



Importância da TCAR de tórax na avaliação de pneumopatias intersticiais fibrosantes

Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres¹, Marcelo Fouad Rabahi²,
Maria Auxiliadora do Carmo Moreira², Dante Luiz Escuisato³,
Gustavo de Souza Portes Meirelles⁴, Edson Marchiori⁵

1. Multimagem Diagnósticos e Hospital Orion, Goiânia (GO) Brasil.
2. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
3. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
4. Laboratório Fleury Medicina e Saúde, São Paulo (SP) Brasil.
5. Departamento de Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 27 fevereiro 2020.
Aprovado: 10 janeiro 2021.

RESUMO

Inúmeras doenças determinam dano intersticial crônico no parênquima pulmonar e são agrupadas com a denominação de pneumopatias intersticiais fibrosantes, incluindo fibrose pulmonar idiopática, doenças do colágeno, sarcoidose, pneumonite por hipersensibilidade fibrótica etc. Entre os métodos complementares à avaliação clínica, a TCAR tem um papel relevante. Perspectivas atuais de tratamento são encorajadoras e reforçam a necessidade de realização de estudos com técnica adequada, visando a detecção confiável de acometimento intersticial fibrosante o mais precocemente possível. Embora esforços tenham sido direcionados nesse sentido, o significado e manejo de anormalidades pulmonares intersticiais incipientes, detectadas nos estudos de imagem, ainda não são claros. Uma vez detectado o acometimento fibrosante, é importante que o radiologista conheça aspectos característicos de determinados padrões morfológicos e reconheça elementos que possam apontar para entidades clínicas específicas. Em casos nos quais a especificidade dos achados não é suficiente para a suspeição diagnóstica, as imagens de TC servem de guia para a escolha de sítios para biópsia cirúrgica. O seguimento evolutivo é útil para a determinação de pneumopatias fibrosantes progressivas e para a detecção de complicações não relacionadas à doença de base, como infecções, exacerbação aguda e neoplasias. Ferramentas automatizadas de quantificação têm aplicabilidade clínica e devem estar acessíveis para a análise imagética no futuro próximo. Além disso, a incorporação da avaliação tomográfica a escores com parâmetros clínicos e funcionais de estadiamento do acometimento fibrosante poderá se tornar valiosa na determinação prognóstica. O conhecimento das diversas aplicabilidades clínicas do método tomográfico é fundamental aos especialistas que acompanham esses pacientes, podendo impactar positivamente sua trajetória clínica.

Descritores: Tomografia computadorizada por raios X; Diagnóstico por imagem; Fibrose pulmonar.

INTRODUÇÃO

Fibrose representa a consequência final de dano celular ou de sua matriz por mecanismos diversos, incluindo trauma, danos por temperatura, danos químicos, hipóxia e danos imunomediados, entre outros.⁽¹⁾ No parênquima pulmonar, danos sequenciais ao tecido alveolar levam a pneumopatia intersticial fibrosante (PIF), que é um fenômeno comum a várias doenças, incluindo fibrose pulmonar idiopática (FPI), PIF associada à doença do tecido conjuntivo (PIF+DTC) e pneumonite por hipersensibilidade (PH) fibrótica (PHF), além de outras causas menos comuns, como pneumonia intersticial não específica (PINE) idiopática, histiocitose de células de Langerhans, doenças relacionadas ao uso de tabaco, sarcoidose, doença de Erdheim-Chester, síndrome de Hermansky-Pudlak, asbestose, silicose, reações a drogas e doença esclerosante relacionada a IgG4.^(1,2) Entre essas causas/doenças, algumas evoluem com piora sustentada, sendo denominadas PIF com fenótipo progressivo (PIFP), que apresentam em comum uma redução progressiva

da função pulmonar, piora na qualidade de vida e, em última instância, mortalidade precoce.⁽²⁾

O diagnóstico diferencial das PIF é complexo devido a características clínicas, radiológicas e patológicas frequentemente superponíveis, demandando uma abordagem multidisciplinar para estreitamento e definição diagnóstica.⁽³⁻⁵⁾ Dentro desse contexto, a busca por um diagnóstico definitivo é fundamental, dado que as abordagens de tratamento não farmacológico e farmacológico (incluindo corticosteroides, imunossuppressores e, mais recentemente, agentes antifibróticos, entre outros) são específicos para cada uma dessas entidades.⁽⁶⁻⁸⁾

O papel da imagem no diagnóstico das PIF tem evoluído nas últimas décadas, e, atualmente, a TCAR é fundamental na investigação diagnóstica, sendo útil na abordagem inicial, na tomada de decisão quanto ao uso de procedimentos diagnósticos invasivos e seguimento longitudinal. O objetivo do presente artigo de revisão foi

Endereço para correspondência:

Pedro Paulo Torres. Avenida Ismerino de Carvalho, 775, Setor Aeroporto, CEP 74075-040, Goiânia, GO, Brasil.
Tel.: 55 62 3212-1015. E-mail: pedroptorres@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

proporcionar um enfoque didático acerca da abordagem da TCAR em pacientes com PIF.

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA FIBROSANTE

Aspectos técnicos na realização do estudo tomográfico

A interpretação de padrões em doenças intersticiais é altamente dependente de estudo tomográfico com qualidade técnica satisfatória, sendo que exames com parâmetros técnicos insuficientes podem tanto proporcionar falsas interpretações quanto à presença de acometimento intersticial quanto causar prejuízo na sua detecção e interpretação.⁽⁹⁾ Para as aquisições volumétricas recomendam-se: a) colimação submilimétrica; b) reconstruções com cortes finos ($\leq 1,5$ mm) utilizando-se filtro de alta resolução; c) menor tempo possível de rotação do tubo associado ao maior *pitch* possível visando a redução do tempo de aquisição das imagens e dos artefatos de movimentação; e d) utilização de ferramentas que permitam a otimização/redução da dose de radiação.^(10,11)

A primeira aquisição é realizada em inspiração máxima, preferencialmente por técnica volumétrica, que permitirá a reconstrução das imagens em diferentes planos na etapa de pós-processamento, adicionando informações a respeito da distribuição longitudinal do acometimento, auxiliando na diferenciação entre bronquiolectasias de tração e faveolamento, e facilitando a comparação das imagens com as de exames anteriores.⁽¹⁰⁻¹²⁾ É importante que a equipe técnica seja treinada, proporcionando ao paciente recomendações simples e claras em relação ao nível inspiratório, preferencialmente utilizando-se comando de voz pelo técnico ao invés das instruções automáticas do aparelho, visto que aquisições inspiratórias insuficientes poderão levar à falsa impressão de atenuação em vidro fosco e reticulação.^(9,10) Em seguida, realiza-se aquisição em expiração forçada, que será útil para a percepção de atenuação em mosaico, achado importante no diagnóstico de PHF.⁽¹⁰⁾ Imagens

complementares em decúbito ventral poderão ser adquiridas, com técnica sequencial ou volumétrica, podendo ser limitada aos lobos inferiores.⁽¹¹⁾ A técnica em decúbito ventral é útil em pacientes com suspeita clínica de doença fibrosante e acometimento pulmonar de pequena extensão, com radiografias normais ou pouco alteradas, particularmente considerando-se a distinção entre opacidades relacionadas ao decúbito e real comprometimento intersticial inicial (Figura 1).⁽¹⁰⁾

Achados tomográficos

Usualmente as doenças fibrosantes se apresentam à TCAR com proporções e distribuição variáveis de opacidades reticulares, opacidades em vidro fosco, bronquiolectasias de tração e faveolamento.^(10,11) Bronquiolectasias de tração são achados importantes para o diagnóstico de doença intersticial fibrosante e são frequentemente observadas sobrepostas a opacidades reticulares ou em vidro fosco em pacientes com pneumopatias fibrosantes. Por vezes, a distinção entre bronquiolectasias de tração e faveolamento é difícil e sujeita a significativa variação interobservador (Figura 2).⁽¹³⁾ O termo faveolamento refere-se a um agrupamento de cistos com conteúdo aéreo geralmente medindo de 3-10 mm, com paredes espessas e bem definidas.^(14,15) Embora normalmente o faveolamento se apresente em camadas, a presença de dois ou três cistos em camada única seria suficiente para o diagnóstico do padrão segundo recomendações da Sociedade Fleischner.⁽¹⁰⁾ Atenuação em vidro fosco pode ser observada como parte do acometimento intersticial fibrosante quando sobreposta a opacidades reticulares ou bronquielectasias de tração, recomendando-se denominar tal achado de "reticulado", segundo sugestão da Sociedade Fleischner.⁽¹⁰⁾ Entretanto, a presença de atenuação em vidro fosco puro, dissociada de opacidades reticulares, pode estar relacionada à atividade inflamatória, e a caracterização de nova atenuação em vidro fosco bilateral em um paciente portador de PIF pode representar exacerbação aguda do acometimento.⁽¹⁶⁾ Outros achados, como pavimentação em mosaico, micronódulos, consolidações e cistos,

