) achados indicativos de aumento do volume cardiovascular sugerem edema pulmonar cardiogênico; (ii) a distribuição central da atenuação em vidro fosco e da consolidação sugere edema pulmonar cardiogênico e uma distribuição periférica, SDRA; (iii) o achado de consolidação do espaço aéreo sugere SDRA; e (iv) achados de linhas septais e espessamento peribroncovascular sugerem edema pulmonar cardiogênico. Além disso, o padrão de "lavagem das opacidades" e alterações fibróticas no seguimento de imagem ajudará na distinção entre edema pulmonar cardiogênico e SDRA².

Tabela 1. Diagnóstico diferencial de edema pulmonar segundo mecanismo fisiopatológico².

Equação de Starling	Diagnóstico diferencial
Aumento da permeabilidade capilar	SDRA (figura 3) Oxigenoterapia Uso de cigarros eletrônicos – vape (figura 4) Toxinas, inalação ou injetável (figura 5)
Aumento da pressão hidrostática	Insuficiência do ventrículo esquerdo ou estenose mitral Sobrecarga de volume Insuficiência renal Doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO)
Redução da pressão hidrostática	Reexpansão pulmonar pós punção de alívio (pneumotórax ou hemotórax)
Redução da pressão osmótica	Desnutrição protéica Diluição sanguínea por excesso de reposição volêmica Nefropatia com proteinúria
Obstrução linfática	Linfangite carcinomatosa (figura 6) Doenças intersticiais fibrosantes
Fisiologia complexa	Edema pulmonar neurogênico Embolia pulmonar Edema pulmonar por reperfusão Afogamento Imersão Alta-altitude Eclâmpsia Choque elétrico (figura 7)

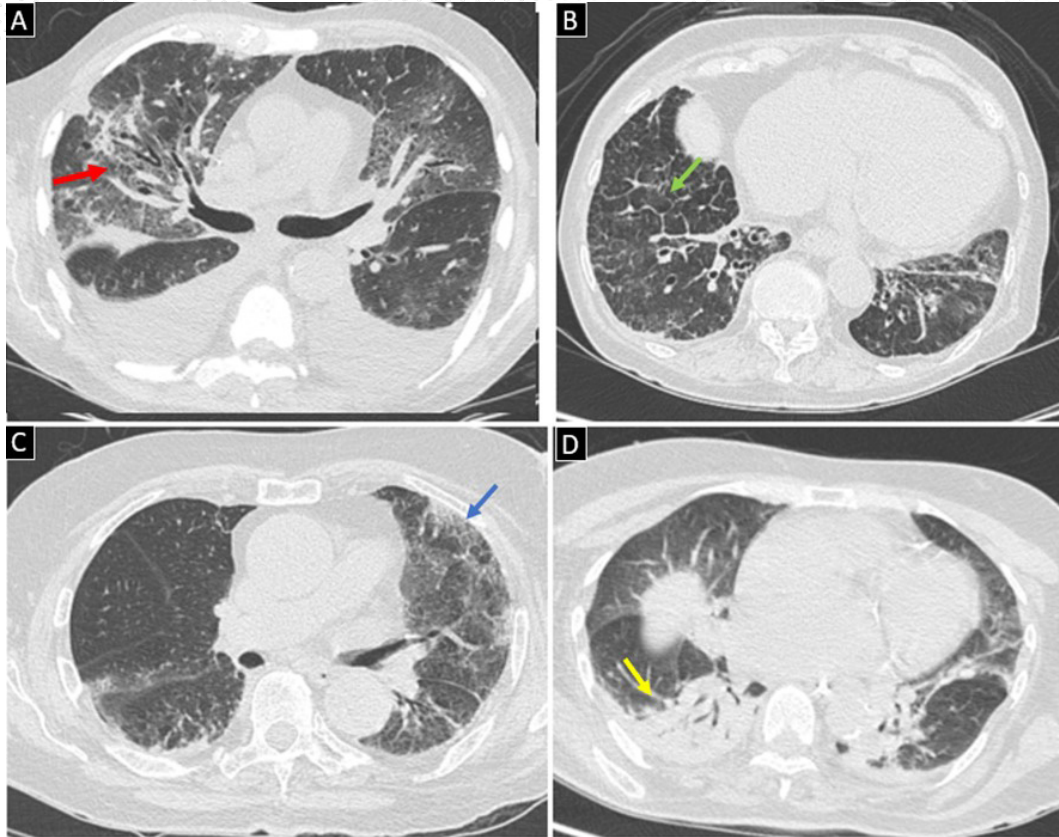


Figura 3. Espessamento peribroncovascular no lobo superior direito. Áreas com atenuação em vidro fosco e espessamento de septos interlobulares com distribuição predominantemente central em ambos os pulmões (seta vermelha). Derrame pleural bilateral. Figura B. Espessamento de septos interlobulares (seta verde) e tênues focos com atenuação em vidro fosco que eram predominantes nos lobos inferiores. Aumento do volume cardíaco. Achados de pacientes com edema pulmonar cardiogênico em A e B. Figura C. Áreas com atenuação em vidro fosco e espessamento de septos interlobulares com distribuição predominantemente periférica (seta azul). Bandas parenquimatosas nos lobos inferiores. Figura D. Consolidação do espaço aéreo (seta amarela) no lobo inferior direito e discretos espessamento septal e focos com atenuação demonstrados na língua. Achados de pacientes com edema pulmonar relacionado a SDRA em C e D.

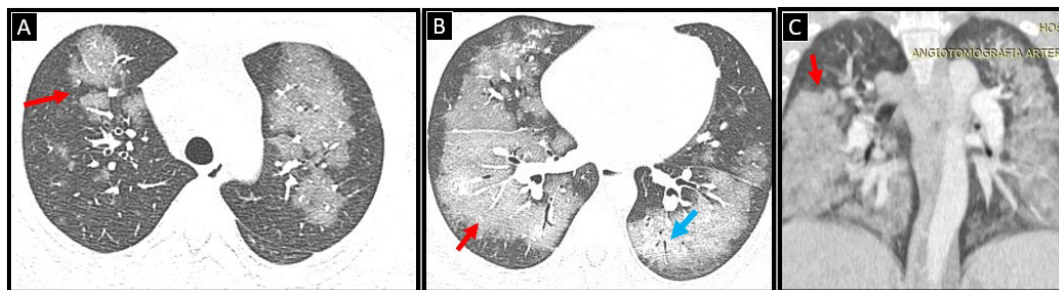


Figura 4. Paciente com quadro de dispneia e uso diário de cigarros eletrônicos há cerca de 10 anos, sem outras comorbidades. Alterações tomográficas que indicam edema pulmonar acometendo o espaço intersticial e alveolar, cuja possibilidade diagnóstica foi de doença pulmonar relacionado a vape. As setas vermelhas mostram diversas áreas com atenuação em vidro fosco e espessamento de septos interlobulares. A seta azul (em C) mostra pequeno foco de consolidação no lobo inferior esquerdo.



Figura 5. Paciente com quadro de dispneia e tosse, usuário de cocaína, tendo sido excluídas causas infecciosas. A tomografia computadorizada, mostra áreas de opacidades com atenuação em vidro fosco de aspecto nodular e distribuição centrolobulillar em ambos os pulmões.

