

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PNEUMOLOGIA

FABRÍCIO PICCOLI FORTUNA

**O ESPECTRO CLÍNICO E RADIOLÓGICO DA PNEUMONIA EM
ORGANIZAÇÃO: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 38 CASOS**

Porto Alegre

2005

FABRÍCIO PICCOLI FORTUNA

**O ESPECTRO CLÍNICO E RADIOLÓGICO DA PNEUMONIA EM
ORGANIZAÇÃO: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 38 CASOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul para obtenção do título de Mestre em Pneumologia.

Professor Orientador: Dr. Adalberto Sperb Rubin

Porto Alegre

2005

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F745e Fortuna, Fabrício Piccoli
O espectro clínico e radiológico da pneumonia em organização: análise retrospectiva de 38 casos / Fabrício Piccoli Fortuna. 2005.
41 f. : il. Col. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, 2005.
“Orientação: Prof. Dr. Adalberto Sperb Rubin”.

1. Pulmões - Doenças pulmonares. 2. Pneumonia em organização – Estudo de casos. 3. Aparelho respiratório – Patologia. I. Rubin, Adalberto Sperb. II. Título.

CDU 616.24

Índice para o catálogo sistemático:

- | | |
|---|------------|
| 1. Pulmões - Doenças pulmonares | 616.24 |
| 2. Pneumonia em organização – Estudo de casos | 616.24-002 |
| 3. Aparelho respiratório – Patologia | 616.2 |

Ao meu pai, pelo exemplo sempre presente de brilhantismo, humildade e dedicação no exercício da medicina.

À minha mãe, pelo amor sem limites.

À minha família, pelo carinho especial.

À Virgínia, por fazer de mim um homem melhor através do coração.

Ao Professor Adalberto Sperb Rubin, pelo incentivo e apoio no início da minha carreira.

AGRADECIMENTOS

Aos acadêmicos de medicina Christiano Perin e Juliano de Bortoli, por haverem realizado um trabalho obstinado na revisão dos prontuários médicos e organização dos dados.

Ao Dr. Geraldo Geyer, pela inestimável colaboração disponibilizando os dados anatomopatológicos.

Ao Professor Nelson da Silva Porto, por ser um exemplo concreto e constante da busca pela perfeição no exercício da medicina, um verdadeiro farol de sabedoria e moralidade que nos ilumina mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao Professor José da Silva Moreira, pelos ensinamentos e motivação desde os princípios da minha formação em pneumologia, ainda como acadêmico, e pelo trabalho incansável à frente da pós-graduação.

Aos Professores Bruno Carlos Palombini, Luiz Carlos Corrêa da Silva, Jorge Hetzel e Klaus Irion, além dos demais, pela excelente educação.

Aos colegas de residência médica André Becker, Marcelo Zanchetin, Leandro dos Santos e Fabiana Bauerman, além de todos os amigos, pelos inesquecíveis anos de convivência e amizade.

ÍNDICE

	PÁGINA
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
RESUMO	X
ABSTRACT	XI
1.INTRODUÇÃO	01
1.1 HISTÓRICO	01
1.2 FISIOPATOLOGIA	02
1.3 QUADRO CLÍNICO	07
1.4 APRESENTAÇÃO RADIOLÓGICA	07
2.OBJETIVOS	11
3.MÉTODOS	12
4.RESULTADOS	14
3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS	14
3.2 CASOS DE PNEUMONIA EM ORGANIZAÇÃO SECUNDÁRIA	19
3.3 CASOS DE PNEUMONIA EM ORGANIZAÇÃO CRIPTOGÊNICA	21
3.4 CASOS DE PNEUMONIA EM ORGANIZAÇÃO E BRONQUIOLITE OBLITERANTE	22
5.DISSCUSSÃO	23
6.CONCLUSÕES	28

7.ARTIGOS 29

8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Causas infecciosas de pneumonia em organização	6
TABELA 2 – Causas farmacológicas de pneumonia em organização	8
TABELA 3 – Condições outras capazes de causar pneumonia em organização	9
TABELA 4 - Características clínicas dos pacientes com pneumonia em organização, estratificados por etiologia e presença de bronquiolite obliterante	14
TABELA 5 – Sumário dos casos	15
TABELA 6 – Frequência das anormalidades radiológicas	17
TABELA 7 – Localização das lesões radiológicas	20
TABELA 8 – Resultados da avaliação funcional pulmonar	20
TABELA 9 - Comparação entre pacientes com pneumonia em organização secundária e pacientes com pneumonia em organização criptogênica	21
TABELA 10 - Comparação entre pacientes com pneumonia em organização com e sem bronquiolite obliterante	22

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - Pólipos de tecido conjuntivo nas vias aéreas terminais característicos de pneumonia em organização na histopatologia (seta aberta). Note que a arquitetura alveolar encontra-se preservada (seta preenchida)..... 03
- FIGURA 2** - Detalhe do pólipo intra-alveolar. É possível identificar fibroblastos dentre os demais tipos celulares (seta)..... 04
- FIGURA 3** - Pólipo fibrótico ocupando a luz de um bronquíolo respiratório e alvéolos adjacentes, caracterizando uma bronquiolite obliterante..... 05
- FIGURA 4** - Frequência percentual das anormalidades radiológicas agrupadas17
- FIGURA 5** - Tomograma computadorizado de tórax de uma paciente com pneumonia em organização manifestando-se como múltiplas consolidações18
- FIGURA 6** - Tomograma computadorizado de tórax de uma paciente com pneumonia em organização manifestando-se como consolidação única localizada18
- FIGURA 7** - Radiograma frontal de tórax de um paciente com infiltrado bilateral em “vidro-despolido”, que em algumas áreas assume caráter consolidativo19

LISTA DE ABREVIATURAS

PO – Pneumonia em organização

BO – Bronquiolite obliterante

BOOP – Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização

VEF1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

CVF – Capacidade vital forçada

CPT – Capacidade pulmonar total

VR – Volume residual

DCO – Difusão para monóxido de carbono

SDRA – Síndrome da distrição respiratória do adulto

SIDA – Síndrome da imunodeficiência humana adquirida

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

RESUMO

A pneumonia em organização, acompanhada ou não de bronquiolite obliterante, constitui um padrão específico de injúria pulmonar com uma grande variedade de apresentações clínicas e radiológicas. A pneumonia em organização pode ser idiopática ou secundária a várias doenças, incluindo infecções e drogas.

Objetivos: descrever as manifestações clínicas, achados radiológicos e dados espirométricos de pacientes com pneumonia em organização.

Métodos: análise retrospectiva de pacientes com o diagnóstico de pneumonia em organização.

Resultados: 38 pacientes foram incluídos na análise. Quatorze pacientes apresentavam também condições clínicas relacionadas a pneumonia em organização, e estes mais freqüentemente apresentaram infiltração pulmonar difusa (3 de 4 casos) e bronquiolite obliterante associada (57% vs. 20%, $p=0,05$). Dos 13 pacientes com bronquiolite obliterante associada apenas 1 era assintomático e 2 apresentaram lesões localizadas (15%). De 8 pacientes assintomáticos com lesões localizadas, nenhum possuía bronquiolite obliterante associada, e a apresentação radiológica freqüentemente mimetizou carcinoma brônquico. A espirometria de modo geral não contribuiu sobremaneira para o diagnóstico, provavelmente devido a alta prevalência de tabagismo na amostra.

Conclusões: a pneumonia em organização possui apresentação clínica e radiológica variada. Fatores que sugerem a ausência de bronquiolite obliterante são a ausência de sintomas e lesões radiológicas localizadas, e esta forma da doença mais freqüentemente deve ser diferenciada de carcinoma brônquico na prática clínica.

ABSTRACT

Organizing pneumonia, whether or not accompanied by bronchiolitis obliterans, is a specific pattern of lung injury that can present in a variety of clinical and radiographic ways. It can be either idiopathic or secondary to a number of diseases, including infection and drugs.

Objectives: to describe the clinical manifestations, radiographic findings and spirometric data among patients with organizing pneumonia.

Methods: retrospective analysis of patients with a pathological diagnosis of organizing pneumonia.

Results: 38 patients were included in the analysis. Fourteen patients also had clinical conditions related to organizing pneumonia, and they presented more frequently with diffuse pulmonary infiltrates (3 of the 4 cases) and associated bronchiolitis obliterans (57% vs. 20%, $p=0,05$). Of the 13 patients with bronchiolitis obliterans on lung biopsy, only 1 was asymptomatic and 2 had localized lesions (15%). Of the 8 asymptomatic patients with localized lesions, none had associated bronchiolitis obliterans, and the radiographic appearance often resembled bronchial carcinoma. Spirometry was generally of little value in the diagnosis, probably because of the great prevalence of smoking in our sample.

