



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Daniel Nicoletti Cesar

Estudo do Valor Diagnóstico das Biópsias
Percutâneas Guiadas por Tomografia
Computadorizada nas Doenças Infecciosas e
Neoplásicas do Tórax

São José do Rio Preto
2018

Daniel Nicoletti Cesar

Estudo do Valor Diagnóstico das Biópsias
Percutâneas Guiadas por Tomografia
Computadorizada nas Doenças Infecciosas e
Neoplásicas do Tórax

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Doutor no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Arthur Soares Souza Jr.

São José do Rio Preto
2018

Cesar, Daniel Nicoletti

Estudo do valor diagnóstico das biópsias percutâneas guiadas por tomografia computadorizada nas doenças infecciosas e neoplásicas do tórax/ Daniel Nicoletti Cesar

São José do Rio Preto, 2018

61p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Arthur Soares Souza Jr.

1. Tomografia Computadorizada; 2. Tórax; 3. Infecção; 4. Neoplasia; 5. Biópsia.

Daniel Nicoletti Cesar

Estudo do Valor Diagnóstico das Biópsias
Percutâneas Guiadas por Tomografia
Computadorizada nas Doenças Infecciosas e
Neoplásicas do Tórax

BANCA EXAMINADORA
TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Arthur Soares Souza Jr.

2º Examinador: Prof. Dra. Luciana Vargas Cardoso

3º Examinador: Prof. Dra. Fernanda Del Campo Braojos Braga

4º Examinador: Prof. Dr.

5º Examinador: Prof. Dr.

Suplentes: Prof. Dr. Antonio Soares Souza

Prof. Dra. Divanei Botaro

São José do Rio Preto, ____/____/2018.

SUMÁRIO

Dedicatória	i
Agradecimentos.....	iii
Epígrafe.....	vi
Lista de Tabelas	ix
Lista de Abreviaturas e Símbolos	x
Resumo	xxii
Abstract	xxiv
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. As doenças neoplásicas e infecciosas do tórax	02
1.2. As biópsias percutâneas transtorácicas: aspectos gerais	05
1.3. As biópsias percutâneas transtorácicas: valor diagnóstico e taxas de complicações.....	07
1.4. Limitações do conhecimento atual	09
1.5. Objetivos	10
1.5.1 Objetivo geral	10
1.5.2 Objetivos específicos	11
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS	12
2.1 Casuística.....	13
2.2 Métodos.....	15
2.2.1 Técnica e protocolo de biópsia	15
2.2.2 Dados coletados	17
2.2.3 Critérios definidores de diagnóstico final	19
2.2.4 Análise estatística.....	20

3.	RESULTADOS.....	22
3.1	Aspectos clínico-demográficos, características de lesões e complicações.....	23
3.2	Acurácia diagnóstica do procedimento para malignidade	25
3.3	Associação entre características relacionadas ao procedimento <i>versus</i> malignidade e taxas de complicações	27
3.4	Associação entre características relacionadas à lesão <i>versus</i> malignidade e taxas de complicações.....	29
3.5	Associação entre características técnicas relacionadas ao procedimento <i>versus</i> taxas de complicações.....	31
4.	DISCUSSÃO	35
4.1	Acurácia diagnóstica da PCNB	36
4.2	Taxas de complicações da PCNB	37
4.3	Características relacionadas aos pacientes, malignidade e taxas de complicações.....	38
4.4	Características relacionadas às lesões, malignidade e taxas de complicações.....	39
4.5	Fatores técnicos relacionados ao procedimento e taxas de complicações.....	41
4.6	Vantagens e limitações do estudo atual	42
5.	CONCLUSÕES.....	44
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
	ANEXO	60

Dedicatória

À minha mãe, **Lygia Maria Piva Nicoletti** (*“in memoriam”*), exemplo de coragem e dedicação à vida, à família e à Medicina, e cujo amor, apoio e carinho constantes me deram forças para perseguir esse (nosso) sonho.

Ao meu pai, **Marcos Teixeira Cesar**, e meu irmão, **Rodrigo Nicoletti Cesar**, valorosas companhias na jornada desta vida.

Agradecimentos

- Ao Prof. Dr. Arthur Soares Souza Jr., Orientador e Membro Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), pela orientação, apoio e paciência.
- Ao Dr. Ulysses dos Santos Torres, pelo apoio constante desde a elaboração do projeto deste estudo à interpretação final dos resultados obtidos.
- Aos professores do Departamento de Imagem da FAMERP, especialmente nas figuras do Prof. Dr. Antônio Soares Souza e Prof. Dr. Marcos Pontes Muniz, pelo incentivo à pesquisa no âmbito da pós-graduação.
- Aos médicos radiologistas do Setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital de Base de São José do Rio Preto, especialmente nas figuras do Prof. Dr. José Roberto Lopes Ferraz Filho, Prof^a. Dra. Luciana Vargas Cardoso, Dr. Augustus Cezar Polimeno, Dr. Carlos Eduardo Lino Vilela dos Reis, Dra. Débora Maria Cardoso Tebar, Dr. Marcelo Funes Navarro da Cruz, Dra. Maria Tereza Ayres Ferreira, Dra. Marta Lúcia Gabriel e Dra. Samira El Hassan.
- Aos pacientes do Hospital de Base de São José do Rio Preto, motivo maior deste trabalho.
- Aos professores da Pós-Graduação da FAMERP por todos os ensinamentos, essenciais para a conclusão

desta pós-graduação.

