

Pneumonia em organização: achados da TCAR de tórax*

Organizing pneumonia: chest HRCT findings

Igor Murad Faria¹, Gláucia Zanetti², Miriam Menna Barreto³,
Rosana Souza Rodrigues⁴, Cesar Augusto Araujo-Neto⁵, Jorge Luiz Pereira e Silva⁵,
Dante Luiz Escuissato⁶, Arthur Soares Souza Jr⁷, Klaus Loureiro Irion⁸,
Alexandre Dias Mançano⁹, Luiz Felipe Nobre¹⁰, Bruno Hochhegger¹¹, Edson Marchiori¹²

Resumo

Objetivo: Determinar a frequência dos achados tomográficos e sua distribuição no parênquima pulmonar de pacientes com pneumonia em organização. **Métodos:** Estudo retrospectivo das imagens de TCAR de 36 pacientes adultos (26 mulheres e 10 homens) com pneumonia em organização confirmada por exame histopatológico. A faixa etária dos pacientes incluídos foi de 19 a 82 anos (média: 56,2 anos). As imagens foram avaliadas por dois observadores, de forma independente, e os casos discordantes foram resolvidos por consenso. **Resultados:** O achado tomográfico mais comum foi o de opacidades em vidro fosco, presentes em 88,9% dos casos. O segundo achado mais comum foi o de consolidação (em 83,3% dos casos), seguido de opacidades peribroncovasculares (em 52,8%), reticulação (em 38,9%), bronquiectasias (em 33,3%), nódulos intersticiais (em 27,8%), espessamento de septos interlobulares (em 27,8%), padrão perilobular (em 22,2%), sinal do halo invertido (em 16,7%), nódulos do espaço aéreo (em 11,1%) e sinal do halo (em 8,3%). As lesões foram predominantemente bilaterais, e os terços médios e inferiores dos pulmões foram as regiões mais afetadas. **Conclusões:** Os achados mais frequentes foram opacidades em vidro fosco e consolidações, com distribuição predominantemente aleatória, embora tenham sido mais comuns nos terços médios e inferiores dos pulmões.

Descritores: Pneumonia em organização criptogênica; Doenças respiratórias; Tomografia computadorizada por raios X.

Introdução

Pneumonia em organização (PO) é uma entidade clínica associada a achados clínicos, achados radiográficos e testes pulmonares não específicos.⁽¹⁾ Corresponde a um padrão histológico caracterizado por pólipos de tecido de granulação dentro de ductos alveolares e alvéolos, com inflamação crônica do parênquima pulmonar adjacente. Podem-se observar também lesões

semelhantes nos bronquíolos respiratórios.^(2,3) O termo PO criptogênica (POC) é mais adequado do que o termo bronquiolite obliterante com PO, já abandonado.⁽²⁾ O principal motivo de tal mudança é que a principal lesão da POC é a PO, e não a bronquiolite.⁽⁴⁾

A PO pode ser classificada em primária ou criptogênica (quando não há uma causa definida)

1. Mestrando em Radiologista. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Professora. Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; e Professora de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.

3. Médica. Serviço de Radiodiagnóstico, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

4. Médica. Serviço de Radiodiagnóstico, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro; e Médica. Instituto D'Or de Pesquisa e Educação, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

5. Professor Associado. Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

6. Professor Adjunto de Radiologia. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

7. Professor Livre-Docente. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto (SP) Brasil.

8. Chefe. Departamento de Radiologia, *Royal Liverpool and Broadgreen University Hospital*, Liverpool, Reino Unido.

9. Médico. Radiologia Anchieta, Hospital Anchieta, Taguatinga (DF) Brasil.

10. Professor Adjunto de Radiologia. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

11. Professor Adjunto de Diagnóstico por Imagem. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

12. Professor Titular Emérito. Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

*Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Edson Marchiori. Rua Thomaz Cameron, 438, Valparaíso, CEP 25685-120, Petrópolis, RJ, Brasil. Tel. 55 24 2249-2777. Fax: 55 21 2629-9017. E-mail: edmarchiori@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 24/1/2015. Aprovado, após revisão, em 10/3/2015.