Conclusion: the clinical and radiographic presentation of organizing pneumonia is variable. Factors that suggest the absence of coexisting bronchiolitis obliterans are the absence of symptoms and localized radiologic lesions, and this form of the disease more frequently has to be differentiated from bronchial carcinoma in clinical practice.

1.INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

No início do século XIX, Laennec, em seu *Tratado da Ausculta de Doenças Pulmonares e Cardíacas*, descreveu em detalhe a seqüência de alterações macroscópicas decorrentes da pneumonia lobar aguda, mais tarde atribuída à infecção pneumocócica. Ele na ocasião dividiu o processo em estágios bem definidos, aos quais denominou congestão, hepatização vermelha e hepatização cinzenta. Histologicamente, estes estágios macroscópicos correspondem à edema alveolar, posteriormente substituído por exsudato rico em fibrina, que finalmente é liquefeito e expulso pela tosse ou removido pela ação de macrófagos. Na maioria dos casos, a pneumonia era resolvida sem a presença de sequelas residuais¹. O conceito de pneumonia em organização surgiu cem anos mais tarde, no início do século XX, quando Floyd e Milne^{2,3} descreveram casos em que a resolução normal do processo pneumônico foi substituída pela organização progressiva dos exsudatos inflamatórios alveolares e, posteriormente, fibrose. A pneumonia em organização foi, então, por muito tempo considerada uma mera conseqüência da resolução anormal de uma pneumonia infecciosa.

Muito mais recentemente, Davidson et al.⁴ e Epler et al.⁵ descreveram as séries de pacientes que moldaram o modelo atual de entendimento da pneumonia em organização, reconhecidamente uma reação inflamatória pulmonar de caráter muito mais amplo.

1.2 Fisiopatologia

A pneumonia em organização (PO) é uma entidade anatomopatológica caracterizada pelo acúmulo de tecido de granulação na luz das vias aéreas terminais, que progride de um exsudato fibrinoso para uma matriz colagênica frouxa contendo fibroblastos (**FIGURA 1**). A seqüência de eventos que caracteriza este processo inicia após dano do epitélio alveolar, com necrose e desprendimento de pneumócitos do tipo I e II, expondo deste modo a membrana basal do epitélio. Pode ocorrer dano concomitante ao endotélio, mas este é geralmente leve. As membranas basais não são destruídas, mas ocorrem rupturas localizadas com a formação de brechas. Neste estágio, inicia a migração de células inflamatórias (linfócitos, neutrófilos e eosinófilos) para o interstício alveolar, e os fibroblastos ali presentes exibem sinais morfológicos de ativação, mas não existe deposição de colágeno no interstício.

A partir deste dano inicial ao epitélio alveolar, três padrões distintos de matriz celular intra-alveolar ocorrem em seqüência na fibrogênese intra-alveolar. Primeiro, formam-se grupamentos de células inflamatórias, principalmente linfócitos e plasmócitos, ao longo de eixos de fibrina. Os fatores de coagulação VII e X e fibrinogênio estão associados com os feixes de fibrina. Tanto as células como as proteínas constituintes desta matriz provavelmente exsudam do plasma. Praticamente inexiste estrutura de reticulina nesta etapa.

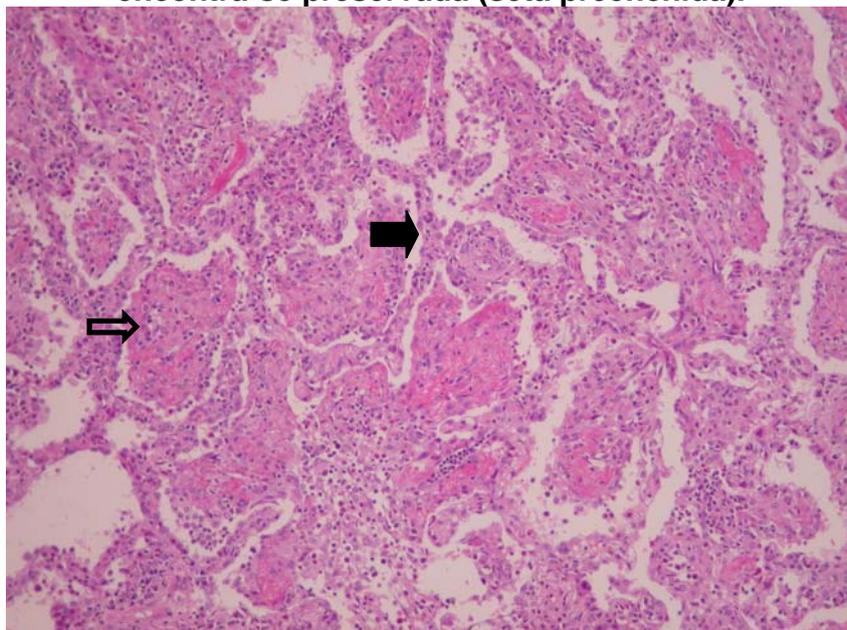
O próximo estágio caracteriza-se por pólipos fibroinflamatórios, após o desaparecimento progressivo dos feixes de fibrina, fragmentados e degradados por macrófagos. Há redução do número de células inflamatórias. Pneumócitos do tipo II

proliferam e cobrem as áreas expostas de membrana basal epitelial. Ocorre a migração de fibroblastos provenientes do interstício, através das brechas na membrana basal, para a luz alveolar. Estes fibroblastos circunscrevem os grupamentos celulares pré-existentes e começam a proliferar. Neste estágio, uma rede de reticulina começa a se formar.

Finalmente, pólipos fibróticos maduros, mais característicos da pneumonia em organização, gradualmente substituem os pólipos fibroinflamatórios. Estes pólipos fibróticos intra-alveolares são constituídos de uma matriz resultante da deposição seqüencial de fibronectina, pro-colágeno do tipo III, colágeno do tipo III e colágeno do tipo I, além de outras proteínas. Anéis concêntricos de fibroblastos são separados por estes depósitos de matriz colagênica frouxa, resultando no aspecto patológico final. Recentemente, o papel específico de metaloproteinases relacionadas à degradação de colágeno na matriz extracelular na

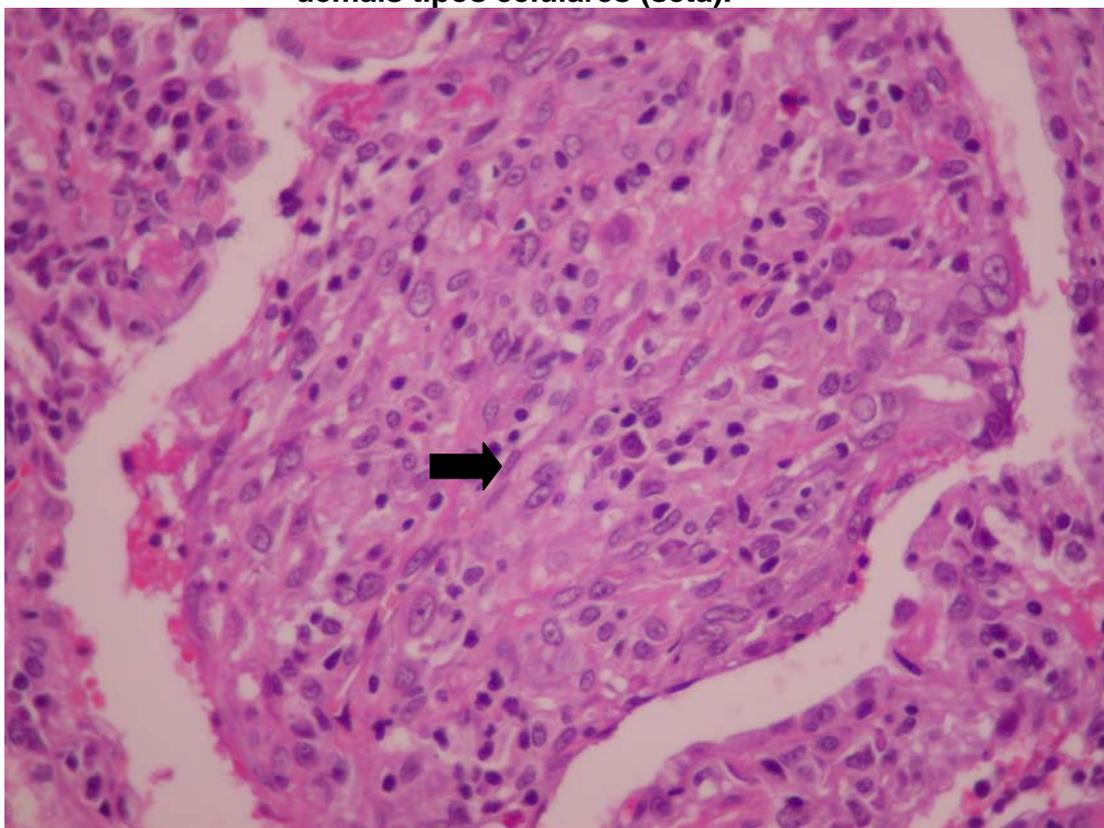
FIGURA 1

Pólipos de tecido conjuntivo nas vias aéreas terminais característicos de pneumonia em organização na histopatologia (seta aberta). Note que a arquitetura alveolar encontra-se preservada (seta preenchida).