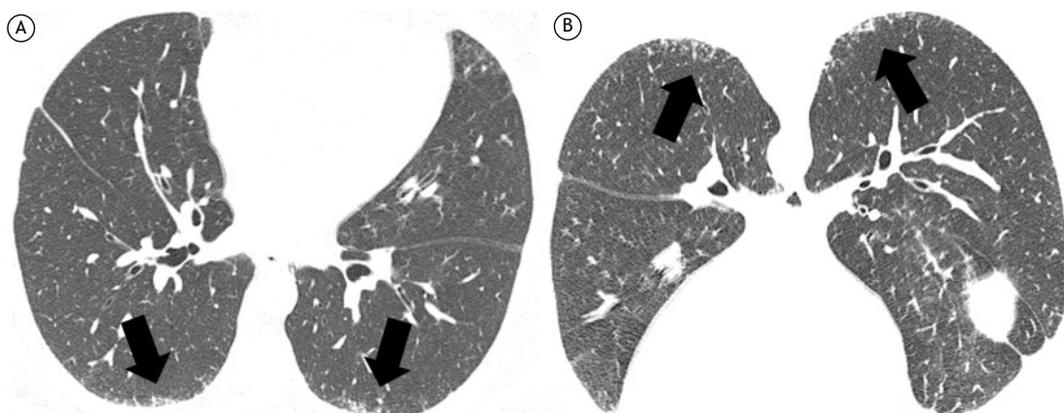


Figura 1. Imagens axiais de TCAR em janela de pulmão. Discretas opacidades reticulares periféricas nos lobos inferiores (setas em A) que persistiram na aquisição complementar em decúbito ventral (setas em B), caracterizando acometimento intersticial incipiente.

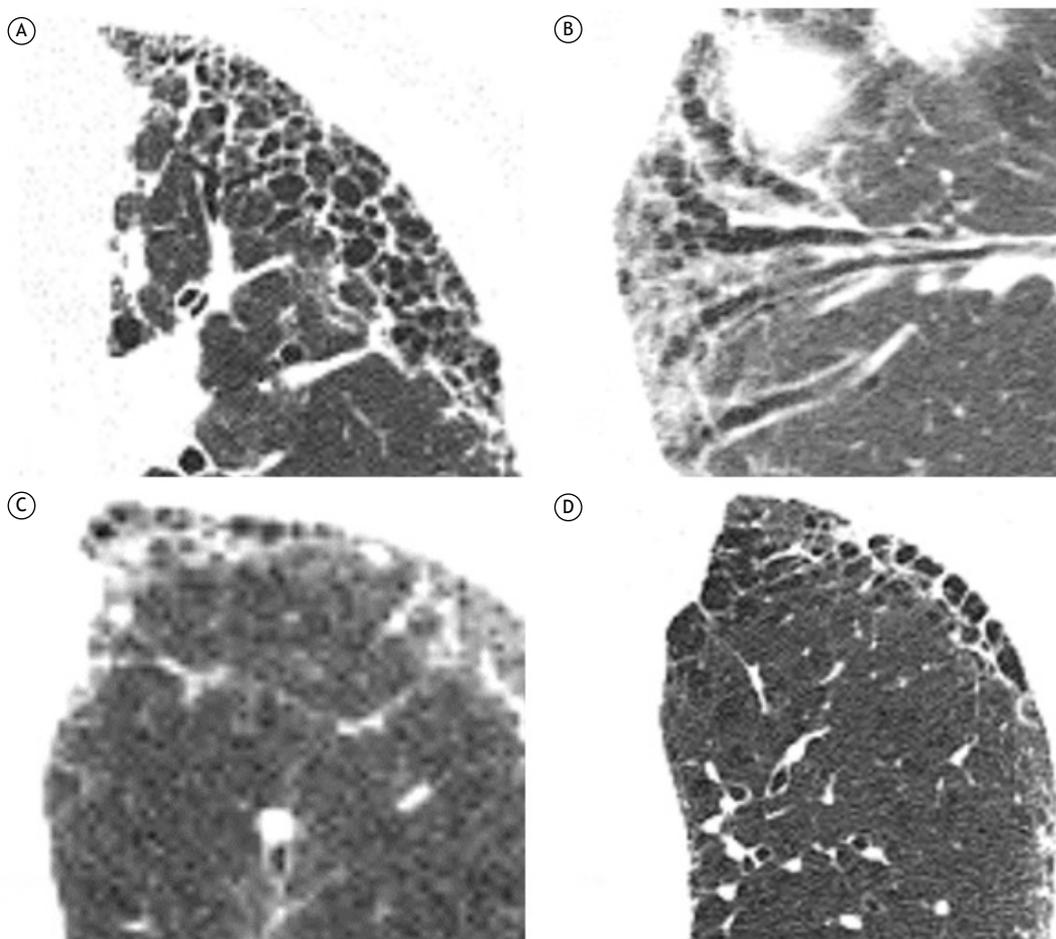


Figura 2. Imagens axiais de TCAR em janela de pulmão evidenciando pneumopatia intersticial fibrosante em diferentes pacientes. Em A, faveolamento típico com cistos múltiplos dispostos em camadas. Em B, bronquiectasias de tração em plano coronal oblíquo, evidenciando-se a utilidade da reformatação multiplanar na diferenciação entre bronquiectasias de tração e faveolamento. Em C, faveolamento incipiente com cistos agrupados em camada única. Em D, imagem ilustrativa da dificuldade de diferenciação entre faveolamento e enfisema parasseptal.

podem ser observados como manifestações em entidades específicas.

Anormalidades pulmonares intersticiais e dificuldades para o diagnóstico precoce

O uso disseminado da TCAR como ferramenta diagnóstica tem proporcionado a identificação incidental de alterações denominadas anormalidades pulmonares intersticiais (API), que são achados potencialmente compatíveis com acometimento pulmonar intersticial em indivíduos sem suspeita clínica de doença, determinando ou não sintomas clínicos ou repercussões funcionais.^(17,18) Essas manifestações podem representar acometimento intersticial fibrosante inicial em alguns casos e são de particular interesse, uma vez que o tratamento com drogas antifibróticas tem demonstrado redução na velocidade da progressão da FPI mesmo em indivíduos com doença menos extensa.⁽¹⁹⁾

As API são definidas pela presença de alterações à TCAR não relacionadas ao decúbito e que envolvem visualmente acima de 5% do parênquima pulmonar

em qualquer campo pulmonar (superior, médio ou inferior, demarcadas pelo nível inferior do arco aórtico e veia pulmonar inferior direita). Achados tomográficos descritos em pacientes com API incluem opacidades em vidro fosco, opacidades reticulares, distorção arquitetural, bronquiectasias de tração, faveolamento e cistos não enfisematosos.⁽¹⁸⁾ Achados morfológicos não associados a API incluem atelectasias relacionadas ao decúbito, opacidades relacionadas à compressão por osteófitos da coluna dorsal, opacidades centrolobulares isoladas atribuíveis ao tabagismo, discretas opacidades focais ou unilaterais, edema intersticial congestivo e evidências de aspiração (vidro fosco esparsa e árvore em brotamento).⁽¹⁸⁾ Recomenda-se que as API sejam estratificadas em: a) não subpleural; b) subpleural não fibrótica (sem distorção arquitetural, bronquiectasias de tração ou faveolamento); e c) subpleural fibrótica (associadas a distorção arquitetural, bronquiectasias de tração ou faveolamento).⁽¹⁸⁾