e secundária (quando se consegue estabelecer umnexo causal). Dentre as inúmeras causas de PO estão infecções, iatrogenia (reação a drogas e radioterapia), uso de drogas ilícitas e doenças autoimunes.^(1,2,5,6) Essa diferenciação é de extrema relevância, uma vez que o tratamento dos pacientes com PO secundária inclui não somente o tratamento específico da PO, mas também o tratamento da doença de base ou do agente causador.⁽¹⁾ A literatura não fornece dados suficientes para concluir se POC e PO secundária são duas entidades distintas ou se são a mesma entidade, na qual ocorre lesão e reparo pulmonar não específico.⁽⁵⁾

O diagnóstico de PO é feito por meio de biópsia e histologia. Contudo, os achados clínicos e as alterações de imagem podem sugerir esse diagnóstico. Nesse contexto, cabe destacar o papel da TCAR como método de imagem de escolha para o diagnóstico. Além disso, a TCAR permite avaliar a resposta ao tratamento e é útil para selecionar o tipo de biópsia e o melhor local para realizá-la, quando necessário. O objetivo deste estudo foi avaliar os achados tomográficos mais frequentes na PO e a distribuição das lesões no parênquima pulmonar.

Métodos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense, em Niterói (RJ). Como o estudo foi retrospectivo, com os dados clínicos existentes e sem nenhuma mudança nem no tratamento nem no acompanhamento dos pacientes, não foi necessário que os pacientes assinassem um termo de consentimento livre e esclarecido. Foi realizado um estudo observacional descritivo retrospectivo das imagens de TC de 36 pacientes com confirmação histopatológica de PO, sendo 20 com a forma primária da doença e 16 com a forma secundária. As imagens de TC foram reunidas aleatoriamente por meio de contatos pessoais com pneumologistas e radiologistas e de busca nos bancos de imagens de 8 instituições médicas em 6 diferentes estados da Federação, no período de 2005 a 2013. Dos 36 pacientes, 26 (72,2%) eram do sexo feminino e 10 (27,8%) eram do sexo masculino, na faixa etária de 19-82 anos (média: 56,2 anos).

Os exames foram realizados em diferentes tomógrafos, uma vez que diversas instituições estiveram envolvidas. Todos os pacientes foram

submetidos a TCAR, com cortes desde os ápices até as bases pulmonares. Foram realizados cortes finos (de 1 ou 2 mm de espessura), com o paciente em decúbito dorsal, em inspiração, utilizando-se um filtro de alta resolução espacial para a reconstrução das imagens (filtro de osso), com incremento de 5 ou 10 mm, sem injeção intravenosa de meio de contraste iodado. As imagens foram obtidas e reconstruídas em matriz de 512 x 512 e fotografadas para avaliação dos campos pulmonares com abertura de janela de 1.200-2.000 UH e nível de abertura de -300 a -700 UH. Para avaliação do mediastino, a abertura da janela foi de 350-500 UH e o nível de abertura foi de 10-50 UH. Os exames foram avaliados por dois observadores experientes, de forma independente. Os casos discordantes foram resolvidos por consenso.

No tocante aos achados tomográficos, foram usadas as seguintes definições:

- opacidade em vidro fosco – aumento discreto da atenuação do parênquima pulmonar, não associado a obscurecimento dos vasos e paredes das vias aéreas adjacentes
- consolidação – aumento da atenuação do parênquima pulmonar, resultando no obscurecimento das imagens vasculares e paredes de vias aéreas adjacentes
- opacidade peribroncovascular – aumento da atenuação do parênquima pulmonar adjacente ao interstício peribroncovascular
- reticulação – inúmeras pequenas opacidades lineares que, conjuntamente, produzem uma aparência semelhante a uma rede
- bronquiectasia – diâmetro do brônquio maior que o da artéria adjacente ou ausência de afilamento dos brônquios e identificação de brônquio a 1 cm da superfície pleural
- espessamento de septos interlobulares – opacidades lineares finas, que correspondem aos septos interlobulares espessados
- padrão perilobular – opacidades poligonais espessas e irregulares, distribuídas na periferia dos lóbulos pulmonares secundários
- sinal do halo invertido – opacidade focal e arredondada em vidro fosco, cercada de consolidação periférica em forma de anel
- nódulos do espaço aéreo – nódulos menores que 1 cm, de contornos mal definidos, tendendo à confluência
- sinal do halo – opacidade em vidro fosco circundando um nódulo ou massa

Os critérios de definição desses achados são aqueles relatados no Glossário de Termos da Sociedade Fleischner,⁽⁷⁾ e a terminologia utilizada é aquela apresentada nos consensos de terminologia do Departamento de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.^(8,9) Os exames foram avaliados também quanto à presença de derrame pleural, linfonodomegalias ou quaisquer outros achados associados.