pneumonia em organização tem sido investigado.⁶ Especificamente os níveis broncoalveolares de metaloproteinase matricial 9 e inibidor tecidual da metaloproteinase 1 parecem estar relacionados com pneumonia em organização e bronquiolite secundária a rejeição crônica no enxerto pulmonar⁷, mas não com pneumonia intersticial inespecífica, o que pode caracterizar estas enzimas como marcadores de um processo fibrótico predominantemente intraluminal.

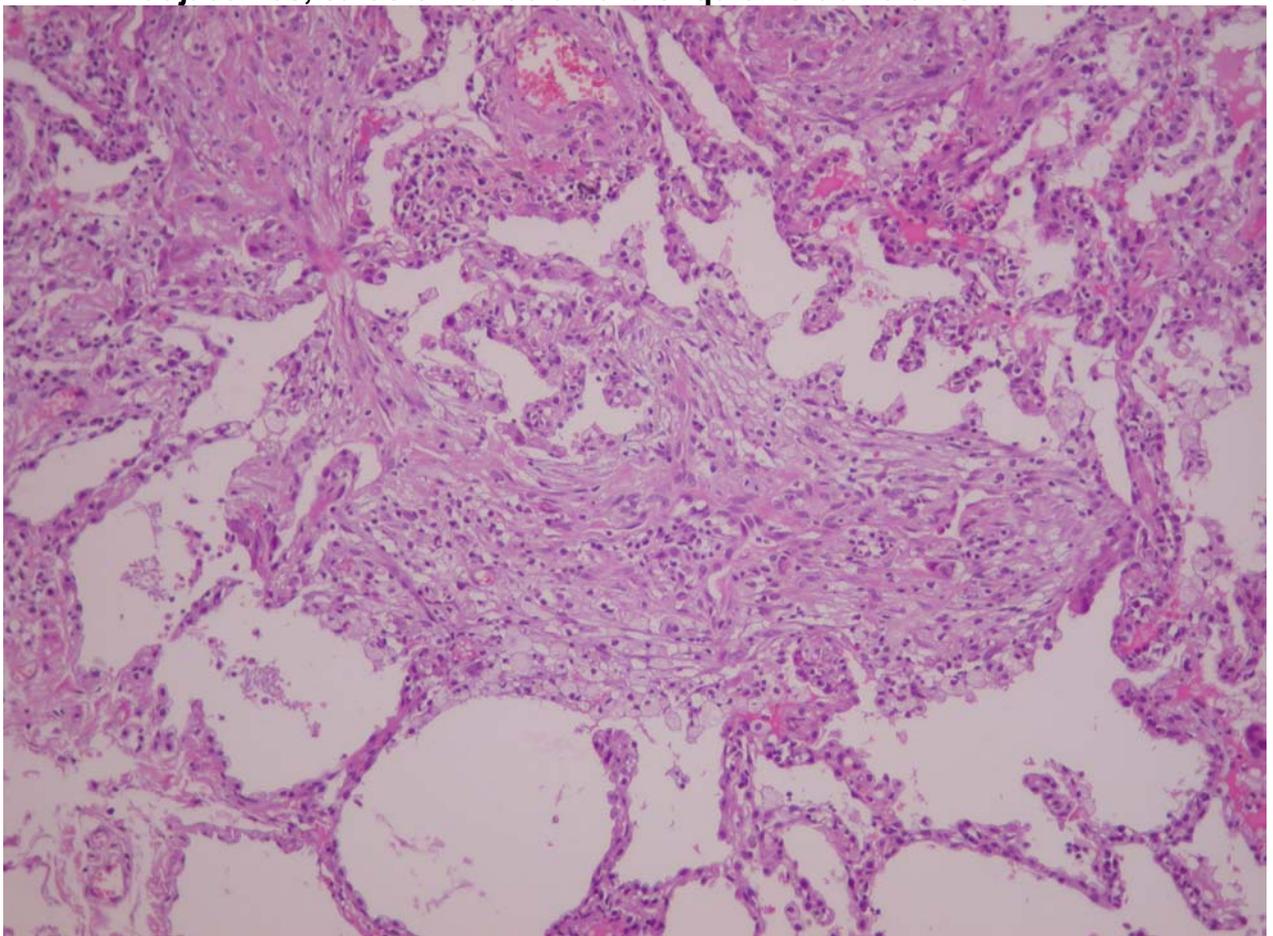
FIGURA 2
Detalhe do pólipo intra-alveolar. É possível identificar fibroblastos dentre os demais tipos celulares (seta).



Os pólipos fibróticos podem estender-se até a luz de bronquíolos respiratórios e terminais, dando a impressão de uma bronquiolite proliferativa, mas patologicamente e clinicamente distinta de bronquiolites obliterantes. O outro termo utilizado na literatura para descrever a pneumonia em organização, bronquiolite obliterante com pneumonia em

organização (“BOOP”, do inglês *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*), proposto por Epler na série de casos que descreveu a forma idiopática⁵, tem sido cada vez menos empregado por enfatizar demasiadamente o componente bronquiolar, que pode ser encontrado em uma variedade de afecções não necessariamente associadas à pneumonia em organização⁸. Embora ainda exista algum grau de discussão no que tange à terminologia, o recente consenso da American Thoracic Society e da European Respiratory Society a respeito das pneumonias intersticiais idiopáticas⁹ recomendou o abandono do termo “BOOP” e adoção do termo “COP”, derivado do inglês *cryptogenic organizing pneumonia*.

FIGURA 3
Pólipo fibrótico ocupando a luz de um bronquíolo respiratório e alvéolos adjacentes, caracterizando uma bronquiolite obliterante.



Como vimos, a pneumonia em organização, com ou sem bronquiolite obliterante, mais do que um diagnóstico específico, refere-se a um padrão de injúria pulmonar, caracterizada por organização intraluminal com mínima fibrose e inflamação intersticial. É razoável imaginar que, como de fato, a pneumonia em organização possa dever-se não apenas a uma causa, mas a várias. A lista de possíveis associações é grande,¹¹ incluindo infecções pulmonares e sistêmicas, colagenoses, radioterapia, uso de fármacos¹⁰ e transplante de órgãos (Tabelas 1, 2 e 3).

TABELA 1
Causas infecciosas de Pneumonia em Organização

Bactérias
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Coxiella burnetti</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus</i> do grupo B (neonatos tratados com oxigenioterapia extracorpórea)
Vírus
Herpesvírus
HIV
<i>Influenzae</i>
<i>Parainfluenzae</i>
<i>Cytomegalovirus</i>
Herpesvírus 7 (pós-transplante pulmonar)
Parasitas
<i>Plasmodium vivax</i>
Fungos
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Penicillium jantinelium</i>
<i>Pneumocystis carinii</i> (após terapia antiretroviral em pacientes com SIDA)

adaptado da referência 11.

1.3 Quadro Clínico

A pneumonia em organização pode também configurar uma síndrome específica caracterizada por curso clínico subagudo de algumas semanas a poucos meses, não associada a qualquer causa conhecida, quando então é denominada *idiopática* ou *criptogênica*.^{5, 11-14} Os sintomas geralmente iniciam com um quadro semelhante a uma infecção viral de vias aéreas superiores, que prossegue com o aparecimento de febre baixa, anorexia, perda de peso, sudorese, tosse seca e dispnéia aos esforços. Dor torácica, expectoração e hemoptise são incomuns em casos idiopáticos. Afeta igualmente homens e mulheres na quinta e sexta décadas de vida, embora algumas séries tenham encontrado leve predominância em mulheres. Antibióticos são freqüentemente prescritos mas ineficazes. Raramente, os sintomas são graves e rapidamente progressivos, eventualmente levando a síndrome da distrição respiratória aguda em poucas semanas.¹⁵ Raros casos são descritos em adolescentes. A Pneumonia em organização não possui qualquer associação com o tabagismo.