- Aos funcionários da Pós-Graduação da FAMERP pela atenção e auxílio constantes no decorrer da pós-graduação.
- E a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Epígrafe

*Se seus sonhos não te assustam,
não são grandes o suficiente.*

Ellen Johnson Sirleaf

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Características clínico-demográficas dos pacientes e características das lesões.....	24
Tabela 2 -	Características relacionadas ao procedimento e as suas complicações	26
Tabela 3 -	Diagnósticos finais na totalidade dos pacientes submetidos ao procedimento segundo os critérios de confirmação por seguimento clínico-radiológico ou ressecção cirúrgica	27
Tabela 4 -	Acurácia diagnóstica dos 235 procedimentos de BPT	28
Tabela 5 -	Características da lesão e risco de malignidade	30
Tabela 6 -	Características das lesões e fatores técnicos versus ocorrência de complicações.....	33

Lista de Abreviaturas e Símbolos

ABREVIATURAS

TC:	tomografia computadorizada
BPT:	biópsia percutânea transtorácica
RNI:	razão normalizada internacional
DPOC:	doença pulmonar obstrutiva crônica
O ₂ :	oxigênio
PCNB:	<i>percutaneous core needle biopsy</i>
PNAB:	<i>percutaneous fine-needle aspiration biopsy</i>
EUA:	Estados Unidos da América
DP:	desvio-padrão
IBM:	<i>International Business Machines</i>
SPSS:	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
OR:	<i>odds ratio</i>
IC:	intervalo de confiança

SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
=	igual
>	maior que
±	mais ou menos
≥	maior ou igual a
mm	milímetro

Resumo

INTRODUÇÃO: O valor diagnóstico das biópsias percutâneas com agulha grossa guiadas por TC (PCNB) de lesões torácicas, independentemente de sua origem mediastinal ou pulmonar, encontra-se incerto na literatura. Além disso, pouco se sabe sobre quais variáveis (se alguma) poderiam estar mais consistentemente associadas com diagnóstico final de malignidade e/ou ocorrência de complicações. **OBJETIVO:** Avaliar o impacto dos fatores relacionados ao paciente, à lesão e ao procedimento sobre os riscos de complicações e para o diagnóstico final de malignidade em procedimentos de PCNB guiadas por TC em lesões mediastinais e pulmonares. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** Estudou-se uma ampla coorte brasileira de centro único composta por 235 pacientes consecutivos (66,8% masculinos; $58,5 \pm 18,0$ anos) com uma gama de lesões torácicas benignas e malignas, submetidos à PCNB realizada por um único radiologista experiente. Análises de acurácia diagnóstica da PCNB para malignidade foram efetuadas, assim como, estimativas de risco relativo e modelos de regressão logística para se avaliarem possíveis associações entre tais fatores e malignidade/ complicações. **RESULTADOS:** Um total de 155 lesões (65,9%) foram diagnosticadas como malignas. A acurácia geral foi de 91,1%, com sensibilidade de 87,1%, especificidade de 98,8%, valor preditivo positivo de 99,3% e valor preditivo negativo de 79,8%. Pneumotórax (49; 20,8%) e hemorragia (37; 15,7%) foram as complicações mais comuns. Enfisema, maior idade, localização intrapulmonar, maior profundidade, menores dimensões, presença de cavidades e irregularidades dos contornos das lesões, assim como menores ângulos agulha-pleurais, foram os fatores mais consistentes associados à ocorrência de complicações. Enfisema, tabagismo, lesões sólidas e mais profundas também se associaram significativamente a malignidade. **CONCLUSÃO:** A PCNB é um procedimento seguro e com elevada acurácia diagnóstica para o manejo clínico de pacientes com lesões torácicas indeterminadas.

PALAVRAS-CHAVE: 1.Tomografia Computadorizada; 2.Tórax; 3.Infecção; 4.Neoplasia; 5.Biópsia.

Abstract

INTRODUCTION: The diagnostic value of CT-guided percutaneous core needle biopsy (PCNB) of thoracic lesions, irrespective of their mediastinal or pulmonary origin, is unclear in the literature. Moreover, little is known about which variables (if any) might be most consistently associated with a final diagnosis of malignancy and/or occurrence of complications.