De acordo com sua distribuição no parênquima pulmonar, os achados foram classificados da seguinte maneira:

- achados bilaterais, esquerdos ou direitos
- achados no terço superior, no terço médio ou no terço inferior
- achados centrais ou periféricos

No eixo craniocaudal, o pulmão foi dividido em terço superior (dos ápices até o nível da crista da aorta), terço médio (da crista da aorta até 2 cm abaixo da carina) e terço inferior (de 2 cm abaixo da carina até os seios costofrênicos). As lesões localizadas predominantemente no terço médio foram consideradas centrais; as lesões localizadas predominantemente nos terços superior e inferior foram consideradas periféricas; as demais lesões foram consideradas aleatórias.

Resultados

Os achados tomográficos mais comuns (Tabela 1), em ordem decrescente, foram os seguintes: opacidades em vidro fosco (Figura 1); consolidação (Figura 2); opacidades peribroncovasculares (Figura 3); reticulação (Figura 4); bronquiectasias; nódulos intersticiais; espessamento de septos

Tabela 1 – Achados tomográficos mais comuns nos 36 pacientes com pneumonia em organização.^a

Achados da TCAR	Pacientes
Opacidades em vidro fosco	32 (88,9)
Consolidação	30 (83,3)
Opacidades peribroncovasculares	19 (52,8)
Reticulação	14 (38,9)
Bronquiectasias	12 (33,3)
Nódulos intersticiais	10 (27,8)
Espessamento de septos interlobulares	10 (27,8)
Padrão perilobular	8 (22,2)
Sinal do halo invertido	6 (17,1)
Nódulos do espaço aéreo	4 (11,1)
Sinal do halo	3 (8,3)

^aValores expressos como n (%).



Figura 1 – TCAR de tórax (janela pulmonar) ao nível do campo pulmonar médio de um homem de 39 anos, mostrando opacidades em vidro fosco predominantemente na periferia dos pulmões.

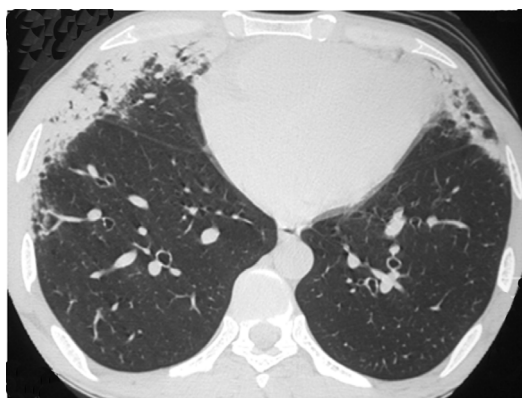


Figura 2 – TCAR de tórax ao nível do campo pulmonar inferior de um homem de 53 anos, mostrando consolidações com broncograma aéreo e distribuição periférica nas regiões anteriores dos pulmões.

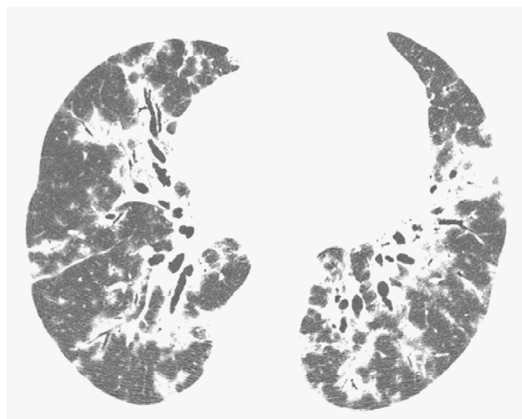


Figura 3 – TCAR de tórax (janela de parênquima pulmonar) de um homem de 50 anos, mostrando consolidações bilaterais com distribuição peribroncovascular. Notar também bronquiectasias de permeio.

interlobulares; padrão perilobular (Figura 5); sinal do halo invertido; nódulos do espaço aéreo e sinal do halo. Foram observados sinais de distorção arquitetural em 14 (38,9%) dos 36 pacientes.