1.4. Apresentação Radiológica

A apresentação radiológica clássica traduz as alterações anatomopatológicas já citadas, e consiste em consolidações heterogêneas, bilaterais e focais, que variam de tamanho de poucos centímetros até todo um lobo e tendem a progredir e mudar de localização ao longo do tempo. Na tomografia computadorizada de alta resolução áreas de opacificação do tipo “vidro-fosco” ou “vidro-despolido” (do inglês “ground-glass”) são nítidas,

TABELA 2
Causas farmacológicas de Pneumonia em Organização

Ácido 5-amino-salicílico (em pacientes com doença inflamatória intestinal)
Acebutolol
Acramin FWN
Amiodarone
Anfotericina B
Bleomicina
Busulfan
Carbamazepina (como parte de lúpus eritematoso induzido pela droga)
Cefalosporinas (cefradin)
Cocaína
Doxorrubicina
Sais de ouro (em pacientes com artrite reumatóide)
Hexametônio
Interferon α
Interferon α + citosina
Interferon + ribavirina
Interferon $\beta 1^a$
L-triptofano
Mesalazina
Metotrexate
Minociclina
Nitrofurantoína
Nilutamida
Paraquat
Fenitoína
Sotalol
Sulfassalazina (em pacientes com doença inflamatória intestinal)
Tacrolimus
Ticlopidina
Trastuzumab
Vinbarbital-aprobarbital

adaptado da referência 11.

além das consolidações, e a doença acomete preferencialmente as zonas corticais e inferiores. Broncograma aéreo a dilatações brônquicas podem ocorrer nas consolidações. Os principais diagnósticos diferenciais incluem pneumonias eosinofílicas, linfomas pulmonares de baixo grau e carcinoma alveolocelulado.

A apresentação radiológica da pneumonia em organização, entretanto, pode ser bem mais variada, como cada vez mais descrito na literatura.¹⁶ Os padrões radiológicos menos comuns são: nodular acinar, micronodular, broncocêntrico, fibrótico, estrias lineares, padrão perilobular, e finalmente variantes focais.²⁵

TABELA 3
Condições outras capazes de causar Pneumonia em Organização

Doenças do tecido conjuntivo
Polimiosite/dermatomiosite
Artrite reumatóide
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistêmico
Esclerose sistêmica progressiva
Transplantes
Transplante de medula óssea
Tranplante pulmonar
Transplante hepático
Doenças Hematológicas
Mielodisplasia
Leucemia
Doenças mieloproliferativas
Outros
Radioterapia para carcinoma de mama
Carcinoma brônquico
Sarcoidose
Retocolite ulcerativa
Doença de Crohn
Síndrome de Sweet
Polimialgia reumática
Imunodeficiência comum variável
Granulomatose de Wegener
Poliarterite nodosa
Tireoidopatias
Fibrose cística
Cirurgia de revascularização miocárdica

adaptado da referência 11.

As lesões focais acometem principalmente os lobos superiores, e eventualmente podem ser cavitadas. Nestes casos com apresentações diversas, o diagnóstico diferencial tende a ser mais difícil e deve ser necessariamente corroborado por exame histopatológico. É importante para o diagnóstico de pneumonia em organização que fibrose ou infiltração celular do interstício estejam ausentes, bem como granulomas, focos fibroblásticos, membranas hialinas, sinais de vasculite e eosinofilia.

A distinção entre as formas criptogênicas e secundárias de pneumonia em organização não pode ser estabelecida com segurança através de dados clínicos ou radiológicos, sendo a presença de doenças e condições associadas o dado que sugere a

possibilidade de causalidade. Frequentemente, entretanto, tais condições coexistem no mesmo paciente, dificultando o diagnóstico etiológico. A maioria dos autores incluem apenas casos idiopáticos, simplificando o real espectro da pneumonia em organização. Diversas séries na literatura buscaram identificar fatores prognósticos, tais como a apresentação radiológica e clínica, com resultados variáveis. De modo geral, entretanto, casos secundários com apresentações clínicas agudas e infiltração difusa tendem a um curso clínico muito mais grave do que apresentações radiológicas com lesões isoladas em pacientes assintomáticos,^{17,18} o que sugere que talvez estejamos mesmo olhando para uma manifestação comum desencadeada por condições diferentes, e possivelmente mecanismos também algo diferentes. Quais fatores poderemos utilizar para eventualmente definir a necessidade de tratamento; qual o tipo e a duração do tratamento; e finalmente prognóstico permanecem ainda a serem esclarecidos.

2.OBJETIVOS:

Este trabalho tem por objetivo descrever as características clínicas e radiológicas de 38 casos de pneumonia em organização, comparando-as entre os pacientes agrupados de acordo com os sintomas observados, a presença de doenças associadas e a presença ou ausência de bronquiolite obliterante.

3.MÉTODOS

Após uma busca pelo termo pneumonia em organização em um banco de dados de descrições anatomo-patológicas de biópsias pulmonares no período de 1993 a 2001, foram identificados 42 pacientes nos quais o achado de pneumonia em organização foi considerado o diagnóstico primário. Os prontuários médicos destes pacientes foram então retrospectivamente revisados e os seguintes dados sistematicamente registrados: idade, sexo, tabagismo, sintomas, apresentação radiológica, resultados de provas de função pulmonar, método de obtenção do espécime pulmonar, e presença de bronquiolite obliterante na histologia. Quatro pacientes foram excluídos da análise por falta de informações adequadas sobre a doença. Todos os pacientes realizaram radiogramas convencionais de tórax, e 25 (65%) também foram submetidos a avaliação tomográfica computadorizada de tórax. As biópsias pulmonares foram obtidas por toracotomia em 22 casos, transtorácica com agulha lancetante em 11 casos, fibrobroncoscopia com biópsia transbrônquica em 4 casos, e necrópsia em 1 caso.

Dados espirométricos estavam disponíveis para análise em 22 pacientes. Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), capacidade vital forçada (CVF) e demais fluxos expiratórios foram obtidos em todos estes pacientes. Medidas da capacidade pulmonar total (CPT) e volume residual (VR) utilizando o método da diluição do hélio foram obtidos em 11 pacientes, e em 10 foi mensurado o coeficiente de difusão para o monóxido de carbono (DCO) utilizando o método de respiração única. Todos os dados foram obtidos através do espirômetro Collins GS plus do Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão

Pereira Filho. Para a realização dos exames, foram utilizadas como padrão técnico as orientações da ATS¹⁹ e da SBPT²⁰. Os valores previstos empregados foram da tabela de Pereira.²¹

Os 38 pacientes foram comparados de acordo com a presença ou ausência de doença predisponente e presença ou ausência de bronquiolite obliterante associada. Os dados descritivos são apresentados na forma de freqüências absolutas e relativas. As comparações entre os grupos foram realizadas através do chi-quadrado com correção de Yates ou teste exato de Fischer, quando apropriado.

4.RESULTADOS

3.1 Características Gerais

Foram estudados 38 pacientes que preencheram os critérios de inclusão no estudo. A idade variou de 27 a 76 anos, sendo a média de 57 anos. Vinte e dois pacientes eram do sexo masculino (58%), e todos os pacientes eram da cor branca. Cinquenta e cinco por cento dos pacientes eram fumantes atuais ou prévios, com uma média de consumo de 32 anos/maço (7-90). Sintomas estavam presentes em 26 pacientes (68%), sendo tosse o sintoma mais comum (63% dos casos). A tosse era produtiva em 41% dos casos. Dispnéia, aos esforços e geralmente de caráter progressivo, foi referida por 50% dos pacientes. Febre e dor torácica estavam presentes em 34%, enquanto astenia e emagrecimento em 23% e 29% dos casos, respectivamente. Hemoptise, já descrita inclusive como sintoma principal²² foi referida por 3 pacientes (8%). As **Tabelas 4 e 5** resumizam os achados clínicos.

TABELA 4

Características clínicas dos pacientes com pneumonia em organização, estratificados por etiologia e presença de bronquiolite obliterante.