CONCLUSÃO <<<

Concluimos o presente artigo, informando que estudos recentes⁵ sugerem que os radiologistas que usam apenas a avaliação visual tendem a subestimar a presença de edema pulmonar, e poderiam se beneficiar de métodos quantitativos, como medições de atenuação pulmonar por unidades Hounsfield (HU). Um valor de corte de -825 HU no lobo superior esquerdo tem sensibilidade de 100% e especificidade de 95% no diagnóstico de edema pulmonar. Assim, as medidas de CT HU podem ser utilizadas para melhorar a avaliação dos primeiros sinais de edema. No entanto, a medição da TC pode ser afetada se o paciente tiver doença pulmonar subjacente, como enfisema sutil (subestimação) e fibrose pulmonar (superestimação)⁵.

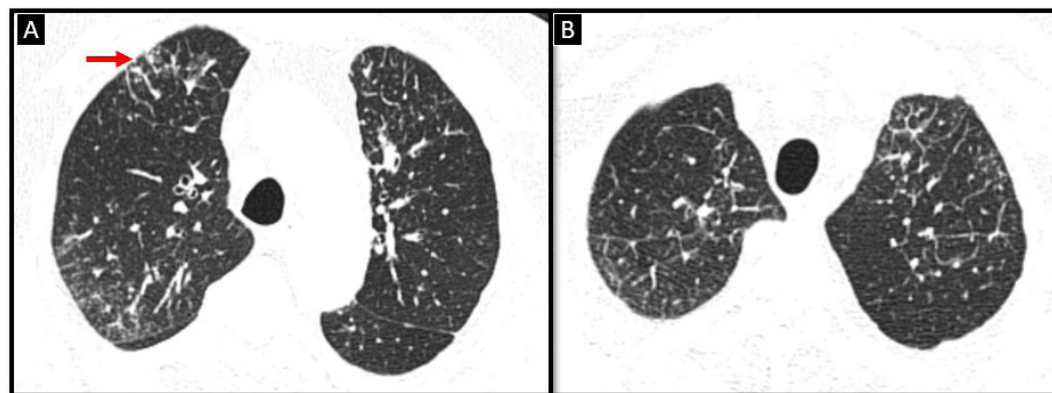


Figura 6. Paciente com diagnóstico de carcinoma de células renais. Tomografia computadorizada demonstrando espessamento de septos interlobulares, diminutos nódulos subpleurais e perifissurais com discretos focos exibindo atenuação em vidro fosco (seta vermelha), cujo aspecto sugere representar linfangite carcinomatosa, com discreto edema associado.

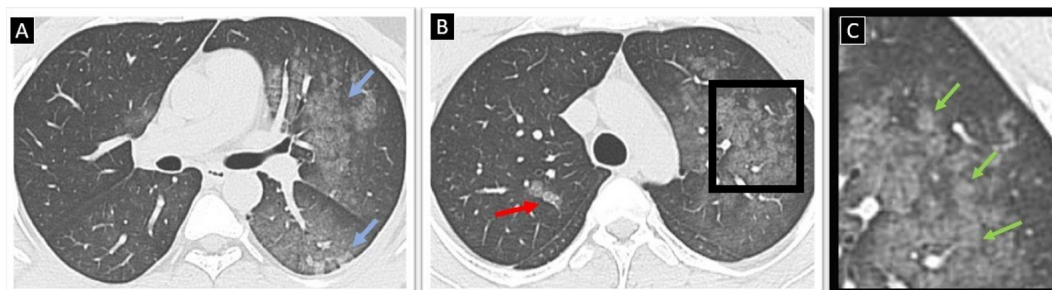


Figura 7. Paciente do sexo masculino sofreu choque elétrico de alta energia, sem queixas prévias ao acidente laboral. As imagens no plano axial de tomografia computadorizada mostram áreas com atenuação em vidro fosco com distribuição central e periférica (seta azul) e espessamento de septos interlobulares (seta vermelha). Ampliação de segmento do pulmão esquerdo (figura c) mostra o padrão de edema alveolar intersticial, com a delimitação acometimento de alguns lóbulos pulmonares secundários (seta verde).

>>> REFERÊNCIAS

1. Barile M. Pulmonary Edema: A Pictorial Review of Imaging Manifestations and Current Understanding of Mechanisms of Disease. *Eur J Radiol Open*. 2020 Oct 30.
2. Tsuchiya N, Griffin L, Yabuuchi H, Kawanami S, Shinzato J, Murayama S. Imaging findings of pulmonary edema: Part 1. Cardiogenic pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Acta Radiol*. 2020 Feb.
3. Hamacher J, Hadizamani Y, Borgmann M, Mohaupt M, Männel DN, Moehrlen U, Lucas R, Stammberger U. Cytokine-Ion Channel Interactions in Pulmonary Inflammation. *Front Immunol*. 2018 Jan.
4. Tsuchiya N, Griffin L, Yamashiro T, Gibo S, Okane T, Yasutani T, Murayama S. Imaging findings of pulmonary edema: Part 2. Infrequent or unusual pulmonary edema with definitive imaging findings. *Acta Radiol*. 2020 Feb.
5. Barile M, Hida T, Hammer M, Hatabu H. Simple quantitative chest CT for pulmonary edema. *Eur J Radiol Open*. 2020 Oct.

Felipe Mussi von Ranke¹
Alessandro Severo Alves de
Melo²



Infeções Pulmonares Causando Hemorragia Pulmonar Difusa

Lung Infections Causing Diffuse Pulmonary Hemorrhage

>>> RESUMO

A hemorragia alveolar difusa (HAD) representa uma síndrome que pode complicar muitas condições clínicas e pode ser fatal, exigindo tratamento imediato. Ela é reconhecida pelos sinais de tosse de início agudo ou subagudo, hemoptise, infiltrados pulmonares difusos na radiografia de tórax, anemia e dificuldade respiratória com hipoxemia. A HAD é caracterizada pelo acúmulo de hemácias intra-alveolares provenientes, mais frequentemente, dos capilares alveolares. Deve ser diferenciada da hemorragia pulmonar localizada, que se deve mais frequentemente à bronquite crônica, bronquiectasia, tumor ou infecção localizada. Hemoptise, o principal sinal de HAD pode ocorrer subitamente ou durante um período de dias a semanas; este sinal também pode estar inicialmente ausente, casos nos quais a suspeita de diagnóstica é estabelecida após lavado broncoalveolar sequencial revelar piora na contagem de hemácias. As causas da DAH podem ser divididas em infecciosas e não infecciosas, e estas últimas podem afetar pacientes imunocompetentes ou imunodeficientes. As infecções pulmonares são raramente relatadas em associação com a HAD, mas devem ser consideradas no diagnóstico devido às óbvias implicações terapêuticas. Em doentes imunocomprometidos, as principais doenças infecciosas que causam HAD são o citomegalovírus, o adenovírus, a aspergilose invasiva e Strongyloides. Em doentes imunocompetentes, as doenças infecciosas que mais frequentemente causam HAD são a gripe A (H1N1), a dengue, leptospirose e malária. Com base numa pesquisa nas bases de dados PubMed e Scopus, revisamos as doenças infecciosas que podem causar HAD.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Infeções pulmonares, hemorragia pulmonar difusa.