Um ponto importante na avaliação desses pacientes refere-se à probabilidade de progressão das API,

estando implicados fatores de risco clínicos (tabagismo, outras exposições inalatórias, medicações, radioterapia, antecedente de cirurgia torácica e alterações em provas de função pulmonar) e padrões de imagem específicos. No estudo de Putman et al.,⁽²⁰⁾ a presença de opacidades reticulares de distribuição subpleural em lobos inferiores e bronquiectasias de tração apresentaram um risco significativamente maior de progressão das API, e todos os casos com faveolamento progrediram em 5 anos. Recomendações específicas a respeito de manejo e seguimento evolutivo podem ser observadas detalhadamente em um documento recente publicado pela Sociedade Fleischner.⁽¹⁸⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL TOMOGRÁFICO: PADRÕES MORFOLÓGICOS E ENTIDADES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

Uma vez identificados os padrões tomográficos compatíveis com PIF, a TCAR tem um papel relevante no estreitamento das probabilidades diagnósticas, identificando padrões morfológicos característicos ou, em alguns casos, quando possível, apontando para entidades clínicas específicas (como PHF, sarcoidose e asbestose). A leitura das imagens de TCAR deverá ser integrada dentro do contexto de uma avaliação multidisciplinar, possibilitando a conclusão diagnóstica com base clínico-radiológica em alguns casos, assim como, em casos menos característicos, reforçando a necessidade de realização de procedimentos diagnósticos invasivos.^(3,4) Após a avaliação morfológica dos achados, seja por TCAR ou biópsia cirúrgica, potenciais fatores causais, como por exemplo exposições ambientais, doenças do colágeno e uso de medicamentos, deverão ser avaliados clinicamente.⁽⁴⁾ Em alguns casos o diagnóstico final não será determinado por fatores diversos (discordâncias significativas ou informações inadequadas sobre parâmetros clínicos, radiológicos ou patológicos), devendo ser enquadrado na categoria de pneumonia intersticial idiopática não classificável.⁽⁴⁾

Principais padrões morfológicos de PIF

Pneumonia intersticial usual

A definição da probabilidade de padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) é um dos papéis centrais da TCAR dentro da avaliação diagnóstica das PIF.^(3,4,10,11) Múltiplas possibilidades diagnósticas associam-se a esse padrão histopatológico, incluindo pneumopatias induzidas por medicamentos, doenças ocupacionais, collagenoses, PH e FPI.^(3,21)

Um consenso⁽¹¹⁾ endossado por *American Thoracic Society (ATS)*, *European Respiratory Society (ERS)*, *Japanese Respiratory Society (JRS)* e *Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)* sugere que, em pacientes com suspeita clínica de FPI, a TCAR seja estratificada para os seguintes níveis de probabilidade em relação ao padrão PIU (Figura 3):

a) Padrão PIU: caracteriza o aspecto típico da PIU à TCAR, com opacidades reticulares, bronquiectasias de tração e faveolamento, apresentando distribuição

axial periférica e predomínio longitudinal basal. O padrão PIU tomográfico apresenta alta concordância com o diagnóstico histopatológico de PIU em biópsias cirúrgicas.^(10,11)

b) Padrão provável para PIU: enquadram-se nesta categoria estudos tomográficos que apresentam opacidades reticulares e bronquiectasias de tração distribuídas periféricamente no plano axial e com gradiente apicobasal no eixo longitudinal, mas que não apresentam faveolamento. Estudos variados têm mostrado alta correlação desse padrão com o padrão histopatológico para PIU.^(10,11)

c) Padrão indeterminado para PIU: estudos tomográficos que não preenchem os critérios para o padrão PIU ou padrão PIU provável e que não apresentem características suficientemente típicas para a sugestão de diagnóstico específico são aqui categorizados. Especificamente, enquadram-se nesta categoria estudos que apresentem opacidades em vidro fosco leve, não claramente mais extensas que opacidades reticulares e dissociadas dessas, focos de atenuação em mosaico não claramente delimitados ou distribuição axial/longitudinal difusa.^(22,23) Devem ser incluídos nessa categoria ainda pacientes com doença fibrosante evidente, porém de pequena extensão, presumidamente relacionada a acometimento fibrosante inicial, sendo recomendada a utilização de aquisição de imagens em decúbito ventral para que se descartem opacidades decúbito-dependentes.

d) Padrão sugestivo de diagnóstico alternativo a FPI: algumas características tomográficas, que incluem achados e distribuição específicos, apontam para diagnósticos alternativos ao padrão PIU/FPI, tais como: 1) achados atípicos para padrão PIU/FPI (consolidações, padrão em vidro fosco extenso fora do contexto de exacerbação, atenuação em mosaico bem definida, nódulos ou cistos); 2) distribuição atípica (doença de predomínio nos campos pulmonares médios/superiores no eixo longitudinal, envolvimento peribroncovascular importante ou preservação do interstício subpleural); e 3) alterações em outros compartimentos torácicos (placas pleurais, derrame pleural, dilatação esofágica e linfonomegalias extensas).

Em contextos específicos, o diagnóstico de FPI pode ser definido com base na correlação clínico-radiológica; nos demais, dependerá da correlação dos padrões morfológicos da TCAR e de resultados de biópsias.^(10,11)

PINE

O padrão PINE associa-se a várias entidades, mais frequentemente observado dentro do contexto de PIF+DTC, PH, pneumopatia induzida por drogas, infecções, condições de imunodeficiência ou ainda manifestação idiopática.⁽³⁾ À TCAR, caracterizam-se em atenuação em vidro fosco, opacidades reticulares e bronquiectasias de tração, com distribuição preferencialmente basal no eixo longitudinal e periférica ou difusa no eixo axial (Figura 4). A observação de faveolamento é incomum nesse padrão, presente

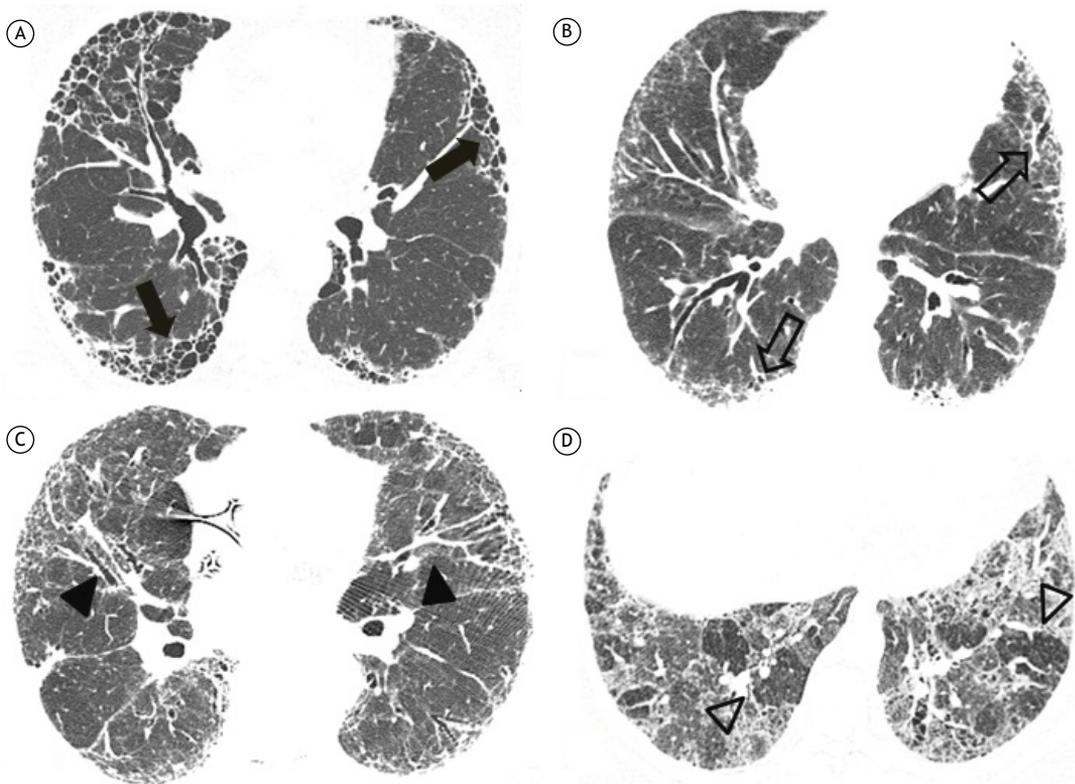


Figura 3. Imagens axiais de TCAR em janela de pulmão evidenciando pneumopatia intersticial fibrosante em diferentes pacientes, considerando-se níveis de probabilidade de pneumonia intersticial usual (PIU) a ser aplicados em pacientes com suspeição diagnóstica de fibrose pulmonar idiopática. Em A, padrão PIU, com extenso faveolamento (setas) e distribuição periférica e basal. Em B, padrão PIU provável, com opacidades reticulares periféricas e bronchiolectasias de tração (setas abertas), sem faveolamento. Em C, padrão PIU indeterminado, evidenciando distribuição axial heterogênea com extensão central do acometimento (cabeças de seta) e focos em vidro fosco, além de opacidades reticulares. Em D, padrão sugestivo de diagnóstico alternativo a PIU, sugerido pela sobreposição de extensas áreas em vidro fosco e perfusão em mosaico (cabeças de seta abertas).