OBJECTIVE: To assess the impact of factors related to the patient, lesion and procedure on the risks of complications and final diagnosis of malignancy in CT-guided PCNB of mediastinal and lung lesions.

CASUISTICS AND METHODS: A wide Brazilian cohort from a single center of 235 consecutive patients (66.8% men; 58.5 ± 18.0 years) were studied. A range of thoracic benign and malignant lesions, who underwent PCNB performed by a single experienced radiologist. Diagnostic accuracy analyses of PCNB for malignancy were performed, as well as estimates of relative risk and logistic regression models in order to assess possible associations between such factors and malignancy/complications. **RESULTS:** A total of 155 lesions (65.9%) were diagnosed as malignant. Overall accuracy was 91.1%, with sensitivity of 87.1%, specificity of 98.8%, positive predictive value of 99.3%, and negative predictive value of 79.8%. Pneumothorax (49; 20.8%) and hemorrhage (37; 15.7%) were the most common complications. Emphysema, older age, intrapulmonary location, higher depth, smaller size, presence of cavitations and irregular contours of the lesions, and smaller needle-pleural angles were the most consistent factors related to the occurrence of complications. Emphysema, smoking, solid and deeper lesions were also significantly associated with malignancy. **CONCLUSION:** PCNB is a safe procedure with high diagnostic accuracy for the clinical work up of patients with indeterminate thoracic lesions.

KEYWORDS: 1.Computed Tomography; 2.Chest; 3.Infection; 4.Neoplasm; 5.Biopsy.

1 Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. As doenças neoplásicas e infecciosas do tórax

As neoplasias torácicas estão entre as principais causas de mortalidade relacionada ao câncer e se constituem uma importante questão de saúde pública mundialmente. Mais especificamente, os tumores do mediastino e dos pulmões compreendem uma ampla variedade de diagnósticos histológicos possíveis, incluindo lesões primárias, metastáticas ou secundárias à invasão direta por um tumor adjacente. Assim, dada a complexidade das estruturas torácicas, a proximidade com órgãos vitais, e a ampla gama de possibilidades diagnósticas, o diagnóstico e o tratamento desses tumores são altamente desafiadores, o que enfatiza a necessidade de desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas.⁽¹⁻⁴⁾

O mediastino é delimitado pelas cavidades pleurais lateralmente, superiormente pela abertura torácica superior, e inferiormente pelo diafragma; com propósitos clínicos é compartimentalizado, ainda, em anterior (ou ântero-superior), médio e posterior. Não há planos fasciais entre essas divisões, sendo elas contínuas umas às outras, de modo que há lesões que podem invadir mais do que um compartimento. Não obstante, essas divisões são úteis no estabelecimento do diagnóstico diferencial das lesões mediastinais.^(5,6)

O mediastino anterior está situado entre o esterno e o pericárdio, contendo o timo, linfonodos e tecido conjuntivo; o mediastino médio contém o coração, pericárdio, as porções proximais dos grandes vasos, veias braquiocefálicas, os nervos frênicos, linfonodos, a traqueia e os brônquios principais; o mediastino posterior encontra-se posteriormente ao pericárdio e anteriormente às vértebras torácicas, contendo o esôfago, porção torácica da aorta descendente, veia ázigos, ducto torácico, linfonodos, gordura e gânglios autonômicos.^(5,6)

O diagnóstico diferencial das lesões no mediastino anterior inclui, entre outras patologias, timomas, teratomas, seminomas, linfomas, carcinomas, lipomas e linfangiomas; no mediastino médio inclui linfomas, cistos broncogênicos, cistos metastáticos e granulomas; no mediastino posterior inclui tumores neurogênicos, cistos broncogênicos, cistos entéricos, xantogranulomas e abscessos paravertebrais.⁽⁷⁾

Finalmente, o câncer de pulmão é a principal causa de mortes relacionadas ao câncer no mundo, com mais de 1.300.000 mortes no mundo em 2010 e 1.800.000 novos casos em 2012;^(8, 9) o prognóstico se mantém ruim, à medida que apenas cerca de 17,8% dos pacientes sobrevivem 5 anos após o diagnóstico.⁽⁹⁾ As duas principais formas são o câncer de pulmão não-pequenas células (subdividido em três tipos histológicos principais, a saber: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e de grandes células) e o de pequenas células.⁽¹⁰⁾

As doenças infecciosas do tórax, igualmente, dada a ampla variedade de etiologias e de manifestações imaginológicas muitas vezes indeterminadas, beneficiam-se do emprego das biópsias percutâneas no arsenal diagnóstico.⁽¹¹⁾

Em uma grande série de casos avaliados por Priola *et al.*, compreendendo 612 pacientes, as doenças infecciosas foram assim distribuídas: cinco casos de tuberculose, dois casos de infecções fúngicas e um caso de infecção por *Pneumocystis carinii*.⁽¹²⁾