>>> ABSTRACT

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) represents a syndrome that can complicate many clinical conditions and may be life-threatening, requiring prompt treatment. It is recognized by the signs of acute- or subacute-onset cough, hemoptysis, diffuse radiographic pulmonary infiltrates, anemia, and hypoxemic respiratory distress. DAH is characterized by the accumulation of intra-alveolar red blood cells originating most frequently from the alveolar capillaries. It must be distinguished from localized pulmonary hemorrhage, which is most commonly due to chronic bronchitis, bronchiectasis, tumor, or localized infection. Hemoptysis, the major sign of DAH, may develop suddenly or over a period of days to weeks; this sign may also be initially absent, in which case diagnostic suspicion is established after sequential bronchoalveolar lavage reveals worsening red blood cell counts. The causes of DAH can be divided into infectious and noninfectious, the latter of which may affect immunocompetent or immunodeficient patients. Pulmonary infections are rarely reported in association with DAH, but they should be considered in the diagnostic workup because of the obvious therapeutic implications. In immunocompromised patients, the main infectious diseases that cause DAH are cytomegalovirus, invasive aspergillosis, and Strongyloides. In immunocompetent patients, the infectious diseases that most frequently cause DAH are influenza A (H1N1), dengue, leptospirosis and malaria. Based on a search of the PubMed and Scopus databases, we review the infectious diseases that may cause DAH.

>>> KEY WORDS

Lung infections, diffuse pulmonary hemorrhage.

¹ Doutor pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Doutor pela Universidade do Porto (Portugal) - Ex-professor adjunto de Medicina (Radiologia) da Universidade Federal Fluminense (UFF)

² Professor Associado do Departamento de Radiologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) - Doutor em Radiologia pela UFRJ

Avenida Eptácio Pessoa, 2900/1104. Lagoa. Rio de Janeiro – RJ. CEP 22471-003

Telefone: 21 988951516

>>> INTRODUÇÃO

A hemorragia alveolar difusa (HAD) se apresenta de diferentes maneiras e pode complicar muitas entidades clínicas, sendo potencialmente ameaçadora à vida e, portanto, demanda tratamento imediato¹. A tríade clínica clássica de apresentação da HAD é composta por anemia, infiltrados pulmonares na radiografia de tórax e hemoptise, embora estes sinais não estejam sempre presentes em conjunto².

Infecções pulmonares são eventualmente associadas à HAD e, portanto, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial desta entidade, em virtude das evidentes implicações terapêuticas³. Vírus, bactérias, fungos e parasitas são agentes etiológicos conhecidos da HAD. Hemorragia pulmonar secundária a vasculite séptica é também uma complicação conhecida de bactérias, vírus e fungos⁴. Em pacientes imunocomprometidos as principais doenças infecciosas que causam HAD são citomegalovirose, pneumonia por adenovírus, aspergilose invasiva, pneumonia por *Mycoplasma*, pneumonia por *Legionella* e estrogiloidíase. Em pacientes imunocompetentes, as doenças infecciosas que mais frequentemente causam HAD são pneumonia por influenza A (H1N1), dengue, leptospirose, hantavirose e malária⁵.

>>> CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A HAD pode ser reconhecida pelo início agudo ou subagudo de tosse, hemoptise, anemia, insuficiência respiratória, além de infiltrados pulmonares difusos na radiografia ou consolidações e opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Nesta síndrome clinicopatológica há o acúmulo intra-alveolar de hemácias originárias dos capilares alveolares ou, menos frequentemente, das arteríolas pré-capilares ou vênulas pós-capilares⁶. A HAD deve ser diferenciada de hemorragia pulmonar localizada, a qual ocorre, mais comumente, secundária à bronquite crônica, bronquiectasias, tumores ou infecções localizadas⁷.

HAD pode ocorrer basicamente com três diferentes padrões: associada à capilarite, à hemorragia pulmonar branda (sem capilarite ou vasculite), ou à outra condição (DAD, lesão pulmonar induzida por drogas, tumor metastático para os pulmões, etc)⁸.

Infecções pulmonares são eventualmente associadas à HAD e, portanto, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial desta entidade, em virtude das evidentes implicações terapêuticas⁹.

ETIOLOGIA

Embora as vasculites sistêmicas sejam as principais causas de HAD, as infecções pulmonares, direta ou indiretamente, têm sido associadas com HAD, incluindo as infecções virais, como pneumonia por influenza A (H1N1)¹⁰, dengue¹¹, citomegalovirose (CMV)¹², hantavirose¹³, infecções bacterianas, como leptospirose¹⁴ e tuberculose (TB)¹⁵ e infecções parasitárias, como estrogiloidíase¹⁶ e malária¹⁷; entre outros. O aparecimento de hemorragia pulmonar secundária a vasculite séptica é também uma complicação conhecida de bactérias, vírus e fungos¹⁰. A prevalência de alguns agentes infecciosos causadores de HAD varia de acordo com o estado imunológico dos pacientes. Em imunocomprometidos as principais infecções causadoras de HAD são citomegalovirose, pneumonia por adenovírus, aspergilose invasiva, pneumonia por *Mycoplasma*, pneumonia por *Legionella* e estrogiloidíase. Em imunocompetentes as doenças infecciosas que mais frequentemente causam HAD são pneumonia por influenza A (H1N1), dengue, leptospirose e malária.

MANIFESTAÇÕES RADIOLÓGICAS E PATOLÓGICAS

Os achados por imagem na HAD são inespecíficos. Consistem principalmente em opacidades alveolares ou infiltrados difusos na radiografia de tórax, porém episódios recorrentes de hemorragia podem levar a opacidades intersticiais reticulares devido à fibrose pulmonar. Linhas B de Kerley sugerem doença valvar mitral ou doença pulmonar veno-oclusiva como

causa da hemorragia. À TCAR os achados são inespecíficos e consistem em áreas bilaterais de opacidades em vidro fosco ou consolidação, ou uma combinação desses padrões. O padrão de “pavimentação em mosaico”, que consiste em opacidade em vidro fosco associada a espessamento de septos interlobulares, pode ser raramente encontrado²⁴.

Histologicamente a HAD apresenta hemácias e fibrina intra-alveolares, geralmente associadas ao acúmulo de macrófagos preenchidos por hemossiderina (siderófagos)¹⁹. Quando o exame macroscópico indica uma hemorragia intra-alveolar, mas o LBA revela apenas alveolite inflamatória sem siderófagos, estabelece-se um desafio diagnóstico. Assim, o diagnóstico de hemorragia alveolar pode prescindir do achado de hemossiderina nas secreções ou no interior dos macrófagos, embora seja um achado clássico e mais específico de HAD.

Capilarite pulmonar é o achado histológico mais comum associado à HAD, geralmente vista nas vasculites sistêmicas soropositivas ou associada a doenças do tecido conjuntivo. Sua aparência predominante é a de um infiltrado neutrofílico intersticial, associado a necrose fibrinóide das paredes alveolares e capilares, além de leucocitoclasia¹⁹. A infiltração neutrofílica leva a uma subsequente perda da integridade da membrana basal alveolocapilar, o que resulta no acúmulo de hemácias nos espaços alveolares⁷.

DOENÇAS INFECIOSAS RELACIONADAS À HAD INFECÇÕES VIRAIS

Infecções respiratórias virais são comuns em adultos imunocompetentes e são uma fonte potencial de várias comorbidades na população imunocomprometida²⁶. Entre os vírus associados com pneumonias e que podem causar HAD, alguns demonstram associação com o estado imunológico do paciente. Assim, influenza, hantavírus e o vírus da dengue, comumente afetam hospedeiros imunocompetentes. Por outro lado, CMV e adenovírus mostram predileção por pacientes imunodeprimidos²⁶.

INFLUENZA A (H1N1)

A infecção pelo vírus influenza A (H1N1), promove um amplo espectro de manifestações clínicas, desde doença afebril do trato respiratório superior à pneumonia fulminante²⁷. A maioria dos pacientes apresenta-se para o atendimento com sintomas semelhantes à gripe comum, com febre e tosse, às vezes acompanhados por dor de garganta e coriza, além de outros sintomas sistêmicos comuns das viroses²⁸.