	Total (N=38)	PO Criptogênica (N=24)	PO Secundários (N=14)	Casos sem BO (N=25)	Casos com BO (N=13)
Idade (média)	57	59	53	58	54
Sexo masculino (%)	22 (57,9%)	13 (54,2%)	9 (64,3%)	17 (68%)	5 (38%)
Dispnéia (%)	19 (50%)	11 (45,8%)	8 (57,1%)	11 (44%)	8 (61,5%)
Astenia (%)	9 (23,7%)	5 (20,8%)	4 (28,5%)	6 (24%)	3 (23,1%)
Febre (%)	13 (34,2%)	7 (29,1%)	6 (42,8%)	8 (32%)	5 (38,5%)
Tosse (%)	24 (63,2%)	18 (75%)	6 (42,8%)	15 (60%)	9 (69,2%)
Expectoração (%)	10 (26,3%)	7 (29,1%)	3 (21,4%)	5 (20%)	5 (38,5%)
Emagrecimento (%)	11 (28,9%)	6 (25%)	5 (35,7%)	6 (24%)	5 (38,5%)
Hemoptise (%)	3 (7,9%)	2 (8,3%)	1 (7,1%)	2 (8%)	1 (7,6%)
Dor torácica (%)	13 (34,2%)	9 (37,5%)	4 (28,5%)	8 (32%)	5 (38,5%)

A alteração mais comum ao exame físico foi a redução do murmúrio vesicular na ausculta pulmonar, percebida em 16 pacientes (42%), sendo esta difusa em 56% dos casos (todos estes pacientes eram tabagistas por tempo igual ou equivalente a 20 anos/maço) e localizada em 44%. Estertores crepitantes foram auscultados em 10 pacientes (26%), sendo bilaterais em 5 casos. Nenhum dos achados na ausculta pulmonar foi específico para tipo ou localização das anormalidades radiológicas. Taquipnéia estava presente ao repouso em apenas 4 pacientes. Uma paciente apresentava hipocratismo digital, sem qualquer doença associada potencialmente determinante desta manifestação.

A **Tabela 6** e a **Figura 1** mostram a freqüência das diferentes apresentações radiológicas. Consolidações, únicas ou múltiplas (**Figuras 2 e 3**), foram as anormalidades mais freqüentes, seguidas de infiltração difusa, geralmente heterogênea e de padrão granular ou em “vidro-fosco”, associada ou não a consolidações (**Figura 4**). Em 3 casos, o achado radiológico foi um nódulo pulmonar solitário. Seis pacientes apresentavam consolidação com broncograma aéreo e 5 pacientes apresentavam atelectasia. A **Tabela 6** descreve a localização da anormalidades radiológicas.

TABELA 5
Sumário Dos Casos

PACIENTE	IDADE	SEXO	CAUSA	RX	AP
1	59	M	-	Consolidação única LID com broncograma aéreo	PO
2	55	F	TX pulmão	Infiltrado intersticial bilateral	PO
3	27	F	QTX melanoma	Consolidações múltiplas bilaterais, pred. LID, associadas a infiltração difusa heterogênea	PO c BO
4	64	M	RTX CA brônquico empiema	Consolidação única segmentos dorsais parênquima remanescente à D	PO
5	56	M	pneumonia por <i>Legionella</i> retocolite ulcerativa	Consolidações múltiplas com broncograma aéreo LSD, LM e LID	PO c BO

6	69	M	-	3 nódulos pulmonares: LSE, LSD, LIE	PO
7	73	M	amiodarona	Consolidações múltiplas LID e LSE	PO c BO
8	56	F	-	Consolidações múltiplas bilaterais com infiltrado intersticial em vidro-fosco	PO c BO
9	57	M	-	Consolidações múltiplas bilaterais	PO
10	60	F	-	Infiltração pulmonar difusa	PO
11	42	F	QTX Linfoma	Consolidação única LSD	PO
12	53	F	-	Consolidações múltiplas associadas a infiltração difusa em vidro-despolido	PO c BO
13	65	M	-	Consolidação única em segmentos pendentes	PO
14	41	F	RTX CA de mama	Nódulo pulmonar único LSD	PO c BO
15	72	M	-	Consolidação única de aspecto atelectásico LSD	PO
16	64	F	-	Consolidação única e nódulos no LSD	PO c BO
17	54	M	-	Consolidações múltiplas esféricas LSE e LSD	PO
18	57	M	-	Consolidação única LSD	PO
19	58	F	SDRA RTX CA de mama	Consolidações bilaterais	PO com BO
20	54	F	-	Consolidação única com infiltração LSD	PO
21	71	F	-	Consolidações múltiplas e infiltração em vidro-despolido em ambos os lobos inferiores	PO c BO
22	49	F	-	Consolidações múltiplas associada a nódulos	PO
23	46	F	-	Consolidação única LID	PO
24	76	M	-	Consolidações múltiplas bilaterais	PO
25	51	M	-	Consolidações múltiplas em ambos os lobos superiores, DP bilateral	PO
26	58	M	pneumonia pneumocócica	Consolidação única LSD	PO
27	55	F	-	Consolidações múltiplas ambos os LIs com infiltrado intersticial	PO c BO
28	59	M	TX renal	Infiltrado difuso bilateral	PO c BO
29	51	M	-	Consolidações bilaterais em ambos os LIs	PO
30	58	F	-	Nódulo único LSE	PO
31	71	F	-	Consolidação única LSD	PO
32	65	M	septicemia <i>Staphylococcus aureus</i>	Infiltração difusa em vidro-despolido	PO
33	61	M	-	Consolidação única LSE	PO
34	38	M	pneumonia necrotizante por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Consolidações múltiplas bilaterais	PO c BO
35	56	M	HIV	Consolidação LSD	PO

36	54	M	TX pulmonar	Consolidação LID	PO c BO
37	72	M	-	Consolidação LID	PO
38	50	M	-	Nódulo transição LSE/LIE	PO

M: masculino; F: feminino; PO: pneumonia em organização; BO: bronquiolite obliterante; TX: transplante; QTX: quimioterapia; RTX: radioterapia; CA: carcinoma; LSD: lobo superior direito; LSE: lobo superior esquerdo; Lis: lobos inferiores; LIE: lobo inferior esquerdo; LID: lobo inferior direito; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

TABELA 6
Frequência das anormalidades radiológicas.

Tipo de Apresentação Radiológica	Frequência
Consolidação Isolada	13
Consolidações Múltiplas	9
Infiltrado Bilateral	4
Consolidações Múltiplas associadas a Infiltrado Difuso	5
Nódulo Único	3
Consolidações associadas a Nódulos	2
Nódulos Múltiplos	1
Infiltrado associado a Consolidação Isolada	1

Dos 22 pacientes submetidos a avaliação espirométrica, em 10 (45%) o exame foi considerado normal. O VEF₁ médio da amostra foi 76% do previsto e a CVF média 84% do previsto (**Tabela 4**). Três pacientes eram portadores de distúrbio restritivo, de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia²⁰, com CVF média de 56% do previsto. Destes, dois realizaram medida da CPT (46% e 51% do previsto). Sete pacientes eram portadores de distúrbio obstrutivo, e 2 de distúrbio misto. Oito dos 10 pacientes que realizaram a medida da DCO tiveram resultados anormais (inferior a 70% previsto), sendo a DCO média destes pacientes correspondente a 52% do previsto (41-65).

FIGURA 4
Frequência percentual das anormalidades radiológicas agrupadas

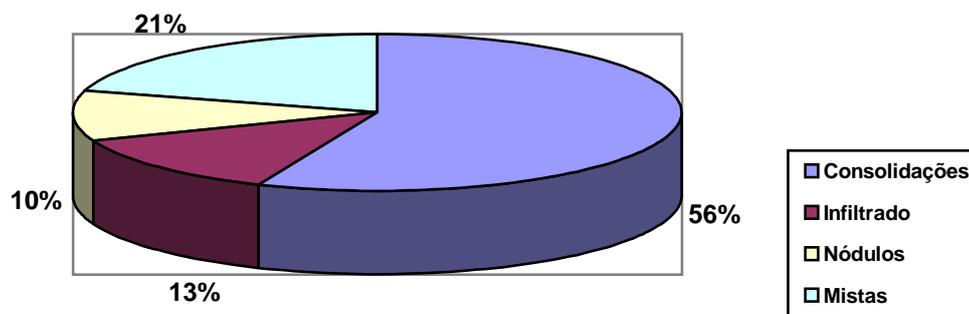


FIGURA 5

Tomograma computadorizado de tórax de uma paciente com pneumonia em organização manifestando-se como múltiplas consolidações. Esta paciente possuía bronquiolite obliterante associada na histopatologia