O acometimento dos pulmões foi bilateral em 33 (91,7%) dos 36 pacientes estudados. Em 2 (5,6%), apenas o pulmão direito foi acometido, e, em 1 (2,8%), apenas o esquerdo. No tocante à distribuição das lesões, o terço médio foi o mais afetado – em 33 (91,7%) dos 36 pacientes – seguido do terço inferior, em 28 (77,8%), e do terço superior, em 21 (58,3%). Além disso, predominaram as lesões aleatórias – em 26 (72,2%) dos 36 pacientes – seguidas das lesões periféricas, em 9 (25%), e das centrais, em 1 (2,8%).

Discussão

Os estudos que avaliaram a distribuição, por gênero, dos pacientes com POC e PO secundária

não mostraram diferença significativa entre os dois grupos.^(1,10,11) Em nossa casuística, 26 (72,2%) dos 36 pacientes eram mulheres e 10 (27,8%) eram homens. No tocante à faixa etária, os estudos mostram prevalência de PO em pacientes na quinta e sexta décadas de vida.^(11,12) Embora raros, há relatos de PO em crianças. No presente estudo, a idade dos pacientes variou de 19 a 82 anos, com média de 56,2 anos.

Os sintomas iniciais da doença são inespecíficos. Febre, tosse, astenia, dispneia leve, anorexia e perda de peso, simulando um quadro gripal, são os achados mais frequentes.⁽¹³⁾ Por esse motivo, muitas vezes estabelece-se um diagnóstico inicial de doença infecciosa. Frequentemente é realizado tratamento empírico com antibióticos, com resposta ineficaz. A febre pode estar ausente em metade dos pacientes.⁽²⁾ Dessa forma, o diagnóstico é frequentemente tardio, geralmente suspeitado 4-10 semanas após o início dos sintomas. À medida que a doença evolui, a maioria dos sintomas iniciais pode desaparecer, permanecendo a dispneia, que por vezes piora e se torna predominante. Em alguns pacientes, a progressão da doença pode ser rápida, levando a dispneia grave e até mesmo síndrome do desconforto respiratório agudo.⁽¹⁴⁾ De forma geral, não existe diferença entre as manifestações clínicas da POC e as da PO secundária.^(1,5) Contudo, algumas manifestações clínicas podem fornecer importantes pistas para o diagnóstico diferencial. Intensa artralgia, mialgia ou ambas podem ser encontradas mais frequentemente na associação de PO e doença do tecido conjuntivo.⁽¹⁵⁾ Além disso, é fundamental avaliar a história do paciente, pois é possível identificar assim uma causa da PO. Pacientes com história de radioterapia envolvendo os campos pulmonares podem apresentar sintomas associados a alterações de imagem que sugerem a presença de PO no parênquima pulmonar vários meses após o tratamento.⁽¹⁶⁾

Em nossa casuística, 20 pacientes (55,6%) receberam diagnóstico de PO primária (idiopática) e 16 (44,4%) receberam diagnóstico de PO secundária, os quais foram baseados na história e na avaliação clínica. Na literatura, a proporção de pacientes com POC nas maiores casuísticas é semelhante à encontrada no presente estudo, variando de 52 a 65%.^(1,10-12) Dos 16 pacientes com PO secundária, 5 (31,2%) apresentaram PO associada a drogas (amiodarona, em 2, nitrofurantoína, em 1, bleomicina, em 1, e

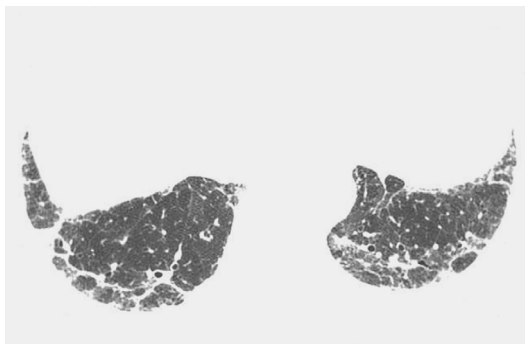


Figura 4 – TCAR de tórax (janela de parênquima pulmonar) ao nível das bases pulmonares de um homem de 75 anos, mostrando opacidades reticulares basais bilaterais nas regiões posteriores dos pulmões.