Os achados predominantes da TCAR na infecção pelo vírus influenza A (H1N1) consistem em áreas bilaterais de vidro fosco ou consolidação, ou ainda uma mistura destes padrões. O padrão de “pavimentação em mosaico” também foi descrito²⁹. As anormalidades têm uma distribuição predominantemente periférica e subpleural (figuras 1 e 2)²⁸.

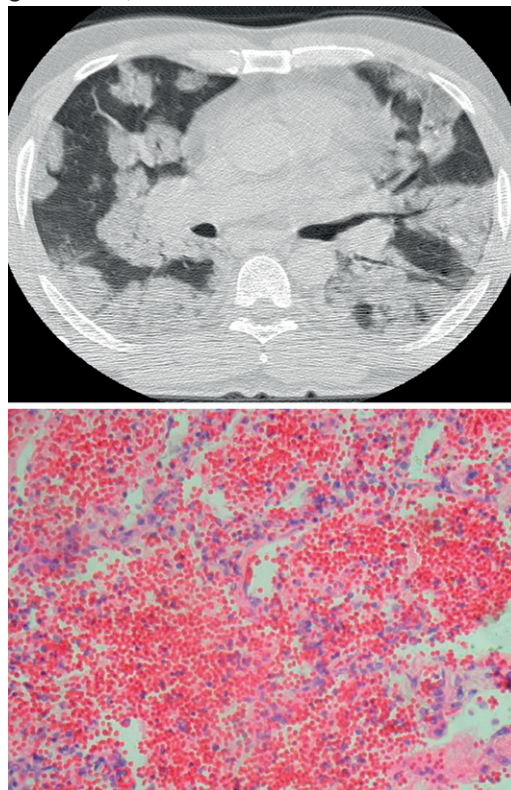


Figura 1. Paciente do sexo masculino de 51 anos, com HAD causada por influenza A (H1N1). (A) TCAR mostrando extensas áreas de consolidação, associadas a pequenas áreas de opacidades em vidro fosco, com distribuição difusa e simétrica. (B) Corte histológico revelando alvéolos repletos de hemácias e macrófagos preenchidos por hemossiderina.

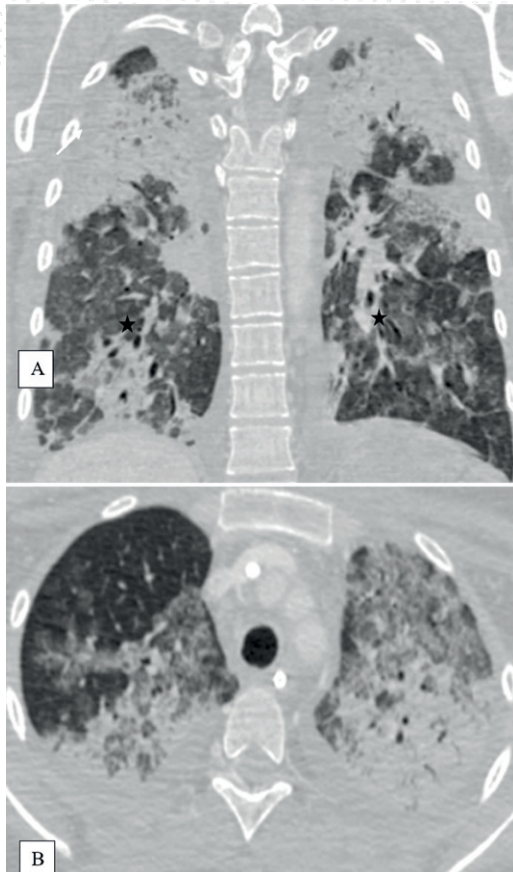


Figura 2. Paciente do sexo masculino, 61 anos com HAD causada por influenza A (H1N1). TCAR com corte axial (A) e reconstrução coronal (B), mostrando consolidações como padrão predominante, associadas a opacidades em vidro fosco (seta), além de derrame pleural bilateral (estrelas).

HAD é uma das complicações graves decorrentes da infecção pelo vírus influenza A (H1N1), seja em grupos de risco para complicações ou em pacientes previamente hígidos. Hemorragia pulmonar é uma complicação conhecida de pneumonia por influenza, incluindo relatos bem documentados em pandemias anteriores¹⁰.

CITOMEGALVIROSE

O CMV é considerado um membro da família dos herpes vírus e pode causar doença pulmonar sintomática, potencialmente ameaçadora à vida, sobretudo em pacientes imunocomprometidos³¹. Pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), assim como receptores de transplante de medula óssea são grupos particularmente susceptíveis³¹.

Os achados gerais da TCAR na pneumonia pelo CMV são diversos e têm sido descritos, sem distinção entre pacientes com e sem SIDA. É comum a associação de opacidades alveolares e intersticiais, assim como vidro fosco, nódulos mal definidos, pequenos nódulos centrolobulares, bronquiectasias e septos interlobulares espessados³².

Ao exame histopatológico de pneumonia por CMV, as células citomegálicas são reconhecidas nas áreas de dano alveolar. O processo de ocupação alveolar se dá por hemorragia, exsudatos neutrófilicos e fibrinóides e formação de membrana hialina²⁶. Essas áreas podem corresponder às áreas de atenuação em vidro fosco e/ou consolidação na TCAR. Nódulos centrolobulares mal definidos representam as áreas de coleções intra-alveolares de macrófagos, hemácias e fibrina (nódulo hemorrágico e inflamatório), enquanto nódulos maiores correspondem histologicamente às áreas de nódulos inflamatórios ou hemorrágicos, ou ainda à pneumonia em organização³².

DENGUE

A dengue é uma doença infecciosa aguda causada pelo vírus da dengue (DENV). É um vírus de RNA, que pertence à família *Flaviviridae* e consiste em quatro sorotipos diferentes (DENV 1-4)(134). O vírus da dengue causa doença em seres humanos, incluindo a febre da dengue (FD) e a febre hemorrágica da dengue (DH), na qual o aumento da permeabilidade vascular é a fisiopatologia principal que leva ao choque³³. O vírus é transmitido aos humanos pela picada de mosquitos fêmea infectados, do gênero *Aedes*³³.

HAD na DH tem sido raramente descrita na literatura (126, 128). De acordo com a literatura, o primeiro relato sobre os achados de TCAR na DH causando HAD, descreveu a presença de discretas opacidades irregulares em vidro fosco em ambos os pulmões, que regrediram após tratamento conservador³⁴. Há um outro relato, no qual as características da TCAR são extensas áreas de consolidação com broncograma aéreo e opacidades em vidro fosco em ambos os pulmões, com predomínio no pulmão direito, e pequenos derrames pleurais bilaterais (figuras 3 e 4).

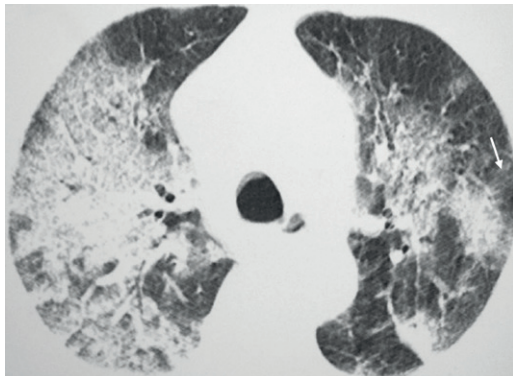


Figura 3. Paciente do sexo masculino, 70 anos com HAD causada pelo vírus da dengue. TCAR mostrando extensas áreas de consolidação, de distribuição difusa e discreto predomínio à direita, associadas a discretas opacidades em vidro fosco (seta).