Cabe ressaltar ainda a importância dessa metodologia em pacientes com doenças hematológicas. Shi *et al.*⁽¹³⁾ estudaram 16 pacientes imunossuprimidos com doenças hematológicas e com suspeita clínica de infecção fúngica pulmonar; esses pacientes foram submetidos a culturas hematológicas e de escarro, e também a biópsias pulmonares guiadas por tomografia computadorizada (TC). Após a análise histopatológica dos fragmentos coletados desses 16 pacientes, 10 foram diagnosticados com infecções fúngicas (sendo oito casos de aspergilose), quatro com pneumonia em organização, um com tuberculose e um com infecção por *Pneumocystis carinii*. É importante notar que as hemoculturas e culturas de escarro de todos esses pacientes resultaram negativas, o que ressalta a importância das biópsias guiadas em casos clinicamente selecionados.

Ainda em pacientes imunossuprimidos, um estudo realizado em 45 pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos e que posteriormente foram submetidos a biópsias pulmonares devido a achados em exames radiológicos prévios, demonstrou que as biópsias obtiveram valor diagnóstico em 24 casos; em 12 casos foram diagnosticadas infecções fúngicas, infecção bacteriana em um caso e infecção micobacteriana atípica em um caso.⁽¹⁴⁾

1.2. As biópsias percutâneas transtorácicas: aspectos gerais

As biópsias percutâneas transtorácicas (BPTs) constituem um procedimento seguro e bem-estabelecido para o manejo diagnóstico das lesões torácicas muito antes do advento da tomografia computadorizada,⁽¹⁵⁾ sendo empregadas há mais de um século.⁽¹⁶⁾ Em 1883, Leyden conseguiu obter amostras de microrganismos de um paciente com pneumonia através desse procedimento; três anos depois, Menetrier foi o primeiro a diagnosticar um câncer de pulmão por esse método.^(16, 17) Desde a descrição mais acurada por Dahlgren e Nordenstrom em meados da década de 1960, o procedimento vem sendo utilizado mais amplamente.⁽¹⁸⁾

As BPTs de lesões pulmonares têm sido realizadas sob fluoroscopia, ultrassonografia ou TC.⁽¹⁹⁻²⁴⁾ Em 1976, Haaga e Alfidi relataram pela primeira vez o emprego da TC para guiar esse procedimento.⁽²⁰⁾ Embora a fluoroscopia possa ser usada para guiar biópsias em uma série de lesões torácicas, a TC vem sendo mais utilizada devido à sua vantagem em casos de lesões menores (mal-definidas na fluoroscopia), massas hilares e mediastinais, lesões da abertura torácica superior, massas intraparenquimatosas perivasculares, etc.^(15, 16, 23, 25, 26)

Desde a descrição de Haaga e Alfidi,⁽²⁰⁾ numerosos estudos vêm demonstrando que as BPTs guiadas por TC evoluíram e se constituíram um método seguro, amplamente aceito e utilizado, e com resultados acurados.^(15, 21, 23, 27-32) Atualmente, a principal indicação para a realização de BPTs guiadas por TC é

a caracterização diagnóstica de nódulos pulmonares solitários não acessíveis por broncoscopia; outras indicações constituem o estudo de múltiplos nódulos em pacientes sem história conhecida de neoplasia, ou com história de neoplasia em remissão completa, ou mais de um foco primitivo neoplásico, ou com massas hilares e broncoscopia negativa, ou ainda em infiltrados focais ou múltiplos com culturas, exame de escarro e broncoscopias negativas.^(28, 33-35) Algumas contra-indicações incluem contagem plaquetária inferior a 100.000/ml, RNI > 1,4, hipertensão pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave, pneumectomia contralateral e estrutura vascular no trajeto da agulha.⁽³⁴⁾

Dependendo do local da lesão-alvo, deve-se considerar a abordagem transbrônquica (lesões centralizadas) ou transpulmonar (lesões periféricas). Uma reserva pulmonar suficiente (pressão de O₂ maior que 60 mmHg) é um importante pré-requisito para a BPT devido ao elevado risco de pneumotórax. Quanto ao mediastino, o acesso à lesão-alvo dependerá da localização da mesma, podendo ser escolhida a rota anterior ou posterior. É fundamental um conhecimento profundo dos trajetos vasculares para prevenção de complicações fatais, sendo que as aquisições multiplanares pré-procedimento ajudam no planejamento do trajeto a ser adotado.^(36, 37)

1.3. As biópsias percutâneas transtorácicas: valor diagnóstico e taxas de complicações

Nas lesões pulmonares as BPTs possuem taxas de sensibilidade relatadas superiores a 93%.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ Já no mediastino, em 89 pacientes submetidos a BPTs guiadas por TC para estadiamento de câncer pulmonar, relatou-se sucesso diagnóstico em 78% dos casos;⁽⁴¹⁾ no estudo de Assaad *et al.*, compreendendo 157 biópsias, em 82% dos casos foi possível obter material suficiente e adequado para o diagnóstico histológico.⁽⁴²⁾