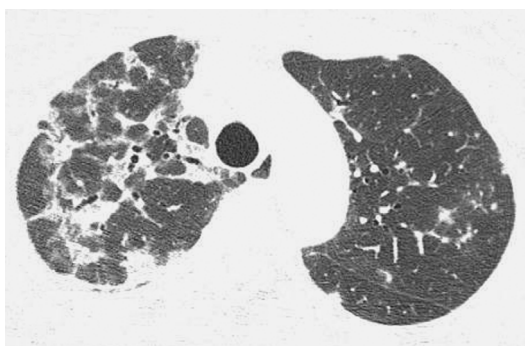


Figura 5 – TCAR de tórax (janela de parênquima pulmonar) ao nível dos lobos superiores de uma mulher de 47 anos, mostrando padrão perilobular predominantemente à direita. Notar discretas opacidades nodulares no pulmão esquerdo.

bussulfano, em 1), 3 (18,8%) apresentaram PO associada a infecções (infecção por vírus influenza A (H1N1), em 2, e criptococose, em 1), 3 (18,8%) apresentaram PO associada a transplante de medula óssea, 3 (18,8%) apresentaram PO associada a doenças do colágeno (artrite reumatoide, em 2, e lúpus eritematoso sistêmico, em 1) e 2 (12,5%) apresentaram PO associada a neoplasias (linfoma, em 1, e câncer de cólon, em 1). Na literatura, as causas de PO secundária são extremamente variadas: drogas, infecções, neoplasias sólidas ou hematológicas e seus tratamentos (quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea) e doenças do colágeno.^(1,10-12)

O diagnóstico de PO é feito por meio de biópsia e histologia. Contudo, dados clínicos e de exame físico, incluindo a pesquisa de possíveis fatores causais associados, em conjunto com as alterações nos exames de imagem, podem sugerir o diagnóstico.⁽²⁾ No exame histopatológico, observa-se preenchimento irregular dos alvéolos, ductos alveolares e bronquíolos respiratórios por tampões oriundos de tecido de granulação, denominados corpos de Masson.⁽³⁾ Há, ainda, um processo de fibrose intra-alveolar resultante da organização de um exsudato inflamatório. Vale destacar que a PO não está ligada a um processo de fibrose progressivo e irreversível, diferentemente do que é observado nos casos de pneumonia intersticial usual.⁽¹⁷⁾ Uma vez firmado o diagnóstico de PO, faz-se necessária a investigação de algum fator causal associado, que pode ser relativamente evidente ou que necessite de exames complementares.⁽²⁾ Em nosso estudo, todos os casos de PO foram confirmados histopatologicamente após biópsia transbrônquica, em 17 (47,2%); biópsia transtorácica guiada por TC, em 5 (13,9%); biópsia guiada por videotoracoscopia, em 8 (22,2%); e biópsia pulmonar a céu aberto, em 5 (13,9%). Em 1 caso (2,8%), o diagnóstico foi confirmado por necropsia.

Embora alguns autores tenham relatado usar biópsias cirúrgicas mais frequentemente (em 88% de seus pacientes),⁽¹²⁾ a biópsia transbrônquica foi empregada na maior parte das grandes casuísticas (em 67-78% dos pacientes).^(1,10) Embora a biópsia cirúrgica (por toracoscopia ou toracotomia aberta) ainda seja o padrão-ouro, a biópsia transbrônquica pode ser conclusiva na maior parte dos casos se seus achados forem corretamente relacionados aos achados clínicos e tomográficos.⁽¹⁾

A TCAR é o método de imagem de escolha para a avaliação da PO. Não existem diferenças entre POC e PO secundária quanto aos achados da TCAR.⁽¹⁾ Entretanto, Vasu et al.⁽¹²⁾ mostraram uma frequência maior de derrame pleural em pacientes com PO secundária.

O padrão mais frequente de PO é o de consolidações e opacidades em vidro fosco, geralmente bilaterais e periféricas.⁽¹⁶⁾ Contudo, essas opacidades são inespecíficas, sendo frequentemente confundidas com pneumonia infecciosa.^(18,19) Em nossa amostra, os achados mais frequentes foram as opacidades em vidro fosco e as consolidações, observadas em 89 e 83% dos casos, respectivamente. Nas maiores casuísticas da literatura,^(1,20,21) os achados foram semelhantes.