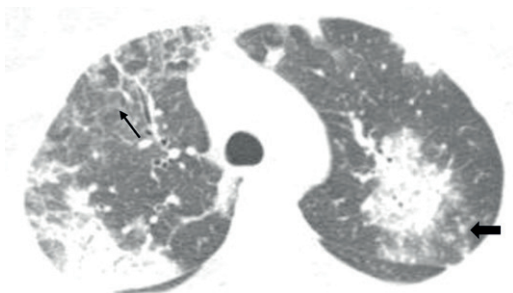


Figura 4. Paciente do sexo feminino, 37 anos com HAD causada pelo vírus da dengue. TCAR mostrando consolidações com distribuição difusa, discretas opacidades em vidro fosco (seta fina) e nódulos do espaço aéreo (seta grossa).

HANTAVIROSE

Hantavírus são vírus envoltos por envelope lipídico, possuem cadeia única de RNA e pertencem à família *Bunyaviridae*. O reservatório natural dos hantavírus são roedores silvestres, do gênero *Rodentia*, família *Muridae* e subfamília *Sigmodontinae*. Os seres humanos são infectados após a inalação de partículas virais dispersas nos aerossóis de urina, saliva ou excrementos secos de roedores hospedeiros³⁵. As manifestações iniciais são semelhantes aos quadros gripais e, portanto, inespecíficas. O paciente típico apresenta um pródrômo de até uma semana de febre, mialgia, mal-estar e, por vezes, náuseas, vômitos, dor abdominal e tontura. Estes sintomas geralmente se sobrepõem aos de outras doenças virais³⁶.

Vários vírus antigenicamente diferentes de todo o mundo foram associados como causadores de duas síndromes clínicas chamadas de febre hemorrágica com síndrome renal e febre com síndrome pulmonar e cardiovascular³⁶. A síndrome pulmonar por hantavírus (SPH) tem uma taxa de letalidade elevada, caracteristicamente apresentando-se como insuficiência respiratória, causada por edema não-cardiogênico, embora hemorragia alveolar possa também estar presente³⁷.

Na TCAR, a SPH pode apresentar áreas bilaterais de opacidades em vidro fosco, espessamento de septos interlobulares, pequenos nódulos mal definidos e espessamento das paredes brônquicas (figuras 5 e 6). Estes achados são inespecíficos e o diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares infecciosas e não infecciosas deve ser considerado³⁸. O exame histopatológico dos tecidos pulmonares pode revelar edema intersticial e alveolar, hemorragia alveolar e pneumonia intersticial leve, caracterizada por infiltrado de imunoblastos e células mononucleares³⁹.

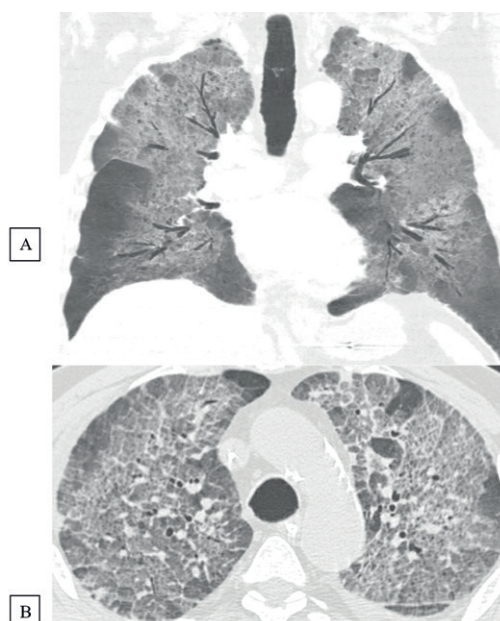


Figura 5. Paciente do sexo masculino, 70 anos com HAD causada por hantavirose. TCAR mostrando em corte axial (A) e reconstrução coronal (B) extensas áreas com o padrão de "pavimentação em mosaico", predominando nas metades superiores dos pulmões.

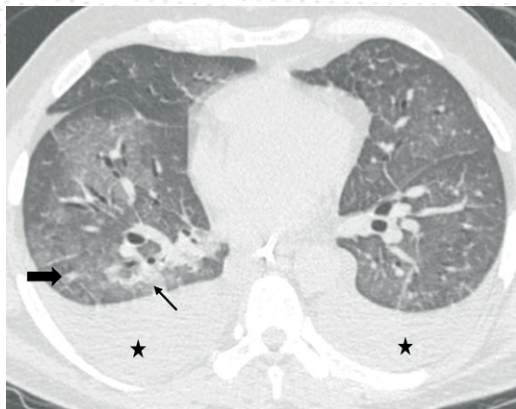


Figura 6. Paciente do sexo masculino, 43 anos com HAD causada por hantavirose. TCAR mostrando opacidades em vidro fosco difusas, com predomínio à direita, associadas a focos de consolidação (seta fina) e nódulos do espaço aéreo (seta grossa), além de derrame pleural bilateral (estrelas).

INFECÇÕES BACTERIANAS

LEPTOSPIROSE

Leptospirose é uma zoonose causada por espiroquetas da espécie *Leptospira interrogans*, compreendendo todas as cepas patogênicas humanas (mais de 200 sorotipos)⁴⁰. O risco de adquirir leptospirose é associado ao contato com animais, sejam silvestres ou domésticos, os quais participam do ciclo da doença como reservatório. Os animais infectados excretam o organismo na urina e assim a *Leptospira* atinge o ambiente, onde pode persistir durante vários meses, quando em condições favoráveis⁴⁰.

Os seres humanos são infectados quando as membranas mucosas ou pele ferida entram em contato direto com a urina dos animais infectados, por exposição à água ou solo contaminados, ou ainda com outra matéria contaminada, como o lixo⁴⁰. Após um período de incubação de 2 a 30 dias (geralmente 5 a 14 dias), há a leptospiremia, seguida da qual ocorre a migração para o fígado, onde os organismos se reproduzem, possibilitando a disseminação das espiroquetas para todo o organismo⁴⁰.

As manifestações clínicas da leptospirose variam de episódios assintomáticos ou febris a formas mais graves. Os achados clínicos incluem febre, cefaléia, dor muscular (especialmente dos músculos da panturrilha), manifestações hemorrágicas, petéquias conjuntivais, alterações gastrointesti-

nais, insuficiência hepática, com possível icterícia e síndrome colestática; insuficiência renal com queda dos níveis de potássio e hematúria micro ou macroscópica⁴¹. A leptospirose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com doenças febris associadas com insuficiência respiratória e pneumonia, especialmente quando a hemoptise está presente, quadro muitas vezes associado a insuficiência renal, caracterizando a síndrome pulmão-rim⁴¹.

Doença grave por leptospirose tem ocorrência estimada em cerca de 5-15% de todos os casos em humanos, geralmente apresentando-se como síndrome de Weil - tríade de manifestações hemorrágicas, e falências hepática e renal. O comprometimento pulmonar grave na leptospirose consiste principalmente de pneumonite hemorrágica. A síndrome da hemorragia pulmonar grave (SHPG) na leptospirose tornou-se conhecida e ganhou importância, podendo manifestar-se como insuficiência respiratória aguda e hemorragia pulmonar franca, geralmente associada a hemoptise e infiltrado reticulonodular bilateral na radiografia⁴².

Marchiori e Müller⁴³ apresentaram os resultados da TCAR de cinco pacientes com envolvimento pulmonar na leptospirose, nas quais todos apresentavam extensas opacidades em vidro fosco, bilaterais, envolvendo todos os lobos pulmonares. Quatro destes pacientes tinham áreas de consolidação (Figuras 7 e 8) As anormalidades envolveram principalmente as regiões pulmonares periféricas e dorsais, além das bases pulmonares (Figuras 9 e 10).