Alguns estudos na literatura têm investigado os fatores que afetam a acurácia diagnóstica das BPTs; as conclusões apontam que o fator determinante mais importante parece ser a característica histológica de benignidade ou malignidade da lesão. Assim, a sensibilidade diagnóstica nas lesões malignas, independentemente de seu tipo histológico, é superior à encontrada nas lesões benignas.⁽³¹⁾ Além disso, Tsukada *et al.* demonstraram em 2000, pela primeira vez, que a acurácia diagnóstica decresce de maneira diretamente proporcional ao decréscimo das dimensões da lesão;⁽³²⁾ embora estudos anteriores apontassem que apenas nódulos de pequenas dimensões determinavam redução da acurácia diagnóstica,⁽²⁸⁾ o estudo de Yeow *et al.*, envolvendo 649 pacientes, posteriormente confirmou que a acurácia diagnóstica é afetada pelo diâmetro da lesão e seu diagnóstico histológico final de benignidade ou malignidade.⁽⁴³⁾ Outras variáveis, como a profundidade da lesão, presença de escavações ou centro necrótico,

morfologia, localização, experiência do radiologista, diâmetro da agulha e presença de complicações não pareciam afetar a acurácia.⁽⁴⁴⁾

As complicações mais comuns das BPTs são o pneumotórax e hemorragias. O pneumotórax possui uma frequência variável de 8% a 64%;⁽⁴⁵⁾ hemorragias ocorrem com menor frequência (2% a 10%), embora tendam a ser mais frequentemente fatais.⁽⁴⁵⁾ Analisando os fatores de risco para pneumotórax e hemorragia em 660 BPTs consecutivas, Yeow *et al.*⁽⁴⁶⁾ demonstraram que pacientes com lesões com dimensões inferiores a 2,0 cm apresentaram maior incidência de pneumotórax do que aqueles com lesões maiores; o risco de pneumotórax em pacientes com tais lesões inferiores a 2,0 cm foi 11 vezes maior que o observado entre os pacientes com lesões com dimensões superiores a 4,0 cm. Isso pode ser atribuível às dificuldades de manejo da agulha nessas pequenas lesões-alvo. A distância da pleura à lesão também foi outro fator a determinar o risco de pneumotórax; esses autores demonstraram um aumento de 7 vezes no risco de pneumotórax nas biópsias de lesões subpleurais distando menos de 2,0 cm da superfície pleural.⁽⁴⁶⁾ Por outro lado, outros autores que analisaram essa questão descreveram maiores taxas de pneumotórax em biópsias de lesões mais profundas.^(26,37,38) De qualquer forma, lesões subpleurais são tecnicamente mais difíceis, e o maior risco provavelmente se deva a múltiplas tentativas de punção dessas lesões e ao tempo prolongado da biópsia.^(26,37,38) Em termos de hemorragias, Yeow *et al.* também relataram um risco 6 vezes maior dessa complicação em pacientes com lesões inferiores a 2,0 cm na comparação com aquelas superiores a 4,0 cm.⁽⁴⁶⁾

1.4. Limitações do conhecimento atual

As BPTs guiadas por TC podem ser realizadas de duas maneiras: a) biópsia percutânea com agulha grossa (PCNB, do inglês, *percutaneous core needle biopsy*), que usa uma agulha grossa ou cortante para obtenção de um espécime tecidual para análise histológica; b) biópsia percutânea aspirativa por agulha fina (PNAB, do inglês, *percutaneous fine-needle aspiration biopsy*), que possibilita a avaliação citológica.^(47,48) Entretanto, muitos dos estudos atuais não são homogêneos em termos de utilização da PCNB ou da PNAB.^(12,47) Recentemente, uma metanálise demonstrou que, apesar de as diferenças de acurácia diagnóstica entre ambas as técnicas não serem óbvias, a literatura atual encontra-se afetada por vieses de publicação que impossibilitam conclusões mais incisivas,⁽⁴⁷⁾ o que enfatiza a necessidade de estudos futuros mais bem desenhados metodologicamente em termos de caracterização homogênea das amostras em relação ao tipo de técnica utilizada.

Além disso, à medida que a maior parte dos estudos tem focado estritamente na questão dos nódulos pulmonares,^(47, 49) eles tendem a não refletir apropriadamente a prática clínica encontrada pelo radiologista intervencionista, na qual, além de nódulos e massas pulmonares, uma gama de lesões mediastinais também necessitam ser estudadas,^(12,23,50) o que reforça a importância de estudos que abordem uma miríade de lesões torácicas.