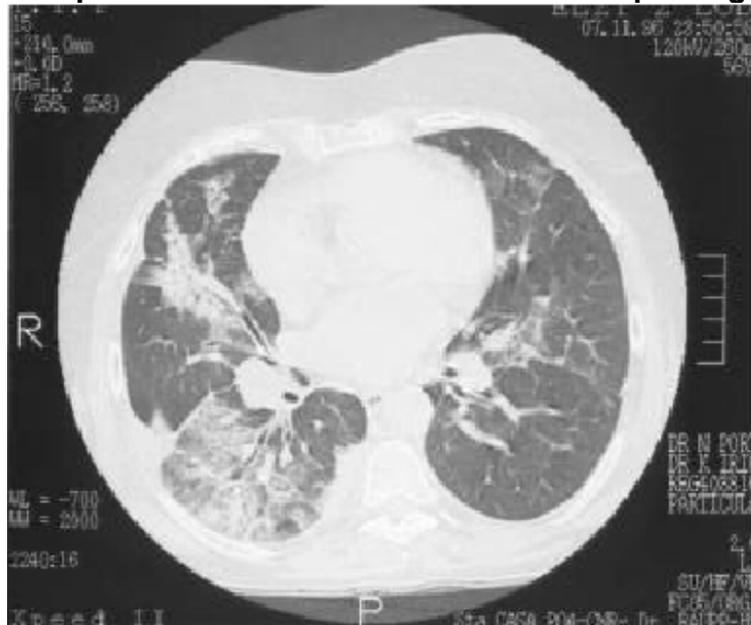
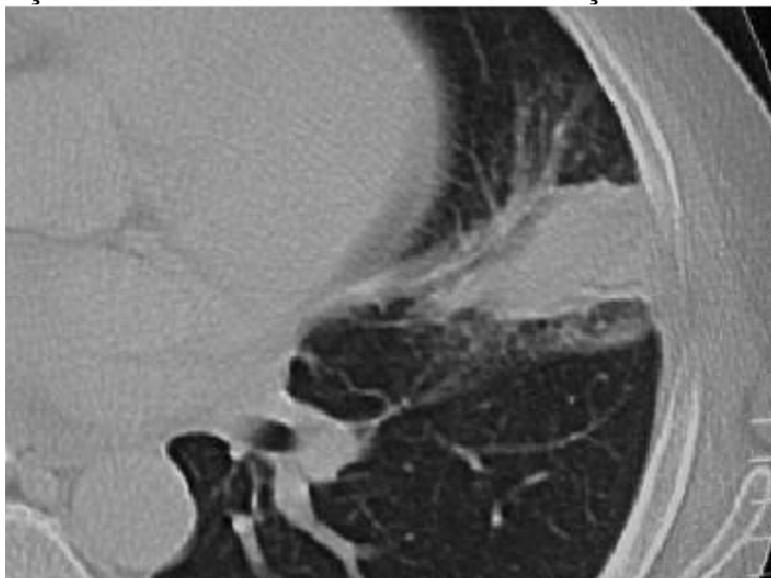


FIGURA 6

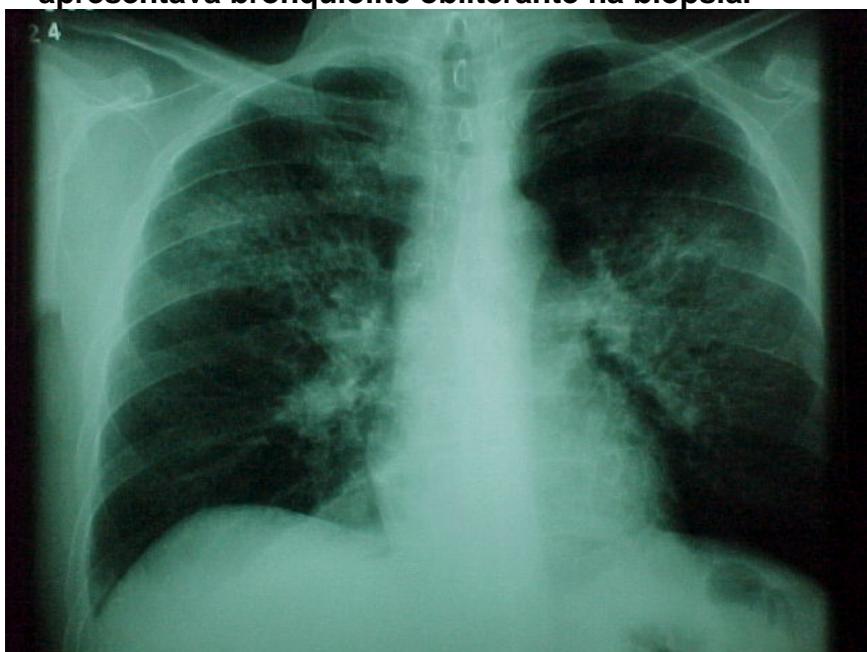
Tomograma computadorizado de tórax de uma paciente com pneumonia em organização manifestando-se como consolidação única localizada



Quando analisados os resultados da função pulmonar em não-fumantes (7 casos), apenas 1 apresentava distúrbio obstrutivo, com redução da CVF. Três pacientes tinham distúrbio restritivo, 2 distúrbio misto, e 1 valores considerados normais. Todos os 4 dentre estes que mensuraram a DCO obtiveram resultados inferiores a 70% previsto.

FIGURA 7

Radiograma frontal de tórax de um paciente com infiltrado bilateral em “vidro-despolido”, que em algumas áreas assume caráter consolidativo. Este paciente apresentava bronquiolite obliterante na biópsia.



3.2 Casos de Pneumonia em Organização Secundária

Do grupo de 14 pacientes com pneumonia em organização presumivelmente secundária, os sintomas duraram menos do que 30 dias na subtotalidade dos casos. A **Tabela 1** resume o quadro clínico deste grupo. As condições associadas foram: dois casos após quimioterapia; dois casos pós-transplante pulmonar; um caso de uso de amiodarona; um caso após pneumonia por *Legionella pneumophila*, confirmada por anticorpos séricos 3 meses antes do início dos sintomas atuais, mas também portador de retocolite ulcerativa e

TABELA 7*
Localização das lesões radiológicas

	consolidações	nódulos	Total (%)
lobo Superiores e Médio	22	6	28 (62%)
lobos Inferiores	16	1	17 (38%)

*refere-se às lesões localizadas, quando havia dados disponíveis.

usuário de sulfassalazina há 6 anos; um caso de consolidação associada a empiema por bacilos gram-negativos; um caso após radioterapia adjuvante para neoplasia de mama; um caso com história de radioterapia prévia para neoplasia de mama com evolução rápida para síndrome da distrição respiratória do adulto (SDRA), cuja biópsia mostrava sinais de dano alveolar difuso concomitante; um caso secundário a pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae*; um caso após transplante renal (27 dias); um caso após pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa*; um caso portador de síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA), e um caso após sepse por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina. Do total de 4 casos onde a lesão radiológica era infiltração pulmonar difusa, 3 encontravam-se neste subgrupo.

TABELA 8
Resultados da avaliação funcional pulmonar

Variável	Total Amostra (n=22)	Não-Fumantes (n=7)	Fumantes (n=15)
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
CVF (% previsto)	84% ± 26%	65% ± 20%	93% ± 25%
VEF ₁ (% previsto)	76% ± 29%	62% ± 20%	82% ± 32%
VEF ₁ /CVF (% prev)	89% ± 24%	95% ± 20%	85% ± 26%
CPT (% previsto) §	90% ± 27%	59% ± 14% *	108% ± 10% *
VR (% previsto) §	137% ± 61%	75% ± 19% *	173% ± 45% *
DCO ¶	63% ± 32%	50% ± 10%	59% ± 43%

§ 11 pacientes

¶ 10 pacientes

* p<0,05 na comparação entre as médias (Mann-Whitney)

3.3 Casos de Pneumonia em Organização Criptogênica

O maior número de pacientes analisados não possuía condições associadas (24 pacientes). Em 61% dos pacientes sintomáticos os sintomas tiveram duração inferior a 4 semanas, mas a duração média foi de 10 semanas. Tosse foi um sintoma mais comum nos casos sem etiologia do que nos casos secundários (**Tabela 1**).

TABELA 9
Comparação entre pacientes com pneumonia em organização secundária e pacientes com pneumonia em organização criptogênica

	Casos Secundários (n=14)	Casos sem Etiologia (n=24)	Casos Assintomáticos § (n=8)	Valor de p
sintomáticos	11/14 (77%)	15/24 (62%)	-	NS*
presença de estertores crepitantes	3/14 (21%)	7/24 (29%)	-	NS*
apresentação radiológica localizada	6/14 (42%)	11/24 (45%)	5/8 (62%)	NS*
presença de bronquiolite obliterante	8/14 (57%)	5/24 (20%)	-	0.035*

§ todos incluídos na análise dos casos sem etiologia.

* Teste exato de Fischer.