Uma forma menos frequente de apresentação da PO é a opacidade focal solitária, que é denominada PO focal e corresponde a cerca de 10-15% dos casos de PO.⁽⁵⁾ O diagnóstico é feito geralmente por meio de biópsia de um nódulo ou massa suspeita, que foi retirado(a) pensando-se na hipótese diagnóstica de carcinoma broncogênico.⁽⁷⁾ No presente estudo, apenas 1 paciente (2,8%) apresentou PO focal. Nessa paciente, o achado de imagem foi um nódulo com sinal do halo.

Outro padrão de PO é a superposição de opacidades intersticiais e alveolares. Pode inclusive haver superposição de PO e outros tipos de pneumonia intersticial, sobretudo fibrose pulmonar idiopática e pneumonia intersticial não específica.⁽²²⁾ Esse padrão é caracterizado pela relativa escassez de consolidação e de opacidade em vidro fosco, havendo predominância de opacidades reticulares com distorção arquitetural.⁽²³⁾ Em nossa casuística, foram encontrados sinais de distorção arquitetural em 14 pacientes (38,9%), proporção maior que a relatada na literatura (isto é, 10-18%).^(1,20) Deve-se ressaltar que nenhum de nossos pacientes recebera tratamento prévio para PO.

Embora o sinal do halo invertido tenha sido inicialmente considerado um achado específico para PO,⁽²⁴⁾ foi posteriormente descrito em uma série de outras doenças.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Entretanto, esse sinal pode ser considerado uma importante pista para o diagnóstico de PO.^(28,29) Em nosso estudo, o sinal do halo invertido foi observado em 6 pacientes (17,1%). No estudo de Kim et al., o sinal do halo invertido foi encontrado em 19%

dos casos,⁽²⁴⁾ embora não tenha sido encontrado em outros estudos com grandes amostras de pacientes.^(1,12,20,21) A PO também pode se apresentar como um padrão nodular, caracterizado por nódulos centrolobulares de 3-5 mm e pequenas opacidades nodulares (de 1-10 mm), tipicamente mal definidas. O diagnóstico diferencial com metástases é fundamental, especialmente em pacientes com história de câncer, já que existe associação entre PO e essa doença.⁽³⁰⁾ Em nosso estudo, foram observados nódulos do espaço aéreo em 4 pacientes (11,1%).

Outro aspecto importante na avaliação da PO por meio de TCAR é a distribuição das opacidades. Tanto a distribuição subpleural/peribroncovascular quanto o padrão perilobular podem ser observados em cerca de 60% dos casos.^(20,21,31) No presente estudo, opacidades peribroncovasculares foram encontradas em 19 pacientes (52,8%). Contudo, o padrão perilobular foi observado em apenas 8 pacientes (22,2%). Quanto ao acometimento dos pulmões, houve predomínio do envolvimento bilateral, observado em 33 (91,7%) dos 36 pacientes. O envolvimento unilateral foi observado em 3 pacientes, sendo o pulmão direito acometido em 2 (5,6%) e o pulmão esquerdo acometido em 1 (2,8%). No tocante à distribuição central ou periférica dos achados, 26 (72,2%) dos 36 pacientes apresentaram distribuição aleatória, 9 (25%) apresentaram distribuição periférica e 1 (2,8%) apresentou distribuição central.

No sentido craniocaudal, a região mais acometida foi o terço médio, em 33 (91,7%) dos 36 pacientes, seguida do terço inferior, em 28 (77,8%), e do terço superior, em 21 (58,3%). Apenas um estudo com grande casuística⁽¹⁾ refere-se a esses padrões de distribuição, relatando predomínio de lesões nos campos inferiores em 55% dos casos.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, o estudo foi retrospectivo. Segundo, a análise foi transversal, sem avaliação da evolução e possíveis complicações da PO. Terceiro, as técnicas de TCAR variaram de acordo com o protocolo de cada instituição envolvida no estudo. Finalmente, os casos foram reunidos de forma aleatória em 8 instituições, distribuídas em 6 estados brasileiros, o que dificultou a coleta dos dados clínicos para a diferenciação entre POC e PO secundária. No entanto, essas limitações não prejudicaram a análise das imagens de TCAR. Apesar das limitações, nosso estudo é um dos maiores estudos

de avaliação de imagens de TCAR de pacientes com PO confirmada histologicamente.