Adicionalmente, cumpre salientar que as duas complicações mais freqüentes das BPTs (pneumotórax e hemorragias)^(12,51-53) têm suas taxas amplamente inconstantes nos diferentes estudos, variando, por exemplo, em função da localização e dimensões da lesão, e da experiência do radiologista intervencionista.^(12,46,51) Contudo, a literatura também tem sido inconsistente e conflituosa em termos desses fatores que possam afetar as taxas de complicações, outros dos quais sendo, por exemplo, a dimensão do trajeto da agulha de biópsia e o número de passagens pleurais.^(12,39,46,53) De fato, boa parte desses estudos é afetada por outro viés, qual seja, o relacionado à experiência do operador e ao emprego de uma gama heterogênea de operadores;^(12,39,46,53) o emprego de uma estratégia de operador único, destarte, pode ser uma opção para que se superem essas limitações relacionadas à heterogeneidade das experiências de diferentes radiologistas.⁽⁵⁴⁾ Finalmente, alguns estudos têm incluído amostras relativamente pequenas de pacientes (alguns dos quais envolvendo inclusive menos de 30 pacientes), o que enfatiza a necessidade de estudos com amostras grandes.

1.5. Objetivos

1.5.1 Objetivo geral

Estudar uma coorte brasileira de centro único, composta por 235 pacientes consecutivos apresentando uma gama de lesões neoplásicas malignas e benignas

do tórax, e que foram submetidos ao procedimento de BPT guiada por TC por um único radiologista no período compreendido entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014.

1.5.2 Objetivos específicos

- a) Estabelecer o valor de acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo das BPTs para o diagnóstico final de malignidade.
 - b) Estabelecer o impacto de variáveis relacionadas à lesão e aos pacientes sobre o risco para diagnóstico final de malignidade.
 - c) Estabelecer o impacto dos fatores técnicos relacionados ao procedimento e das variáveis relacionadas à lesão e aos pacientes sobre os riscos de complicações do procedimento.
-
-

2 Casuística e Métodos

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 Casuística

Foram estudados 235 pacientes consecutivos, atendidos entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2014 no Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, instituição hospitalar e ambulatorial de nível terciário no interior do Estado de São Paulo. Todos os pacientes foram submetidos ao procedimento de BPT. Todas as biópsias foram realizadas sob orientação por TC, pelo mesmo radiologista (DNC), que possuía, ao momento de realização dos procedimentos, mais de cinco anos de experiência.

O presente estudo envolveu apenas pacientes que foram referenciados ao Serviço supracitado e submetidos ao procedimento mediante solicitação do médico assistente como estratégia diagnóstica necessária e inerente ao atendimento clínico habitual desses pacientes. Assim sendo, este estudo retrospectivo não determinou a realização de qualquer exame ou intervenção nesses pacientes, seja em caráter experimental ou de pesquisa, tampouco a realização de qualquer procedimento além do que já estivesse previsto na abordagem clínica do paciente pelo médico assistente.

Os critérios de inclusão compreenderam os seguintes casos:⁽⁵⁵⁾ a) suspeita de malignidade com base em critérios morfológicos identificados à TC, tais como forma e contornos; b) lesões inicialmente tidas como benignas ou inflamatórias,

mas que demonstraram progressão de suas dimensões no seguimento ou que não responderam ao tratamento/ teste terapêutico; c) lesões malignas em que se esperava que a obtenção do resultado/ subtipo histológico pudesse levar a uma mudança ou definição na conduta terapêutica.

Os critérios de exclusão compreenderam os seguintes casos:^(12,55) a) lesões apresentando menos de 5 mm de diâmetro máximo; b) lesões que apresentavam intenso realce ao meio de contraste iodado à TC e eram, dessa forma, suspeitas para etiologia vascular; c) pacientes impossibilitados de seguirem instruções verbais ou visuais; d) pacientes que se recusaram a assinar termo de consentimento livre e esclarecido; e) história de tendência a hemorragias ou de alterações dos parâmetros sanguíneos e de coagulação.

Antes do procedimento, o radiologista realizou uma breve revisão da história clínica do paciente e obteve o Termo de Consentimento vigente adotado pela instituição em questão. Além disso, antes da realização de cada biópsia, um exame diagnóstico prévio de TC do paciente em questão estava disponível para consulta do radiologista.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP (Anexo A).

2.2 Métodos

2.2.1 Técnica e protocolo de biópsia

Todas as biópsias foram realizadas pelo mesmo radiologista intervencionista (DCN) segundo um protocolo padronizado, usando-se um tomógrafo multislice de 16 canais (Brilliance 190P, Philips Medical Systems, Bothell, Washington, EUA). Após posicionamento do paciente na mesa em decúbito dorsal, ventral ou lateral (de acordo com a localização da lesão), obteve-se uma aquisição panorâmica inicial (*scout*) com cortes axiais variando de 5 a 10 mm de espessura para localização da lesão e planejamento do procedimento (definição da melhor via de acesso, desvio de estruturas vitais, etc). O local de introdução da agulha foi obtido por meio de marcação superficial com caneta cirúrgica, orientada pelo computador com informações sobre o tamanho da lesão, distância em relação à pele, ângulo de inclinação e trajetória da agulha. Realizou-se assepsia do local e infusão de 5 a 10 ml de anestésico local (lidocaína 2%). A agulha foi introduzida com o paciente em apneia expiratória e novas varreduras foram obtidas por TC para confirmação da posição da agulha em relação à lesão.