Houve um subgrupo de 8 pacientes nos quais o achado radiológico foi incidental. Nódulos ou consolidações localizados, na sua maioria nos lobos superiores (**Tabela 3**), foram os achados radiológicos mais freqüentes. Nenhum deles esteve associado a infiltrações no exame radiológico. Nenhum destes pacientes apresentou estertores crepitantes na ausculta pulmonar ou bronquiolite obliterante no espécime analisado.

Quando comparados os pacientes com pneumonia em organização associada a outras doenças com aqueles sem etiologia definida, os primeiros apresentaram um maior número de biópsias demonstrando bronquiolite obliterante associada (**Tabela 9**).

3.4 Casos de Pneumonia em Organização e Bronquiolite Obliterante

Do total de 38 pacientes, 13 apresentavam bronquiolite obliterante associada à pneumonia em organização. Destes, apenas 2 apresentavam alterações radiológicas localizadas. Nove pacientes (69%) apresentavam consolidações múltiplas, associadas ou não a infiltrado, e 2 pacientes apresentavam infiltrado difuso. Apenas 1 era assintomático. Oito (4 eram fumantes) realizaram espirometria, e os resultados foram inespecíficos: 3 foram consideradas normais, 3 apresentavam distúrbio obstrutivo, 1 distúrbio restritivo e 1 distúrbio misto. A maioria (8/13) destes pacientes apresentava condições associadas (**Tabela 10**).

TABELA 10
Comparação entre pacientes com pneumonia em organização com e sem bronquiolite obliterante

	PO com BO (n=13)	PO sem BO (n=25)	Valor de p
sintomáticos	12/13 (92%)	13/25 (52%)	0.015*
presença de estertores crepitantes	6/13 (46%)	7/25 (28%)	0.3*
apresentação radiológica localizada	2/13 (15%)	15/25 (60%)	0.023§

* Teste exato de Fischer

§ Teste do Chi-Quadrado

5.DISCUSSÃO

Foi Epler⁵ que pela primeira vez distinguiu casos de pneumonia em organização de casos de fibrose pulmonar idiopática. O termo por ele empregado na busca dos casos, entretanto, foi bronquiolite obliterante, e só após a organização intraluminal característica tornou-se óbvia. Isto provavelmente reduziu o espectro de pacientes com o diagnóstico, e as características clínicas, radiológicas e funcionais da sua amostra de 57 pacientes eram homogêneas, apesar da inclusão de 7 casos provavelmente secundários. As características clínicas da presente série são semelhantes, mas os pacientes da série de Epler tinham uma incidência muito menor de anormalidades radiológicas localizadas (7% contra 44%) e distúrbios ventilatórios obstrutivos na avaliação funcional pulmonar. Como em nossos pacientes, uma DCO reduzida foi o achado anormal mais freqüente. Outras séries com critérios de inclusão similares relataram achados clínicos e radiológicos semelhantes.^{23,24}

Cordier e cols.²⁵ em sua série de 16 pacientes sem etiologia definida, encontrou características mais diversificadas. Ele agrupou os pacientes em 3 grupos de acordo com a apresentação radiológica: 4 apresentaram consolidações múltiplas, 5 apresentaram consolidação localizada, e 7 apresentaram infiltrado difuso bilateral, que foi a forma de apresentação menos comum nos 24 pacientes da presente série sem etiologia definida. Nesta série, os pacientes com consolidação única apresentaram hemoptise mais freqüentemente, uma associação não encontrada em nossos casos, mas as lesões localizadas também predominaram nos lobos superiores. Em série de 6 casos descritos como idiopáticos, Bellomo²⁶ igualmente encontrou apresentações clínicas e radiológicas

diversas, com apresentações radiológicas localizadas. Em um caso, entretanto, o paciente estava usando amiodarona, uma possível associação.

Houve um grande número de pacientes com lesões localizadas nesta série (19/38). Acreditamos que muitos casos de pneumonia em organização secundária a infecção tenham sido incluídos nesta descrição, principalmente entre os casos assintomáticos, mas provavelmente também entre os casos sem etiologia definida. Müller²⁷ encontrou consolidações localizadas, associadas ou não a nódulos, em 5 de um total de 14 pacientes. Outro estudo analisou 18 pacientes com anormalidades localizadas, a maior parte nodulares. Quinze pacientes eram assintomáticos, e os outros 3 apresentavam tosse produtiva. Não houve descrição da localização das lesões, e todos os pacientes submeteram-se a ressecção cirúrgica. Broncograma aéreo e margem irregular foram achados freqüentes, dificultando o diagnóstico diferencial com carcinoma brônquico. A maioria das lesões localizava-se na porção cortical do parênquima pulmonar, na região subpleural, ou ao longo de feixes broncovasculares, e o formato oval ou trapezóide com lesões satélites foi comum. Nos 8 casos onde repetiu-se a tomografia de tórax, alteração nos achados ocorreram em 6.²⁸ Casos com quadro clínico característico da forma idiopática também podem se apresentar como nódulos isolados²⁹⁻³¹, mas o seguimento com exames radiológicos mostra que alguns destes pacientes desenvolvem lesões múltiplas posteriormente. Como pode ser observado, o diagnóstico diferencial entre pneumonia em organização e comprometimento infeccioso e/ou neoplásico pulmonar se faz sempre necessário, uma vez que as características clínicas e radiológicas destas lesões são muito semelhantes.

Trabalhos recentes^{32,33} identificaram alguns sinais radiológicos com a técnica de tomografia computadorizada de alta resolução que eventualmente podem vir a guardar

alguma especificidade para o diagnóstico radiológico de pneumonia em organização. São eles o sinal do halo inverso e o padrão perilobular. Este último caracteriza-se pelo comprometimento predominante de alvéolos próximos dos limites de lóbulos pulmonares secundários, mimetizando espessamento de septos interlobulares. Talvez devido a fatores relacionados à tecnologia dos tomógrafos (capacidade de resolução e reconstrução de imagem dos aparelhos mais recentes), não foi possível identificar tais sinais em nossa série.

Um total de 14 entre os 38 pacientes tinham associações causais evidentes. Apenas em 5 destes pacientes a condição causal era uma infecção documentada (*S.pneumonie*, *P. aeruginosa*, bacilos gram-negativos não identificados, HIV³⁴ e *L. pneumophila*), mas neste último caso ainda havia a possibilidade da pneumonia em organização ser secundária a retocolite ulcerativa ou mesmo ao tratamento com sulfassalazina.³⁵ É incerto se o paciente que evoluiu com insuficiência ventilatória era portador de pneumonia em organização idiopática, como já relatado,^{15,36} secundária à SDRA, ou como seqüela de radioterapia.³⁷ Casos de SDRA podem apresentar essencialmente os mesmos achados histopatológicos de pneumonia em organização, porém a evolução clínica deste paciente diferia do usual de casos de SDRA, o que justificou sua inclusão na série. Três casos foram relacionados com transplantes de órgãos: 2 pulmonares³⁸ e 1 renal, sendo que neste último as possíveis associações são as drogas imunossupressoras como a ciclosporina ou infecções oportunistas (**Tabelas 1 e 2**). Além da presença de comorbidades implicáveis, este grupo de pacientes apresentou uma menor incidência relativa de tosse e uma maior incidência relativa de infiltração difusa bilateral.

As provas de função pulmonar demonstraram grande variabilidade de resultados, ao contrário da esperada predominância de um padrão restritivo. Este achado deve-se

provavelmente à grande prevalência de tabagismo e à heterogeneidade dos casos incluídos, muitos deles com lesões localizadas. Os resultados da análise espirométrica de pacientes não fumantes favorecem esta conclusão, pois aí prevalecem os distúrbios restritivos. Muitos pacientes tinham diagnóstico clínico de doença pulmonar obstrutiva crônica, o que pode justificar a presença de vários pacientes com distúrbio obstrutivo ou misto. A redução da DCO, que reflete as anormalidades da relação entre ventilação e perfusão decorrentes do preenchimento dos alvéolos, foi sensível mas não contribuiu de forma marcante no diagnóstico específico.

A análise do subgrupo de pacientes com bronquiolite obliterante associada à pneumonia em organização ao exame anatomopatológico sugere que a presença da mesma estreita o espectro clínico e radiológico encontrado, formando um grupo mais uniforme, com a maioria dos pacientes apresentando alterações radiológicas difusas, sintomas, e uma maior proporção de estertores crepitantes ao exame físico, tal qual os pacientes descritos por Epler.⁵ Na presente série, a maioria destes casos foram processos secundários. Se apenas tais pacientes fossem analisados, entretanto, alguns casos com alterações clínicas e radiológicas semelhantes e compatíveis com a forma idiopática de pneumonia em organização seriam excluídos. Do mesmo modo, 2 destes pacientes apresentavam alterações radiológicas localizadas, e 1 era assintomático, tal como os casos onde apenas pneumonia em organização foi observada.