apenas em casos avançados.^(3,24,25) Há sobreposição dos achados de PINE e PIU em alguns pacientes, sendo que a preservação do interstício subpleural (*subpleural sparing*) é útil para a sugestão do padrão PINE na avaliação tomográfica.^(24,25)

Outros padrões morfológicos de PIF

Outros padrões morfológicos podem se apresentar como pneumopatias fibrosantes. A fibroelastose pleuroparenquimatosa é uma condição fibrosante rara e de descrição recente, também se apresentando sob a forma de apresentação idiopática ou associada a condições diversas, incluindo complicações pós-transplante de medula ou de pulmão, doenças autoimunes ou do tecido conjuntivo, infecções (por *Aspergillus* spp. ou micobactérias não tuberculosas), medicações para tratamento oncológico e causas ocupacionais. À TCAR, o padrão típico é o de espessamento pleural e consolidações subpleurais com bronquiectasias de tração, distorção da arquitetura e perda volumétrica, tipicamente nos lobos superiores (Figura 4). Manifestações como pneumotórax e infecções recorrentes são comuns nessa entidade, sendo que a progressão da doença acontece na maioria dos casos (60%).^(4,26)

Embora classificada dentro dos padrões intersticiais agudos e subagudos e na grande maioria das vezes apresentando remissão completa após tratamento com corticosteroides, a pneumonia em organização eventualmente pode progredir para padrões fibróticos residuais ou progressivos.⁽⁴⁾ Admite-se que alguns dos pacientes com padrões fibróticos de PINE poderiam entrar dentro dessa categoria. Atenção especial deve ser dada a pacientes portadores de miopatias inflamatórias relacionadas à síndrome antissintetase, nos quais pode ocorrer a associação dos padrões de pneumonia em organização e PINE.^(4,27,28) Padrões fibróticos podem ser observados ainda em pacientes sobreviventes de episódios de dano alveolar difuso em fase tardia (manifestação idiopática ou secundária), nos quais distorção arquitetural, bronquiectasias de tração e eventualmente cistos podem ocorrer, predominando nos campos pulmonares não pendentes.^(3,4)

Outros padrões morfológicos, incluindo pneumonia intersticial linfocítica, pneumonia intersticial descamativa e até mesmo padrões relacionados ao tabagismo (alargamento do espaço aéreo com fibrose) podem eventualmente estar relacionados a manifestações fibróticas na TCAR.^(3,4)

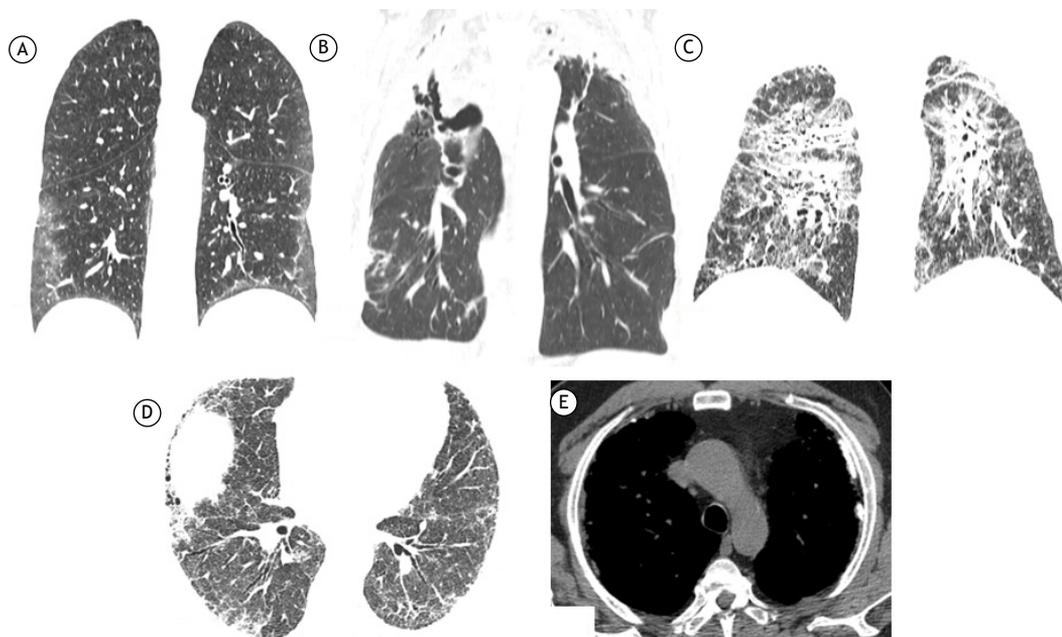


Figura 4. Imagens axiais de TCAR do tórax evidenciando aspectos característicos relacionados a condições fibrosantes diversas. Em A, padrão morfológico de pneumonia intersticial não específica, destacando-se o predomínio de opacidades em vidro fosco. Em B, padrão morfológico de fibroelastose pleuroparenquimatosa confirmado por estudo histopatológico, evidenciando condição fibrosante de predomínio apical com perda volumétrica de lobos superiores e retração hilar cranial. Em C, imagem obtida de um paciente com sarcoidose, evidenciando acometimento fibrosante com predomínio nos campos pulmonares superiores. Em D e E, imagens obtidas de um paciente portador de pneumopatia fibrosante determinada por exposição ao asbesto, destacando-se a presença de placas pleurais (setas em E).

Entidades clínicas específicas

PHF

A PHF representa envolvimento intersticial fibrosante decorrente de exposição crônica a antígenos específicos, cujo diagnóstico definitivo depende de avaliação multidisciplinar. A TCAR ocupa um papel central em vários dos algoritmos previamente propostos para o diagnóstico de PHF,⁽²⁹⁻³²⁾ bem como nas recentes recomendações oficiais da ATS/JRS/ALAT⁽³³⁾ para o diagnóstico de PHF em adultos. As bases da sugestão diagnóstica de PHF por TCAR encontram-se na associação de sinais de acometimento intersticial fibrosante a elementos de acometimento de pequenas vias aéreas.⁽³³⁾ Em relação à distribuição, o acometimento fibrótico tende a ser mais grave nos campos pulmonares médios ou médio-inferiores, podendo ainda se estender difusamente no eixo longitudinal com relativa preservação dos campos basais, enquanto frequentemente não há predomínio central ou periférico no eixo axial.⁽³³⁾ O faveolamento pode estar presente, com distribuição subpleural ou peribroncovascular, e menos frequentemente apresentará predomínio basal.⁽²⁴⁾ O envolvimento de pequenas vias aéreas é caracterizado pela presença de opacidades centrolobulares, atenuação em mosaico, aprisionamento aéreo ou pelo padrão de “tripla densidade” (descrito previamente como sinal “headcheese” ou “terrine”, que é caracterizado na aquisição inspiratória quando há concomitância de