TUBERCULOSE

Cerca de dois bilhões de pessoas no mundo estão infectadas com o *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo causador da tuberculose (TB). Em 2012, foi estimado que 8,6 milhões de pessoas adoeceram de TB e 1,3 milhões morreram da doença (incluindo 320 000 mortes entre pacientes HIV positivos). A TB é uma doença com um espectro clínico diverso e bem conhecido, incluindo TB primária, pós-primária, miliar, linfonodal, pleural, vertebral ou envolvendo outros órgãos e sistemas⁴⁴.

TB raramente tem sido associada com HAD, embora esta última tenha sido descrita tanto na tuberculose pulmonar^{45,46}. A TCAR revelou opacidades em vidro fosco bilaterais de aumento da atenuação, com um padrão predominante de vidro fosco, além de áreas focais de consolidação e micronódulos esparsos.

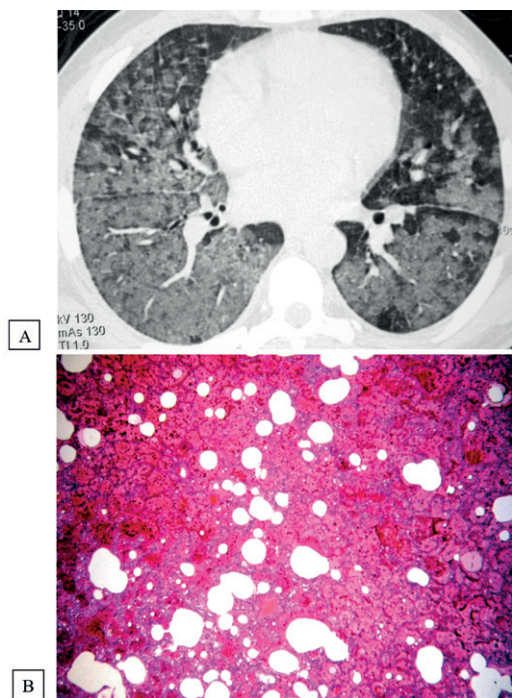


Figura 7. Paciente do sexo masculino de 24 anos com HAD causada por leptospirose. (A) TCAR mostrando opacidades em vidro fosco difusas. (B) Corte histológico de tecido pulmonar mostrando espaços alveolares preenchidos por sangue.

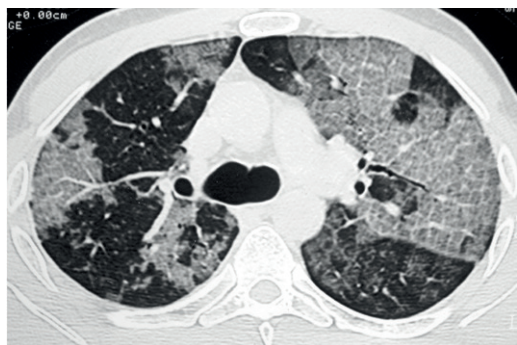


Figura 8. Paciente do sexo feminino de 34 anos com diagnóstico de HAD por leptospirose, apresentando o padrão de “pavimentação em mosaico”, com distribuição difusa.

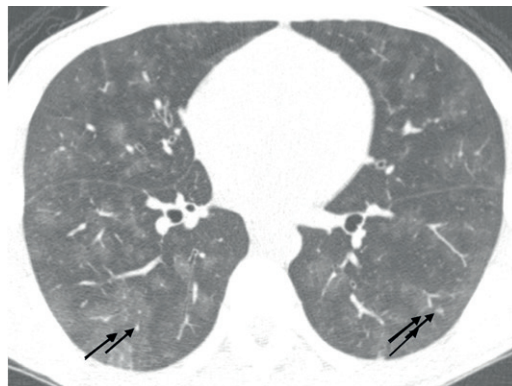


Figura 9. Paciente do sexo masculino, 22 anos com HAD causada por leptospirose. TCAR mostrando opacidades em vidro fosco com distribuição difusa, além de raros nódulos do espaço aéreo (setas).

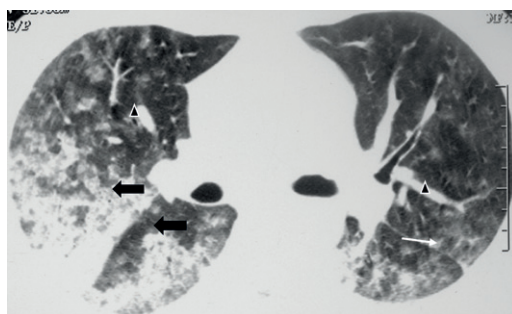


Figura 10. Paciente do sexo masculino, 23 anos com HAD causada por leptospirose. TCAR mostrando consolidações como padrão predominante, acometendo sobretudo o pulmão direito, associadas a opacidades em vidro fosco (seta branca), nódulos do espaço aéreo (setas pretas), além de alguns nódulos em vidro fosco (cabeças de seta).

INFECÇÕES FÚNGICAS

ASPERGILOSE

Aspergilose pulmonar é uma infecção causada pelo fungo *Aspergillus fumigatus*, tipicamente adquirida por inalação dos organismos a partir do ambiente. *Aspergillus* é comumente encontrado crescendo sobre folhas mortas, grãos armazenados, pilhas de compostagem, ou em outras formas de vegetação em decomposição. Afeta mais comumente indivíduos com alterações pulmonares subjacentes (escavação, bronquiectasias) e pacientes com hipersensibilidade e imunossupressão⁴⁷.

As manifestações clínicas e radiológicas podem ser divididas em três principais formas: aspergilose saprofítica (aspergiloma), aspergilose broncopulmonar alérgica e aspergilose pulmonar angioinvasiva⁴⁷.

Os achados radiográficos da aspergilose pulmonar angioinvasiva incluem consolidações subsegmentares ou lobares, associadas ou não a nódulos. Na TCAR a aspergilose pulmonar angioinvasiva tipicamente mostra a presença de nódulos com um halo periférico de vidro fosco ("sinal do halo"). Foi demonstrado na patologia que o halo em vidro fosco representa hemorragia. Pode apresentar-se também com opacidades em cunha subpleurais, consolidações e nódulos escavados, com ou sem o "sinal do crescente", sinal semelhante ao observado no aspergiloma, quando a bola de fungos e *debris* no interior de uma cavidade é margeada superiormente por uma camada de ar, em forma de crescente⁴⁷. Os resultados gerais de histopatologia, relacionados à forma pulmonar angioinvasiva, são caracterizados por invasão vascular e trombose, levando a infarto hemorrágico⁴⁷.

INFECÇÕES PARASITÁRIAS ESTRONGILOIDÍASE

Strongyloides stercoralis é um nematódeo cujos hospedeiros primários são os seres humanos. A estrongiloidíase é uma doença endêmica nas regiões tropicais e subtropicais do mundo⁴⁸. A infecção inicial começa quando larvas infectantes filarióides penetram na pele exposta do hospedeiro e, em seguida, migram através da circulação linfática e venosa, passando através do lado direito do coração, instalando-se no leito capilar dos pulmões e, subsequentemente, penetrando nos capilares alveolares. As larvas posteriormente ascendem através da árvore traqueobrônquica à laringe, onde são deglutidas, transformando-se em vermes adultos no interior do intestino delgado, onde produzem ovos⁴⁸.