A presente série descreve um subgrupo de pacientes onde a probabilidade de encontrar bronquiolite obliterante associada à pneumonia em organização é pequena: pacientes assintomáticos com alterações radiológicas em exame ocasional e nenhuma condição clínica predisponente. Nenhum dos 8 pacientes estudados com estas

características apresentava bronquiolite obliterante. Não sabemos quais fatores levam ao envolvimento concomitante dos bronquíolos na pneumonia em organização. A bronquiolite obliterante poderia, por exemplo, ocorrer dependendo da intensidade de uma mesma resposta inflamatória, ou dependendo de quais vias químicas seriam responsáveis pelo desencadeamento de uma resposta inflamatória semelhante. Eventualmente, poderíamos identificar grupos de doenças capazes de causar pneumonia em organização, como as colagenoses ou transplantes de órgãos, que apresentem maior incidência de bronquiolite obliterante associada do que outras, como infecções bacterianas.

Pelo fato de tratar-se de uma série retrospectiva, nem todos os pacientes realizaram espirometria com mensuração de todas as variáveis ou tomografia computadorizada do tórax, o que prejudica a análise do grupo como todo, e pode ser responsável pela ausência de valor diagnóstico da espirometria. Ainda, nem todos os espécimes pulmonares foram obtidos por toracotomia, considerada atualmente necessária a não ser em casos típicos, o que pode ter influenciado a interpretação dos dados referentes à presença ou não de bronquiolite obliterante, visto que pequenos espécimes podem não ser representativos.

6.CONCLUSÕES:

A pneumonia em organização pode ser responsável por uma gama diversa de apresentações clínicas e radiológicas. Uma grande parte dos casos encontrados na prática diária são secundários a outras condições, que sempre devem ser pesquisadas no momento do diagnóstico. A presença de sintomas e lesões radiológicas múltiplas aumenta a possibilidade de bronquiolite obliterante ao exame anatomopatológico. Lesões localizadas no paciente assintomático reduzem tal possibilidade, e muitos destes casos provavelmente refletem seqüelas de infecções pulmonares prévias clinicamente inaparentes. A forma idiopática pode, entretanto, apresentar-se de ambas as formas. Um número significativo de casos de pneumonia em organização pode ser confundido com carcinoma brônquico, e o diagnóstico diferencial baseado apenas em dados radiológicos é inseguro, devendo a pneumonia em organização ser considerada dentre doenças que podem mimetizar neoplasias ou processos infecciosos pulmonares com evolução não usual.

7.ARTIGOS

8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cordier JF. The concept of organizing pneumonia. *Cur Top Pathol* 1999; 93: 149-156.
2. Floyd R. Organization of pneumonic exsudates. *Am J Med Sci* 1922; 163: 527-548.
3. Milne LS. Chronic pneumonia (including a discussion of two cases of siphylis of the lung). *Am J Med Sci* 1911; 142: 408-438.
4. Davison AG, Heard BE McAllister WAC, Turner-Warwic ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 52: 382-394.
5. Epler GR, Colby TV, McCloud TC. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Eng J Med* 1985; 312:152-8.
6. Choi KH, Lee HB, Jeong MY, Rhee YK, Chung MJ, Kwak YG, Lee YC. The role of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase -1 in cryptogenic organizing pneumonia . *Chest* 2002; 121(5): 1478-1485.
7. Hübner RH, Meffert S, Mundt U, Böttcher H, Freitag S, El Mohktari NE, Pufe T, et al. Matrix metalloproteinase-9 in bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Eur Respir J* 2005; 25: 494-501.
8. Corrin B. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia: A British View. *Chest* 1992; 102:7S.
9. ATS/ERS consensus statement: idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 165: 277-304.
10. Epler GR. Drug-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25: 89-94.

11. Cordier JF. Organizing Pneumonia. *Thorax* 2000; 55:318-28.
12. Sulavik SB. The Concept of Organizing Pneumonia. *Chest* 1989; 96:967-8.
13. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25: 727-738.
14. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 158-164.
15. Perez de Llano LA, Soilan JL, Garcia Pais MJ, Mata I, Moreda M, Laserna B. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia presenting with adult respiratory distress syndrome. *Respir Med* 1998; 92 (6): 884-886.
16. Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: the many morphological faces. *Eur Radiol* 2002; 12: 1486-1496.
17. Lohr RH, Bolnad BJ, Douglas WW, Dockrell DH, et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary and focal variants. *Arch Int Med* 1997; 157 (12): 1323-1329.
18. Lee JS, Lynch DA, Sharma S, Brown KK, Müller NL. Organizing pneumonia: prognostic implication of high-resolution computed tomography features. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27 (2): 260-265.
19. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
20. Diretrizes para testes de função pulmonar 2002. *Jornal de Pneumologia* 2002; 28 (supl 3).

21. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatami J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *Jornal de Pneumologia* 1992; 18: 10-22.
22. Mroz BJ, Sexauer WP, Meade A, Balsara G. Hemoptysis as the Presenting Symptom in Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *Chest* 1997; 111:1775-1778.
23. Izumi T, Masanori K, Nishimura K, Nagai S. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia: clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992; 102:715-9.
24. King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis: The North American experience. *Chest* 1992; 102:8S.
25. Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia: Definition of Clinical Profiles in a Series of 16 Patients. *Chest* 1989; 96:999-1004.
26. Bellomo R, McLoughlin P, Tai E. Clinical spectrum of cryptogenic organizing pneumonitis. *Thorax* 1991; 46:554-8.
27. Müller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT Features in 14 Patients. *Am J Radiol* 1990; 154:983-7.
28. Kohno N, Ikezoe J, Takaeshi J, Takeushi N. Focal organizing pneumonia: CT appearance. *radiology* 1993; 189:119-23.
29. Domingo JA, Pérez-Calvo JI, Carretero JA, Ferrando J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: an unusual cause of solitary pulmonary nodule. *Chest* 1993; 103:1621-23.
30. Watanabe K, Harada T, Yoshida M, Shirakusa T, Iwasaki A, et al. Organizing pneumonia presenting as a solitary nodular shadow on a chest radiograph. *Respiration* 2003; 70: 507-514.

31. Astudillo L, Martin-Blondel G, Sas N, Dhaste G, Couret B, et al. Solitary nodular form of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Am J Med* 2004; 117: 887-888.
32. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM. Organizing Pneumonia: Perilobular Pattern at thin section CT. *Radiology* 2004; 232: 757-761.
33. 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. *American Journal of Roentgenology* 2003; 180: 1251-1254.
34. Allen J, Wewers M. HIV-associated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1989; 96:197-198.
35. Hamadeh MA, Atkinson J, Smith L. Sulfasalazine–induced pulmonary disease. *Chest* 1992; 101:1033-1037.
36. Nizami IY, Kissner DG, Vissler DW, Dubaybo BA. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: an acute life-threatening syndrome. *Chest* 1995; 108:271-277.
37. Kaufman J, Komorowski R. Bronchiolitis obliterans: a new complication of irradiation pneumonitis. *Chest* 1990; 97:1243-1244.
38. Chaparro C, Chanberlain D, Maurer J, Winton TI. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) in lung transplant recipients. *Chest* 1996; 100:1150-1153
39. Rubin AS. Outras Pneumopatias Intersticiais. In: Corrêa da Silva, LC. *Conduitas em Pneumologia*. Rio de Janeiro, Revinter.
40. Costabel U, Guzman J, Teschler H. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia: Outcome. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149:1670-1675.

41. Watanabe K, Senju S, Wenfo, Shirakusa T. Factors related to the Relapse of Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *Chest* 1998; 114:1599-1606.
42. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Cout-Fortune I, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 571-577.
43. Cazzato S, Zompatori M, Baruzzi G, Schiattone ML, Burzi M, et al. Bronchiolitis obliterans -organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir Med* 2000; 94: 702-708.
44. Shin L, Katz DS, Yung E. Hypermetabolism of F-18 FDG PET of multiple pulmonary nodules resulting from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Nucl Med* 2004; 29: 654-656.
45. Agustí C, Xaubet A. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: trying to answer an intriguing question. *Respiration* 2000; 67: 493-494.
46. Price J. Round pneumonia and focal organizing pneumonia are different entities. *AJR* 1999; 172 (2): 549-550.