Os parâmetros de exposição para a varredura por TC pré-biópsia, durante a biópsia e após a biópsia foram: voltagem do tubo de 120 kV, corrente de 120 mAs e colimação de 2,5 mm. As varreduras pré e pós-biópsia foram reconstruídas com intervalos de 5mm de espessura, com sobreposição de 5 mm, e janelas pulmonares a 200/-500 UH e mediastinais a 400/50 UH.

As agulhas de biópsia para tecidos moles (*tru-cut*) de 18g e 20 cm (Biocore II, Histo, Buenos Aires, Argentina) foram conectadas e disparadas por instrumento automático de biópsia (Manan Pro-Mag 2.2, Manan Scientific Products, Northbrook, Illinois, EUA), com avanço da ponta cortante de 20 mm.

Os fragmentos obtidos foram coletados em recipientes específicos e contendo a identificação do paciente, preservados em formalina 10% e encaminhados ao Serviço de Patologia da referida instituição para análise histológica.

As varreduras tomográficas pós-biópsia foram realizadas imediatamente após as mesmas com o objetivo de se detectarem complicações como pneumotórax ou hemorragia. Após o procedimento os pacientes foram alocados em maca ou leito por um período de 4 horas, sob supervisão de enfermagem. Quatro horas após o procedimento, novas radiografias torácicas foram obtidas com o paciente em ortostase para se detectarem pneumotóraces de desenvolvimento tardio ou hemorragias. Os casos de pneumotórax foram tratados (após a avaliação de um cirurgião torácico) apenas nos casos de progressão neste intervalo ou em casos sintomáticos.⁽⁵⁵⁾

2.2.2 Dados coletados

Variáveis com potencial de influência sobre a acurácia diagnóstica e a frequência de complicações foram coletadas. Idade, sexo, história de tabagismo em atividade ou progresso, e enfisema detectado à TC foram inseridas como variáveis relacionadas aos pacientes. Seguindo-se a classificação de Montaudon *et al.*,⁽⁵⁶⁾ a presença de enfisema foi categorizada de modo semi-quantitativo nas imagens de TC adquiridas pré-procedimento (0, ausência de enfisema; 1, algumas áreas visíveis de enfisema; 2, áreas de enfisema centroacinar ou bolhas de localização distantes do trajeto da agulha; 3, enfisema extenso ou bolhas proeminentes próximas ao trajeto da agulha).

O segundo grupo de variáveis diz respeito àquelas relacionadas à lesão biopsiada, o que incluiu dimensões (dois diâmetros ortogonais máximos no plano axial, com base nos cortes localizatórios preliminares e reconstruídos com janelas apropriadas),⁽¹²⁾ localização (mediastino anterior, médio ou posterior; intrapulmonar),⁽⁵⁵⁾ segmentação (para aquelas lesões intrapulmonares, classificadas então como ocorrentes no lobo superior direito; lobo médio; lobo inferior direito; lobo superior esquerdo; lobo inferior esquerdo), presença de contato pleural, profundidade da lesão em relação à superfície pleural (definida como a distância entre a lesão e o ponto de inserção pleural da agulha), contornos (espiculados/ irregulares ou regulares), atenuação (sólida, cística ou mista), presença de necrose, cavidades e calcificações.⁽⁵⁶⁾ Para os propósitos de tabulação e registro, lesões pleurais originando-se dos pulmões foram puncionadas diretamente e possuíam contato pleural; lesões intrapulmonares se

localizavam no parênquima pulmonar sem contato pleural; e lesões mediastinais se localizavam no mediastino, com ou sem contato pleural.⁽⁵⁵⁾

O terceiro grupo de variáveis diz respeito às relacionadas ao procedimento, e incluíram a posição do paciente para o procedimento (decúbito ventral, decúbito dorsal e decúbito lateral), rota de acesso à lesão (anterior, posterior ou lateral), e grau de dificuldade (avaliada de maneira prospectiva e subjetiva pelo operador, variando de 0, ausência absoluta de dificuldade, a 3, dificuldade máxima), também de acordo com os critérios de Montaudon *et al.*⁽⁵⁶⁾ Além disso, quando aplicável (lesões intrapulmonares e mediastinais requerendo punção pleural), tabulou-se também: a) número de passagens pleurais;⁽⁵⁷⁾ b) “*dwell time*”, definido como o intervalo entre a punção pleural e a remoção da agulha;⁽⁵⁸⁾ c) ângulo agulha-pleural, definido como o ângulo em que a agulha penetra a pleura.⁽⁵⁸⁾ Todas as mensurações de dimensões e ângulos foram realizadas com *calipers* eletrônicos sob a janela mais apropriada para a medida em questão.