Os sintomas respiratórios são geralmente inespecíficos e, exceto por sintomas gastrointestinais associados, a doença pode apresentar apenas um quadro asmático⁴⁹. Os pacientes podem cursar com a síndrome de Löeffler durante a migração das larvas através dos pulmões⁴⁹. A hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* é uma síndrome que ocorre quando há uma autoinfecção acelerada, que é observada em pacientes que este-

jam recebendo tratamento crônico com esteróides ou que têm uma doença crônica e debilitante, como transplantados renais ou pacientes imunodeprimidos. Estes pacientes, em adição à síndrome de Löeffler, podem desenvolver hemoptise maciça, SARA e septicemia por germes gram-negativos carregados para a corrente sanguínea durante a migração das larvas. Eosinofilia é observada em mais de 75% dos pacientes com infecção crônica, mas pode estar ausente na síndrome de hiperinfecção em pacientes imunocomprometidos⁴⁹. A confirmação diagnóstica é feita pela demonstração de larvas rabditiformes nas secreções do escarro ou duodenal, ou ainda nas fezes⁴⁹.

Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* causando HAD foi relatada em uma mulher de 30 anos com HIV/SIDA. O aspirado traqueal mostrou ovos e parasitas, e os resultados do LBA foram consistentes com HAD. A radiografia mostrou discretos infiltrados intersticiais. Na TCAR finas opacidades nodulares confluentes, associadas a opacidades em vidro fosco difusas e bilaterais foram encontradas⁵⁰.

MALÁRIA

A malária continua sendo um problema de saúde pública significativo no mundo, especialmente nas regiões tropicais e subtropicais, onde a temperatura e a precipitação das chuvas são mais adequadas para o desenvolvimento do agente da malária, os parasitas Plasmodium, no interior de mosquitos do gênero *Anopheles*, os quais transmitem a malária através de suas picadas⁵¹.

Achados gerais à radiografia e à TCAR em casos de malária são consistentes com edema pulmonar não cardiogênico. O derrame pleural, edema intersticial difuso e consolidação lobar também pode ser vistos⁵¹ (figuras 11 e 12).

O mecanismo da HAD em casos de malária pode ser multifatorial. Hemólise em grande escala é um mecanismo conhecido que pode deflagrar coagulação intravascular disseminada (CID). Além disso, a CID pode ser iniciada por uma microcirculação prejudicada por anormalidades da agregação plaquetária, seguida por dano ao endotélio. Na CID geralmente a fibrina e

trombos são removidos pelo sistema fibrinolítico retículo-endotelial, porém na malária aguda este sistema já está sobrecarregado e, portanto, esta função é prejudicada. Outro mecanismo possível para HAD na malária são as alterações da membrana capilar alveolar decorrentes da resposta inflamatória exacerbada⁵¹.

HAD tendo a malária como causa pode apresentar-se com hipoxemia progressiva e refratária, infiltrados difusos em radiografias e achados patológicos de hemorragia difusa e espessamento septal alveolar, tornando esta complicação semelhante a um quadro de SARA⁵¹.

»» CONCLUSÕES

As doenças infecciosas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da síndrome de HAD, uma vez que o tratamento adequado e direcionado ao agente infeccioso, em combinação com o tratamento de suporte, melhorará a taxa sobrevivência.

Os achados de consolidações, opacidades em vidro fosco e o padrão de “pavimentação em mosaico”, com distribuição multilobar e difusa, em um contexto clínico de doença infecciosa, especialmente se estiverem associados a sinais clínicos de hemorragia, incluem a hipótese de HAD no diagnóstico diferencial.

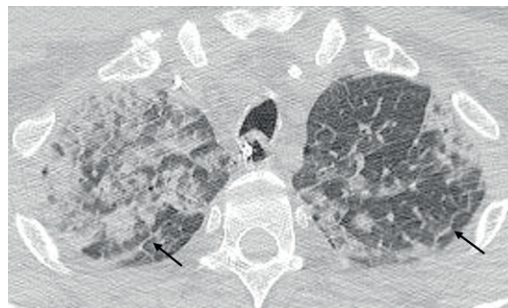


Figura 11. Paciente do sexo masculino, 54 anos com HAD causada por malária. TCAR mostrando consolidações difusas, com predomínio à direita, associadas a espessamento de septos interlobulares (setas).

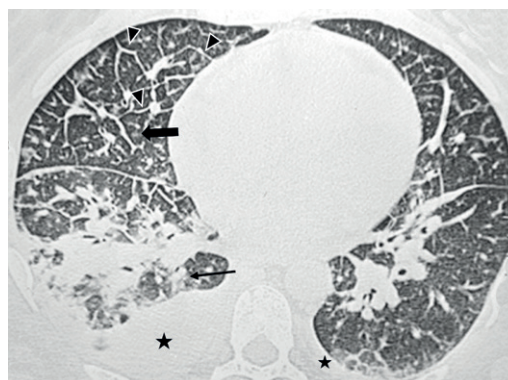


Figura 12. Paciente do sexo masculino, 38 anos com HAD causada por malária. TCAR mostrando consolidações à direita, associadas a nódulos do espaço aéreo (seta fina), nódulos em vidro fosco (seta grossa), espessamento de septos interlobulares (cabeças de seta) e derrame pleural bilateral (estrelas).

»» REFERÊNCIAS

1. Ioachimescu OC. Alveolar hemorrhage. In: Laurent GL, Shapiro SD, editors. Encyclopedia of Respiratory Medicine. Amsterdam: Academic Press, 2006:92-100.
2. de Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited. *Respir Med.* 2012 Jul; 106(7):1021-32.
3. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Infectious Diseases. *Chest.* 2011; 139(1):228.
4. Gómez-Román JJ. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44(8):428-36.
5. von Ranke F, Zanetti G, Hochhegger B, Marchiori E. Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review. *Lung.* 2013; 191(1):9-18.
6. Fontenot AP, Schwarzs MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Interstitial Lung Disease* 2003; 3:632-56.
7. Lara AR, Schwarzs MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest.* 2010 May; 137(5):1164-71.

8. Ioachimescu OC. Alveolar hemorrhage. In: Laurent GL, Shapiro SD, editors. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. Amsterdam: Academic Press, 2006:92-100.
9. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Infectious Diseases. *Chest*. 2011; 139(1):228.
10. Gilbert CR, Vipul K, Baram M. Novel H1N1 influenza A viral infection complicated by alveolar hemorrhage. *Respir Care*. 2010; 55(5):623-5.
11. Marchiori E, Ferreira JL, Bittencourt CN, et al. Pulmonary hemorrhage syndrome associated with dengue fever, high-resolution computed tomography findings: a case report. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4:8
12. Herry I, Cadranet J, Antoine M, et al. Cytomegalovirus-induced alveolar hemorrhage in patients with AIDS: a new clinical entity? *Clin Infect Dis*. 1996; 22(4):616-20.
13. Ferreira MS, Nishioka S, Santos TL, Santos RP, Santos PS, Rocha A. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42(1):41-6.
14. Gartner P, Jacquiera L, Petignata PA, RoCHAT T. An Uncommon Cause of Diffuse Alveolar Haemorrhage. *Respiration*. 2008; 75(4):469-71.
15. Nakamura S, Kamioka E, Tokuda A, Tabeta H. A case of miliary tuberculosis showing diffuse alveolar hemorrhage. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2011; 49(7):548-52.
- 16- de Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited. *Respir Med*. 2012 Jul; 106(7):1021-32.
17. Kahn AS, Kahbbaz RF, Armstrong LR, et al. Hantavirus pulmonar syndrome: the first 100 US cases. *J infect Dis*. 1996; 173(6):1297-303.
18. Sundar KM, Pearce MJ. Diffuse alveolar hemorrhage due to Legionella pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004; 21(2):158-9.
19. Agustí C, Ramírez J, Picado C, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow transplantation. A postmortem study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(4):1006-10.
20. Berenguer J, Rodríguez-Tudela JL, Richard C, et al. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. *Scedosporium Prolificans Spanish Study Group. Medicine (Baltimore)*. 1997; 76:256-65.
21. Agarwal VK, Khurana HS, Le HX, Mathisen G, Kamangar N. 30-Year-old HIV-positive Female With Diffuse Alveolar Hemorrhage *J Intensive Care Med* 2009; 24(3): 200.
22. Corne P, Landreau L, Moulairé V, Jonquet O. Intra-alveolar hemorrhage during Plasmodium falciparum malarial crisis. *Presse Med*. 2001; 30(3):1499.
23. Gilbert CR, Vipul K, Baram M. Novel H1N1 influenza A viral infection complicated by alveolar hemorrhage. *Respir Care*. 2010; 55(5):623-5.
24. Cortese G, Nicali R, Placido R, Gariazzo G, Anrò P. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. *Radiol Med*. 2008; 113(1):16-28.
25. Gómez-Román JJ. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(8):428-36.
26. Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002; 22:S137-49.
27. Cortese G, Nicali R, Placido R, Gariazzo G, Anrò P. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. *Radiol Med*. 2008; 113(1):16-28.
28. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(6):1488-93.
29. Agarwal VK, Khurana HS, Le HX, Mathisen G, Kamangar N. 30-Year-old HIV-positive Female With Diffuse Alveolar Hemorrhage *J Intensive Care Med* 2009; 24(3): 200.