Em suma, os achados tomográficos mais frequentes foram opacidades em vidro fosco e consolidação, seguidos de reticulação, bronquiectasias, nódulos intersticiais, espessamento de septos interlobulares, padrão perilobular, sinal de halo invertido, nódulos do espaço aéreo e sinal do halo. Na maioria dos casos, as lesões foram bilaterais, afetando predominantemente os terços médios e inferiores dos pulmões.

Referências

1. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest*. 2011;139(4):893-900. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0883>
2. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;28(2):422-46. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00013505>
3. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):158-64. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.161.2.158>
4. Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(5):462-75. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325157>
5. Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, Dockrell DH, Colby TV, Swensen SJ, et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med*. 1997;157(12):1323-9. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1997.00440330057006>
6. Marchiori E, Zanetti G, Fontes CA, Santos ML, Valiante PM, Mano CM, et al. Influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia: high-resolution computed tomography-pathologic correlation. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):e500-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.10.003>
7. 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. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
8. Brazilian Society Of Pulmonology and Phthysiology; Department of Diagnostic Imaging 2002-2004 Biennium. Brazilian consensus on terminology used to describe computed tomography of the chest. *J Bras Pneumol*. 2005;31(2):149-56.
9. Silva CI, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL; Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):99-123. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000100016>
10. Sveinsson OA, Isaksson HJ, Sigvaldason A, Yngvason F, Aspelund T, Gudmundsson G. Clinical features in secondary and cryptogenic organising pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(6):689-94.
11. Basarakodu KR, Aronow WS, Nair CK, Lakkireddy D, Kondur A, Korlakunta H, et al. Differences in treatment and in outcomes between idiopathic and secondary forms of organizing pneumonia. *Am J Ther*. 2007;14(5):422-6. <http://dx.doi.org/10.1097/O1.pap.0000249905.63211.a1>

12. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Sharma D, Weibel SB, Kane GC. Clinical and radiologic distinctions between secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Care*. 2009;54(8):1028-32.
13. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med*. 1985;312(3):152-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198501173120304>
14. Nizami IY, Kissner DG, Visscher DW, Dubaybo BA. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. An acute and life-threatening syndrome. *Chest*. 1995;108(1):271-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.108.1.271>
15. Henriot AC, Diot E, Marchand-Adam S, de Muret A, Favelle O, Crestani B, et al. Organising pneumonia can be the inaugural manifestation in connective tissue diseases, including Sjogren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):161-3. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00002410>
16. Epstein DM, Bennett MR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with migratory pulmonary infiltrates. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158(3):515-7. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.158.3.1738986>
17. Colby TV, Myers JL. The clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Semin Respir Med*. 1992;13:119-33. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1006264>
18. Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest*. 1989;96(5):999-1004. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.96.5.999>
19. Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson MA. Organizing pneumonia. *Am J Med Sci*. 2008;335(1):34-9. <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31815d829d>
20. Lee JW, Lee KS, Lee HY, Chung MP, Yi CA, Kim TS, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(4):916-22. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.3940>
21. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(3):543-6. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.162.3.8109493>
22. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(2):136-47. <http://dx.doi.org/10.1097/0000478-199402000-00003>
23. Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: the many morphological faces. *Eur Radiol*. 2002;12(6):1486-96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-001-1211-3>
24. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(5):1251-4. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.180.5.1801251>
25. Marchiori E, Melo SM, Vianna FG, Melo BS, Melo SS, Zanetti G. Pulmonary histoplasmosis presenting with the reversed halo sign on high-resolution CT scan. *Chest*. 2011;140(3):789-91. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0055>
26. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Souza AS Jr, Meirelles GS, Fagundes J, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest*. 2012;141(5):1260-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-1050>
27. Marchiori E, Zanetti G, Meirelles GS, Escuissato DL, Souza AS Jr, Hochhegger B. The reversed halo sign on high-resolution CT in infectious and noninfectious pulmonary diseases. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(1):W69-75. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.10.5762>
28. 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. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0114>
29. Marchiori E, Meirelles GS, Zanetti G, Hochhegger B. Optimizing the utility of high-resolution computed tomography in diagnosing cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Med*. 2011;105(2):322-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.10.017>
30. Orseck MJ, Player KC, Woollen CD, Kelley H, White PF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia mimicking multiple pulmonary metastases. *Am Surg*. 2000;66(1):11-3.
31. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM. Organizing pneumonia: perilobular pattern at thin-section CT. *Radiology*. 2004;232(3):757-61. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2323031059>