áreas de parênquima pulmonar normal, áreas em vidro fosco e áreas hipertransparentes, indicando associação de doença infiltrativa pulmonar e obstrução de vias aéreas).^(33,34) A atenuação em mosaico tem importante valor diagnóstico, notadamente quando observada em segmentos de parênquima pulmonar sem fibrose evidente.^(10,24,29-32) Um estudo recente valorizou especialmente o padrão da tripla densidade como específico para PHF, reforçando que áreas de menor atenuação pulmonar podem ser caracterizadas inclusive na FPI.⁽³⁵⁾ Outros padrões morfológicos podem ser observados, incluindo quadros típicos de PIU ou PINE.⁽³⁶⁾ As recomendações atuais sugerem que, em pacientes sob suspeita de PHF, o padrão tomográfico seja enquadrado em uma das seguintes categorias (Figura 5):

a) padrão típico para PHF: componente intersticial fibrosante com distribuição difusa, predomínio nos campos pulmonares médios ou preservação dos campos pulmonares basais, associado a sinais de acometimento de vias aéreas; b) padrão compatível para PHF: componente intersticial com variantes do padrão de fibrose (padrão PIU e extenso vidro fosco com fibrose incipiente), distribuição peribroncovascular com áreas subpleurais no eixo axial e predomínio nos campos pulmonares superiores no eixo longitudinal sobreposto ao acometimento de vias aéreas; e c) padrão indeterminado para PHF: padrões intersticiais isolados sem outros achados de PHF (padrão PIU, padrão PIU provável ou indeterminado, PINE fibrótica,

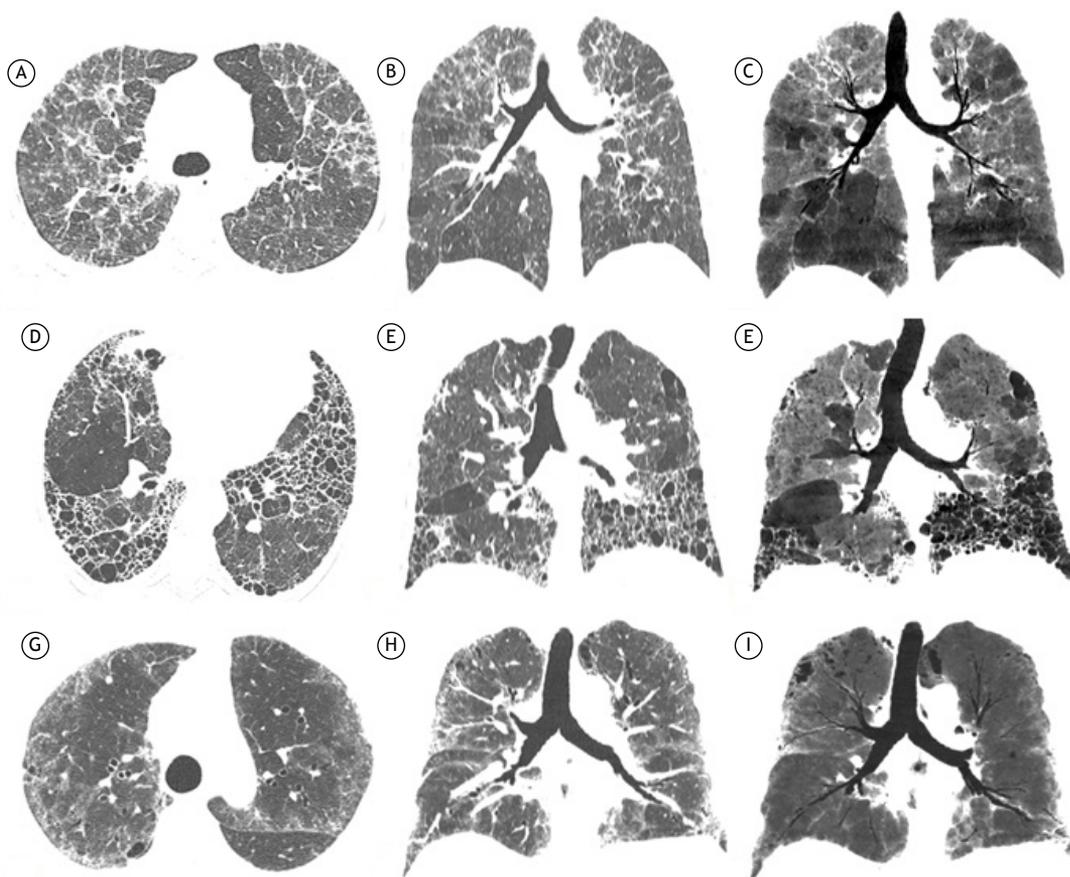


Figura 5. Imagens de TCAR em janela de pulmão no plano axial (em A, D e G), reformatações coronais (em B, E e H) e reformatações coronais utilizando *minimum intensity projection* (em C, F e I) de três pacientes portadores de pneumonite por hipersensibilidade fibrótica (PHF). Em A, B e C, imagens com padrão típico para PHF, destacando-se acometimento difuso no eixo axial, relativa preservação dos campos pulmonares basais e relevante perfusão em mosaico de predomínio caudal, indicando acometimento de pequenas vias aéreas (em C). Em D, E e F, imagens com padrão compatível com PHF, com envolvimento predominantemente periférico, basal e extenso faveolamento (caracterizando o padrão pneumonia intersticial usual), associado a evidências de acometimento de pequenas vias aéreas com focos esparsos de perfusão em mosaico (em F). Em G, H e I, padrão indeterminado para PHF, com áreas em vidro fosco, opacidades reticulares e bronquiectasias de tração com distribuição axial/longitudinal difusa, sem evidências de acometimento de pequenas vias aéreas.

padrão de pneumonia em organização) ou padrões verdadeiramente indeterminados.

Quando um diagnóstico confiável não for possível pela análise clínico-radiológica, testes diagnósticos complementares como, por exemplo, lavagem broncoalveolar ou biópsia cirúrgica, poderão ser indicados.^(30,33)

PIF+DTC

As doenças do colágeno estão relacionadas a múltiplos padrões de pneumopatias intersticiais, variando sua frequência em cada uma das entidades específicas. Estima-se que a prevalência de doença pulmonar à TCAR seja de 70-90% na esclerose sistêmica, 15-70% nas miopatias inflamatórias (mais comuns nos pacientes com anticorpos antissintetase), 4-68% na artrite reumatoide, 20-85% na doença mista do tecido conjuntivo, 10-30% na síndrome de Sjögren e de até 30% no lúpus eritematoso sistêmico.⁽³⁷⁾ Embora

o acometimento intersticial pulmonar fibrosante observado nessas entidades seja semelhante ao de outras etiologias, alguns sinais específicos vêm sendo relacionados a esse grupo de doenças, conforme descritos por Chung et al.⁽³⁸⁾: sinal do "lobo superior anterior", que se refere à concentração da fibrose no aspecto anterior dos lobos superiores com preservação do restante dos lobos superiores; sinal do "faveolamento exuberante", no qual cistos de faveolamento têm extensão acima de 70% das áreas fibróticas; e sinal da "margem reta", que descreve envolvimento fibrótico nos campos pulmonares basais com clara delimitação do pulmão normal no plano horizontal quando observado no eixo coronal (Figura 6). Os autores⁽³⁸⁾ compararam pacientes com PIU devido a FPI e PIF+DTC (sendo a maioria dos pacientes portadores de artrite reumatoide ou esclerose sistêmica). Os valores preditivos positivos dos sinais de "lobo superior anterior", "faveolamento exuberante" e "margem reta" foram de 1,99 ($p = 0,028$), 3,69 ($p < 0,001$) e 4,22 ($p < 0,001$), respectivamente,