30. McGuinness G, Scholes JV, Garay SM, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cytomegalovirus pneumonitis: spectrum of parenchymal CT findings with pathologic correlation in 21 AIDS patients. *Radiology* 1994; 192(2):451-9.
31. McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18(5):376-86.
32. Kang EY, Patz EF, Müller NL. Cytomegalovirus pneumonia in transplant patients: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20(2):295-9.
33. Chaturvedi UC. The curse of dengue. *Indian J Med Res* 2006, 124(5):467-70.
34. Sharma SK, Gupta BS, Devpura G, Agarwal A, Anand S: Pulmonary haemorrhage syndrome associated with dengue haemorrhagic fever. *J Assoc Physicians India* 2007, 55:729-30.
- 35- Fabbri M, Maslow MJ, Hantavirus Pulmonary Syndrome in the United States. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3(3):258-65.
36. Peters CJ. Hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. In: SCHELD, W.M.; CRAIG, W.A. & HUGHES, J.M., ed. *Emerging infections 2*. Washington, ASM Press, 1998; 17-64.
37. Butler JC, Peters CJ. Hantaviruses and Hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 19(3):387-94.
38. Kahn AS, Kahbbaz RF, Armstrong LR, et al. Hantavirus pulmonar syndrome: the first 100 US cases. *J infect Dis*. 1996; 173(6):1297-303.
39. Ferreira MS, Nishioka S, Santos TL, Santos RP, Santos PS, Rocha A. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42(1):41-6.
40. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21(1):1-8.
41. Luks AM, Lakshminarayanan S, Hirschmann JV. Leptospirosis presenting as diffuse alveolar hemorrhage: case report and literature review. *Chest*. 2003; 123(2):639-43.
42. Arean VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol* 1962; 40:393-423.
43. Marchiori E, Muller NL. Leptospirosis of the lung: high-resolution computed tomography findings in five patients. *J Thorac Imaging* 2002; 17(2):151-3.
44. Burrell J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007; 27(5):1255-73.
45. Keung YK, Nugent K, Jumper C, Cobos E. Mycobacterium tuberculosis infection masquerading as diffuse alveolar hemorrhage after autologous stem cell transplant Bone Marrow Transplantation. 1999; 23(7):737-8.
46. Kunst H, Mack D, Kon OM, Banerjee AK, Chiodini P, Grant A. Thorax. Parasitic infections of the lung: a guide for the respiratory physician. 2011; 66(6):528-36.
47. Franquet T, Muller NL, Giménez A, Guembe P, de La Torre J, Bagué S. Spectrum of pulmonar aspergillosis: histologic, clinical and radiologic findings. *Radiographics* 2001; 21 (4):825-37.
48. Kothary NN, Muskie JM, Mathur SC. Strongyloides stercoralis hyperinfection. *Radiographics*. 1999; 19(4):1077-81.
49. Lara AR, Schwars MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 2010 May; 137(5):1164-71.
50. Anstey NM, Handojo T, Pain MC, Kenangalem E, Tjitra E, Price RN. Lung injury in vivax malaria: Pathophysiological evidence for pulmonary vascular sequestration and post-treatment alveolar-capillary inflammation. *J Infect Dis* 2007; 195(4): 589–96.
51. Taylor WR, White NJ. Malaria and the lung. *Clin Chest Med*. 2002; 23:457– 68.

Informações para autores e colaboradores da revista Pulmão RJ

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O **Pulmão RJ ISSN-1415-4315**, publicado periodicamente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia, Tisiologia e áreas correlatas. Cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área.

Nossa meta é poder apresentar ou disponibilizar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área. Todos os artigos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados eletronicamente em www.sopterj.com.br, ISSN-1415- 4315 na versão em língua latina ou em inglês.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de todas as fases na elaboração do artigo. A revista considera 6 o número máximo aceitável de autores para redação do artigo. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria da Revista justificando a participação no artigo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria home page do Jornal. As instruções

e o processo de submissão estão disponíveis no endereço www.sopterj.com.br. Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas por fax, correio eletrônico (pdf) ou pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço www.sopterj.com.br. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância dessas instruções implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo, o nome da fabricante, a cidade e o país.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve ser estruturado afim de se abranger o objetivo da revisão (por que a revisão é relevante), os achados mais recentes na literatura e as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica. Não deve exceder 200 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords. Deve ser fornecido de três a cinco termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os keywords em inglês devem ser baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.

Texto. A introdução deve discutir os principais aspectos da revisão. O texto deve ter no máximo 2000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 10 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.

Tabelas e Figuras. Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word ou Microsoft Excel e as figuras em arquivos Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer ao sistema métrico internacional e às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As figuras que necessitem de permissão deverão ser comunicadas ao editor. Se for necessária permissão solicita-se que seja encaminhada cópia da ilustração original da figura, endereço de contato, email, fax e número de telefone.

Legendas. Deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustra-

ções) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências. Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo e disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos Originais

1. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(8):829-37.

Resumos

2. Saddy F, Oliveira G, Rzezinski AF, Ornellas DS, Garcia CSN, Nardelli L, et al. Partial Ventilatory Support improves oxygenation and reduces the expression of inflammatory mediators in a model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:A766.

Capítulos de Livros

3. Barbas CS, Rocco PR. Monitorização

Da Mecânica Respiratória em Indivíduos respirando espontaneamente e ventilados mecanicamente. In: Rocco PR; Zin WA, editores. Fisiologia Respiratória Aplicada. 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009, p. 193-206.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/Tb, 1994;178:1-24.

Homepages/Endereços Eletrônicos

5. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online

Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência para a revista deve ser encaminhada para:
Dr. Carlos Henrique R Boasquevisque; cboasquevisque@gmail.com
Endereço da Pulmão RJ: pulmaorj.secretaria@gmail.com



SOPTEJ

SOPTEJ - Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro
Largo do Machado, 21- 9º andar – sala 914- Catete, Rio de Janeiro- CEP: 22221-020
Fone: (21) 3852-3677