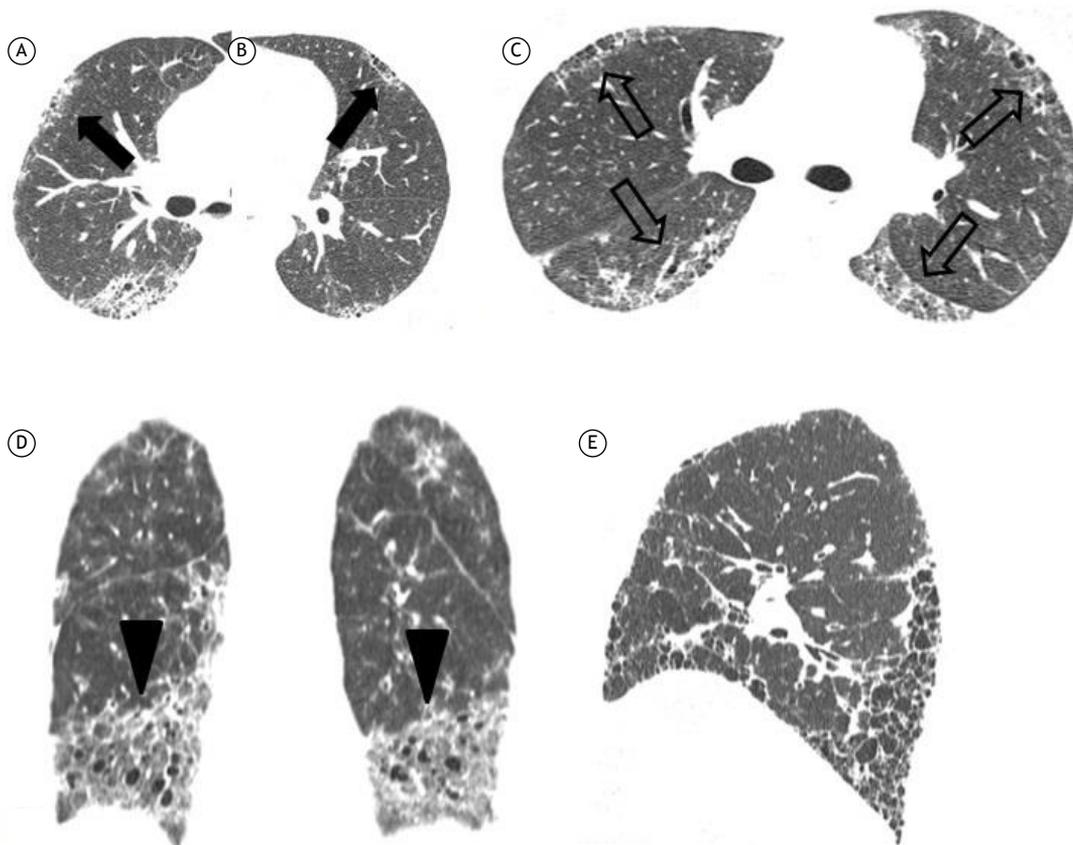


Figura 6. Sinais específicos em doenças fibrosantes relacionados à pneumopatia intersticial fibrosante associada à doença do tecido conjuntivo. Em A e B, "sinal do lobo superior anterior" (setas) em paciente portadora de artrite reumatoide. Em C, "sinal dos quatro cantos" (setas abertas), com focos de fibrose envolvendo o aspecto anterior dos lobos superiores e o aspecto posterior dos lobos inferiores em paciente com esclerose sistêmica. Em D, "sinal da margem reta" (cabeças de seta), com nítida demarcação da doença fibrosante no plano horizontal. Em E, "sinal do faveolamento exuberante", com acometimento fibrosante constituído por faveolamento em sua maioria.

e foram mais comuns nos pacientes com esclerose sistêmica. Em abordagem semelhante, Walkoff et al.⁽³⁹⁾ avaliaram o sinal dos "quatro cantos", que representa o envolvimento desproporcional do aspecto anterior dos lobos superiores e de segmentos posterosuperiores dos lobos inferiores, identificado em uma amostra de pacientes com FPI e esclerose sistêmica; houve uma associação significativa entre a confirmação confiável do sinal e o diagnóstico de esclerose sistêmica.

Sarcoidose

Aproximadamente 20% dos pacientes com sarcoidose podem desenvolver PIF ao longo do curso da doença, com alterações fibrocísticas, inclusive faveolamento. Características distintivas da manifestação fibrótica dessa entidade incluem distribuição tipicamente axial peribroncovascular e em campos pulmonares superiores, com retração posterior dos hilos, além da presença de linfonodomegalias mediastinais (Figura 4).^(11,40)

Asbestose

A PIF determinada pelo asbesto geralmente acontece após 20 anos ou mais após a exposição. Tipicamente os achados envolvem as regiões subpleurais dos lobos

inferiores, podendo haver faveolamento associado em casos avançados, e podem ser indistinguíveis das manifestações imagéticas de várias entidades clínicas, incluindo FPI.^(41,42) Akira et al.⁽⁴²⁾ estudaram manifestações de TCAR em pacientes com asbestose e FPI e concluíram que as características tomográficas parenquimatosas mais frequentemente relacionadas à asbestose incluem a presença de opacidades ramificadas ou curvilíneas subpleurais, linhas subpleurais, perfusão em mosaico e bandas parenquimatosas. Embora os achados parenquimatosos possam ser superponíveis a outras entidades, a presença de placas pleurais é característica da exposição ao asbesto, descrita em até 80% dos pacientes com asbestose em estudos radiográficos (Figura 4).⁽⁴¹⁾ O diagnóstico da asbestose depende de estreita correlação com dados de história clínica e ocupacional.

AUXÍLIO NA DEFINIÇÃO DO SÍTIO DE BIÓPSIA CIRÚRGICA

A decisão da realização de biópsia pulmonar cirúrgica deve ser realizada por um grupo multidisciplinar com experiência em doenças intersticiais. Especificamente

considerando-se o diagnóstico de FPI, as recomendações vigentes sugerem que a biópsia pulmonar cirúrgica estaria indicada para pacientes com doença intersticial recém-diagnosticada e de etiologia indeterminada que apresentem os padrões tomográficos “indeterminado para PIU”, “sugestivo de diagnóstico alternativo”, havendo ainda recomendação condicional para padrão “provável PIU”.^(10,11,43)

Uma vez indicada, recomenda-se que múltiplas biópsias devam ser obtidas de dois ou três lobos, dado que pode haver discordância entre espécimes obtidos de diferentes segmentos.^(10,11) A TCAR é útil para a avaliação pré-biópsia e seleção dos sítios mais indicados para amostragem. Para que se evitem diagnósticos insuficientes relacionados a amostras inadequadas, recomenda-se que o espécime da biópsia seja obtido de maneira a refletir o espectro de padrões de doença, orientado pela avaliação da TCAR ou no ato operatório. Devem ser evitadas áreas de faveolamento, pois representam acometimento em estágio final e provavelmente pouco contribuiriam para o diagnóstico. Idealmente, buscam-se amostras com áreas de parênquima com anormalidades intermediárias, áreas em vidro fosco ou parênquima relativamente preservado, desde que o espécime tenha parênquima fibrótico adjacente ao parênquima normal para que o patologista reconheça o padrão PIU.^(10,44,45) Flaherty et al.⁽⁴⁵⁾ abordaram especificamente a questão da amostragem histopatológica no diagnóstico diferencial entre os padrões PIU e PINE, demonstrando a variabilidade dos mesmos entre diferentes lobos biopsiados e reforçando a necessidade de biópsias múltiplas. Dadas as diferenças de prognóstico entre os dois padrões em desfavor da PIU, a amostragem deve ser otimizada de maneira a não perder áreas que apresentem maior probabilidade de demonstrar esse diagnóstico no estudo histopatológico.⁽⁴⁵⁾

AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE, QUANTIFICAÇÃO E SEGUIMENTO EVOLUTIVO

Avaliação de gravidade

Dado que a história natural de várias das PIF é imprevisível, ferramentas de estadiamento teriam implicações tanto na determinação do prognóstico

quanto no planejamento terapêutico, por exemplo, auxiliando no manejo do tratamento farmacológico e na triagem para transplante pulmonar. O modelo mais difundido para a avaliação de doenças fibrosantes crônicas é um escore que utiliza parâmetros clínicos e funcionais (gênero, idade, CVF e DLCO) denominado GAP (**G**ender, **A**ge, and **l**ung **P**hysiology), mais frequentemente utilizado na FPI e que tem mostrado relevância na predição de sobrevida desses pacientes.^(46,47) Recentemente, adaptações desse modelo têm sido testadas envolvendo a TCAR. Ley et al.⁽⁴⁸⁾ obtiveram um desempenho comparável ao do escore GAP substituindo o parâmetro da DLCO por um escore visual semiquantitativo de TCAR. Mais recentemente, Chahal et al.⁽⁴⁹⁾ propuseram um modelo que adiciona uma avaliação tomográfica semelhante (escore visual semiquantitativo de fibrose acima ou abaixo de 25%) ao escore GAP, melhorando a predição do desfecho de sobrevida, especialmente em pacientes com doença em grau leve. Outras propostas de estadiamento multiparamétricas que incluem variáveis funcionais e avaliação tomográfica têm sido descritas para PIF relacionada a esclerose sistêmica, sarcoidose e outras manifestações.^(50,51)

Quantificação

Métodos de avaliação qualitativos (visuais) e análises semiquantitativas podem ser utilizados para a avaliação de doenças intersticiais em geral e inclusive podem apresentar correlações com o desfecho em algumas doenças; entretanto, tais métodos são altamente dependentes da avaliação visual e podem ser limitados quanto à percepção de mudanças evolutivas discretas do acometimento. Mais recentemente, métodos automatizados de avaliação quantitativa utilizando análise de histograma, análise textural e *machine learning* têm se mostrando promissores, permitindo a quantificação de padrões específicos como vidro fosco, reticulação e faveolamento.⁽⁵²⁾ Além da quantificação, a análise automatizada se mostra útil na interpretação de padrões, como demonstrado em um estudo de Walsh et al.,⁽⁵²⁾ no qual um algoritmo de *deep learning* apresentou performance comparável à humana na avaliação da probabilidade de PIU segundo padrões estabelecidos em recomendações da ATS/ERS/JRS/ALAT em 2011.⁽⁵³⁾ Provavelmente, no futuro, o modelo

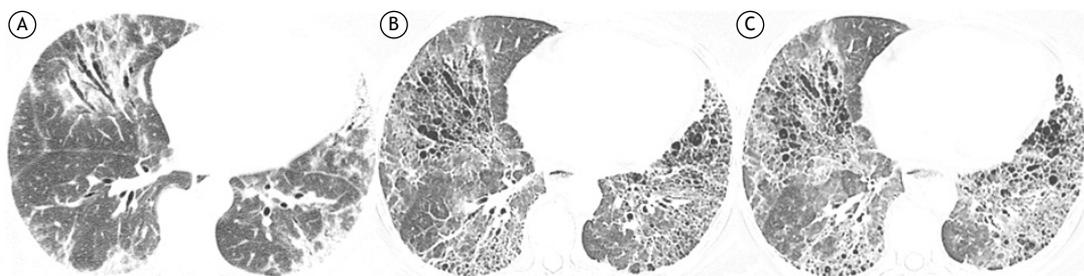


Figura 7. Imagens axiais de TCAR. Exame inicial (em A) e controle evolutivo em seis anos (em B) e em seis anos e meio (em C) em paciente com pneumopatia intersticial fibrosante relacionada à esclerose sistêmica. Embora haja aparente estabilidade morfológica do acometimento nos dois últimos exames, a comparação com o primeiro estudo confirma fenótipo progressivo, ressaltando a importância da análise comparativa também com os estudos iniciais.

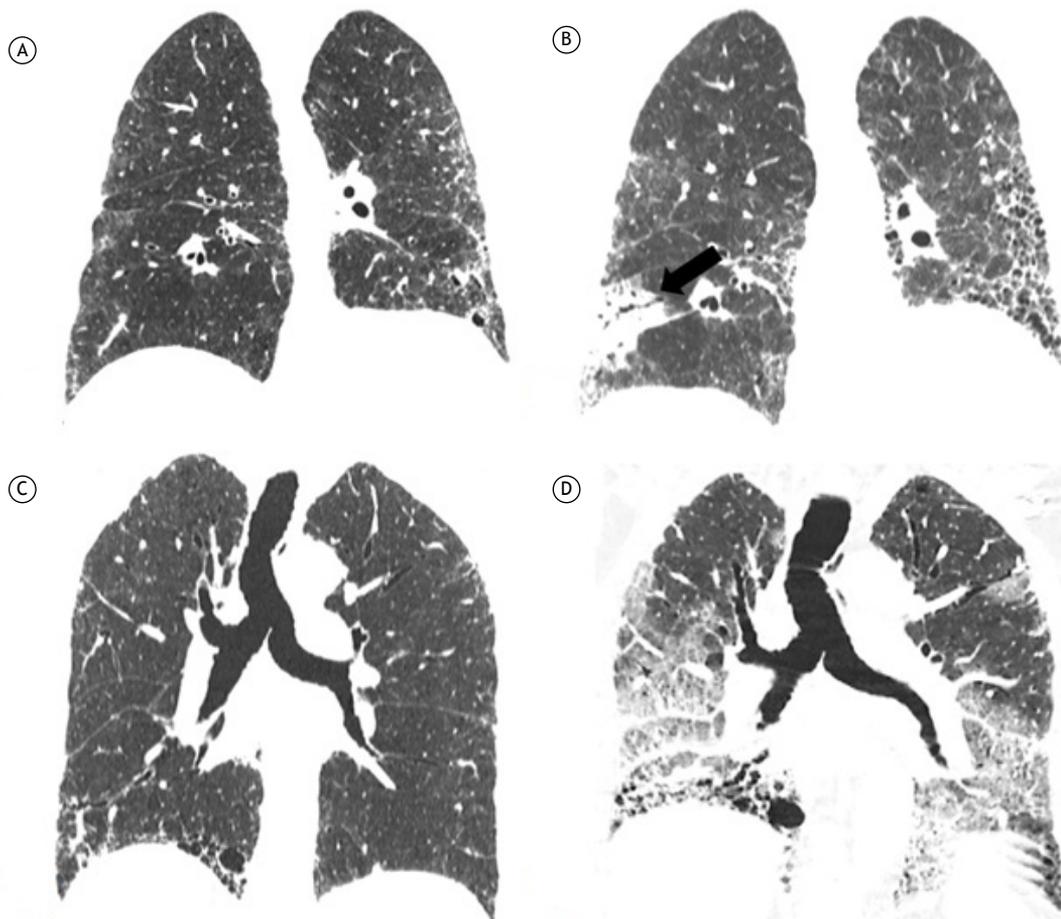


Figura 8. Imagens de TCAR em reformatação coronal evidenciando complicações em doenças intersticiais fibrosantes em dois pacientes. Em A e B, imagens de paciente portador de pneumopatia intersticial fibrosante com fenótipo progressivo por fibrose pulmonar idiopática. Exame inicial (em A) e controle evolutivo em sete anos e 10 meses (em B), evidenciando importante acentuação dos achados e surgimento de lesão expansiva irregular subpleural de etiologia neoplásica no lobo inferior direito, com diagnóstico final de adenocarcinoma (seta em B). Em C e D, imagens de paciente portador de pneumopatia intersticial fibrosante com fenótipo progressivo por fibrose pulmonar idiopática. Estudo inicial (em C) e após 15 meses (em D), caracterizando piora dos sintomas e “novas” áreas em vidro fosco bilaterais no último estudo, relacionados à exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática.

ideal de quantificação de PIF combinará a avaliação automatizada com a avaliação visual.

Seguimento evolutivo

A avaliação tomográfica seriada permite a caracterização evolutiva da extensão das opacidades reticulares, bronquiectasias de tração e faveolamento, auxiliando na determinação de doenças com fenótipo progressivo, as quais se associam a pior prognóstico.⁽⁵²⁾ Entretanto, até o momento, não há recomendações sobre o intervalo ideal para o seguimento dessas doenças, nem mesmo orientações formais para sua realização em pacientes estáveis.⁽⁵¹⁾ Dado que várias dessas doenças apresentam lenta progressão, o comportamento longitudinal das mesmas é mais bem percebido na comparação com estudos tomográficos mais antigos, e não somente com aquele imediatamente anterior (Figura 7). A avaliação evolutiva por TCAR faz parte de critérios recentemente sugeridos para a definição de PIFP.⁽⁵⁴⁾ Para a caracterização desse grupo, o indivíduo deve apresentar, em um período

de 24 meses: redução na CVF de pelo menos 10% do valor previsto; redução de 5-10% da CVF com piora respiratória ou acentuação da fibrose na TCAR; ou acentuação dos sintomas respiratórios e progressão tomográfica da fibrose. A definição de pacientes portadores de PIFP tem se demonstrado importante, uma vez que evidências recentes mostram uma redução no declínio funcional da CVF em pacientes portadores de PIF não FPI com fenótipo progressivo em tratamento antifibrótico com nintedanibe.⁽⁵⁴⁾

Além da determinação do comportamento da doença, o controle evolutivo por imagem é relevante para a detecção de complicações, incluindo hipertensão pulmonar, embolia pulmonar, neoplasias e doença arterial coronariana, comorbidades que inclusive podem ter repercussões na sobrevida (Figura 8).⁽⁵¹⁾

DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DAS PIF

Atualmente o conceito de descompensação aguda das PIF segue a linha dos critérios recentemente revisados

para FPI, descritos como deterioração respiratória aguda clinicamente significativa, tipicamente com menos de 1 mês de duração, podendo ser categorizada como extrapulmonar (embolia pulmonar, pneumotórax e/ou derrame pleural) ou pulmonar, sendo que a TCAR tem um papel preponderante no manejo diagnóstico dessas entidades. Em pacientes com episódios de agudização inflamatória, os critérios não invasivos incluem a detecção de opacidades em vidro fosco e/ou consolidações bilaterais sobrepostas ao padrão de pneumopatia fibrosante à TCAR, desde que não explicáveis por edema hidrostático, independente de que o quadro seja idiopático ou determinado por qualquer outro fator, inclusive infecção (Figura 8). Destaca-se ainda a importância da angiotomografia na detecção de episódios de descompensação aguda determinados por tromboembolismo pulmonar.^(16,55)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo de pacientes portadores de PIF é complexo. Dentro da abordagem multidisciplinar, a avaliação tomográfica tem um papel importante em várias das

etapas de condução dos pacientes, incluindo diagnóstico precoce, estreitamento das possibilidades diagnósticas (definição de padrões morfológicos e, eventualmente, suspeição/confirmação diagnóstica de entidades clínicas específicas), avaliação de gravidade, determinação de prognóstico e seguimento evolutivo, bem como identificação de complicações como infecções, neoplasias e exacerbação aguda. Inúmeras questões ainda precisam ser resolvidas, como a variação interobservador na leitura dos exames, o intervalo ideal de monitoramento tomográfico e o significado de API subclínicas. Novas ferramentas envolvendo técnicas automatizadas e de *machine learning* poderão ser úteis em várias dessas etapas, e seu significado deverá ser entendido em futuros estudos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

PPTST, MFR, e EM: concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; redação/revisão das versões preliminares e definitiva; e aprovação da versão final. MACM, DLE e GSPM: redação/revisão das versões preliminares e definitiva; e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, Fernandez JM, de Morvil GAA, Pereira CAC, et al. Diagnostic Approach to Advanced Fibrotic Interstitial Lung Disease: Bringing Together Clinical, Radiologic, and Histologic Clues. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(7):901-915. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0299-SA>
- Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180100. <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Aug 1;166(3):426]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
- Travis TD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
- Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>
- King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1172]. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):782]. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
- Richeldi L, Varone F, Bergna M, de Andrade J, Falk J, Hallowell R, et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180074. <https://doi.org/10.1183/16000617.0074-2018>
- Bankier AA, O'Donnell CR, Boiselle PM. Quality initiatives. Respiratory instructions for CT examinations of the lungs: a hands-on guide. *Radiographics*. 2008;28(4):919-931. <https://doi.org/10.1148/rg.284085035>
- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-153. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- Sverzellati N. Highlights of HRCT imaging in IPF. *Respir Res*. 2013;14 Suppl 1(Suppl 1):S3. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-S1-S3>
- Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology*. 2013;266(3):936-944. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112516>
- 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. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
- 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.
- Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265-275. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0801C1>
- Doyle TJ, Hunninghake GM, Rosas IO. Subclinical interstitial lung disease: why you should care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1147-1153. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1420PP>
- Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):726-737. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30168-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30168-5)
- Hunninghake GM. Interstitial lung abnormalities: erecting fences in the path towards advanced pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2019;74(5):506-511. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212446>
- Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, Hida T, Honda O, Araki T, et al. Imaging Patterns Are Associated with Interstitial Lung Abnormality Progression and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*.

- 2019;200(2):175-183. <https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1652OC>
21. Hodnett PA, Naidich DP. Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):141-149. <https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1544CI>
 22. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest*. 2015;147(2):450-459. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0976>
 23. Chung JH, Oldham JM, Montner SM, Vij R, Adegunsoye A, Husain AN, et al. CT-Pathologic Correlation of Major Types of Pulmonary Fibrosis: Insights for Revisions to Current Guidelines. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(5):1034-1041. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18947>
 24. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008;246(1):288-297. <https://doi.org/10.1148/radiol.2453061881>
 25. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jul 15;178(2): 211]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1338-1347. <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1685OC>
 26. Chua F, Desai SR, Nicholson AG, Devaraj A, Renzoni E, Rice A, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis. A Review of Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(11):1351-1359. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201902-181CME>
 27. 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):916-922. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3940>
 28. Debray MP, Borie R, Revel MP, Naccache JM, Khalil A, Toper C, et al. Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: initial and follow-up CT findings. *Eur J Radiol*. 2015;84(3):516-523. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.026>
 29. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680-689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2201PP>
 30. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):690-699. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1675PP>
 31. Morisset J, Johansson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1036-1044. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1986OC>
 32. Pereira CA, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Asthma Allergy*. 2016;9:171-181. <https://doi.org/10.2147/JAA.S81540>
 33. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers LJ, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):150-151]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-e69.
 34. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheeswaran R, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900531. <https://doi.org/10.1183/13993003.00531-2019>
 35. Chung MH, Edinburgh KJ, Webb EM, McCowen M, Webb WR. Mixed infiltrative and obstructive disease on high-resolution CT: differential diagnosis and functional correlates in a consecutive series. *J Thorac Imaging*. 2001;16(2):69-75. <https://doi.org/10.1097/00005382-200104000-00001>
 36. Elicker BM, Jones KD, Henry TS, Collard HR. Multidisciplinary Approach to Hypersensitivity Pneumonitis. *J Thorac Imaging*. 2016;31(2):92-103. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000186>
 37. Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):236-245. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000270>
 38. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(2):307-313. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18384>
 39. Walkoff L, White DB, Chung JH, Asante D, Cox CW. The Four Corners Sign: A Specific Imaging Feature in Differentiating Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Thorac Imaging*. 2018;33(3):197-203. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000319>
 40. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30(6):1567-1586. <https://doi.org/10.1148/rg.306105512>
 41. Roach HD, Davies GJ, Attanoos R, Crane M, Adams H, Phillips S. Asbestos: when the dust settles an imaging review of asbestos-related disease. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S167-S184. https://doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc10s167
 42. Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(1):163-169. <https://doi.org/10.2214/ajr.181.1.1810163>
 43. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. The 2018 Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines: Surgical Lung Biopsy for Radiological Pattern of Probable Usual Interstitial Pneumonia Is Not Mandatory. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1089-1092. <https://doi.org/10.1164/rccm.201907-1324ED>
 44. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society [published correction appears in *Thorax*. 2008 Nov;63(11):1029. multiple author names added]. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5:v1-v58. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.101691>
 45. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1722-1727. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2103074>
 46. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest*. 2014;145(4):723-728. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1474>
 47. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684-691. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004>
 48. Ley B, Elicker BM, Hartman TE, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: CT and risk of death. *Radiology*. 2014;273(2):570-579. <https://doi.org/10.1148/radiol.14130216>
 49. Chahal A, Sharif R, Watts J, Andrade J, Luckhardt T, Kim YI, et al. Predicting Outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Addition of Fibrotic Score at Thin-Section CT of the Chest to Gender, Age, and Physiology Score Improves the Prediction Model. *Radiol Cardiothorac Imag*. 2019;1(2):e180029. <https://doi.org/10.1148/ryct.2019180029>
 50. Tomassetti S, Ryu JH, Poletti V. Staging systems and disease severity assessment in interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(5):463-469. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000198>
 51. Hansell DM, Goldin JG, King TE Jr, Lynch DA, Richeldi L, Wells AU. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):483-496. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00096-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00096-X)
 52. Walsh SLF, Devaraj A, Enghelmayr JI, Kishi K, Silva RS, Patel N, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180073. <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2018>
 53. 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 Med*. 2018;6(11):837-845. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30286-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30286-8)
 54. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
 55. Kolb M, Bondue B, Pesci A, Miyazaki Y, Song JW, Bhatt NY, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180071. <https://doi.org/10.1183/16000617.0071-2018>