A ocorrência de pneumotórax durante (TC) e após (radiografia) as biópsias foi tabulada, assim como também os desfechos clínicos (inserção de tubo de drenagem ou tratamento conservador). Hemoptise ou hemorragia parenquimatosa visível à TC foram registradas, e assim classificadas: a) leve (opacidades ao longo do trajeto da agulha ou no espaço aéreo subsegmentar em questão); b) moderada (ocorrência de menos de cinco episódios de hemoptise; c) grave (hemotórax ou hemoptise associados a instabilidade hemodinâmica).^(46, 55) Por fim, a presença de complicações como coleções mediastinais e necessidade de internação hospitalar

foi registrada. Nenhum óbito relacionado ao procedimento foi registrado no período de realização do presente estudo.

2.2.3 Critérios definidores de diagnóstico final

Para fins de tabulação e análise estatística de acurácia diagnóstica, as lesões foram divididas em benignas e malignas, estabelecendo-se a seguir a correlação entre o diagnóstico histológico da amostra obtida pela biópsia e o diagnóstico final da lesão. O diagnóstico final da lesão foi baseado em desfechos cirúrgicos (correlação com análise do espécime cirúrgico nos pacientes submetidos a tal tratamento) ou nos dados clínicos e radiológicos obtidos no seguimento mínimo de 12 meses (resposta à quimioterapia de primeira linha ou à antibioticoterapia proposta em consequência dos resultados da biópsia; e ausência de alterações imagenológicas no seguimento de pacientes não submetidos a tratamentos específicos quando essa conduta foi tomada com base nos achados de biópsia).⁽¹²⁾

Em relação à malignidade, os seguintes aspectos foram considerados:^(12,56)

- a) Casos verdadeiro-positivos para malignidade: foram considerados em uma ou mais das seguintes eventualidades: lesões consideradas malignas de acordo com os resultados da análise histológica dos fragmentos obtidos por biópsia, e subsequentemente confirmadas pela análise do espécime cirúrgico; análise histológica de uma biópsia adicional obtida de uma lesão metastática à distância;

presença de evidências imaginológicas de metástases à distância; resposta parcial ou completa à quimioterapia de primeira linha; evolução clínica.

b) Casos verdadeiro-negativos para malignidade: foram considerados em uma ou mais das seguintes eventualidades: confirmação da natureza benigna por cirurgias ou biópsias subsequentes; estabilidade, redução ou desaparecimento da lesão no seguimento de 12 meses em pacientes sem tratamento, ou naqueles tratados com antibioticoterapia apropriada, excluindo-se os que receberam tratamento quimioterápico.

c) Falso-positivos para malignidade: todos os casos com biópsias positivas não confirmadas na análise histológica do espécime cirúrgico.

d) Falso-negativos para malignidade: todos os casos com biópsias negativas ou resultados indeterminados (ausência de atipias celulares, presença de reação granulomatosa inflamatória ou inespecífica, material insuficiente, etc.) com resultados positivos após análise do espécime cirúrgico ou com progressão da doença no seguimento clínico e imaginológico.

2.2.4 Análise estatística

As variáveis estudadas e os resultados obtidos foram dispostos em termos de frequências absolutas e relativas para as categóricas, e como médias \pm desvio-

padrão (DP) para as contínuas. Medianas e intervalos de variações foram também relatados para as variáveis contínuas de distribuição assimétrica. Foram realizadas, ainda, análises de acurácia diagnóstica através de correlações entre os resultados dos procedimentos e os diagnósticos finais, para obtenção de valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, e acurácia geral. Estimativas de risco relativo e modelos de regressão logística foram construídos para se avaliarem possíveis associações entre as variáveis de interesse (relacionadas aos pacientes, lesões e procedimento) e os desfechos finais (malignidade e ocorrência de complicações). O teste t de Student foi aplicado, neste caso, para as variáveis contínuas, com correção para variâncias desiguais quando aplicável, e o teste do qui-quadrado (ou exato de Fisher, se necessário) para as variáveis categóricas. O valor de significância estatística foi estabelecido a $p < 0,05$. Todas as análises foram efetuadas usando-se o software *IBM SPSS Statistics*, versão 24 (IBM, Armonk, EUA).

3 Resultados

3. RESULTADOS

3.1 Aspectos clínico-demográficos, características de lesões e complicações

A população do estudo incluiu 175 homens (66,8%) e 78 mulheres (33,2%), com média de idade de $58,48 \pm 18,0$ anos (mediana de 62 anos). As características relativas aos pacientes e às lesões encontram-se descritas na Tabela 1. A maioria dos pacientes era de não-fumantes (50,6%). As lesões foram predominantemente sólidas (217; 92,3%), intrapulmonares (196; 83,4%) e com predileção pelo lobo superior direito (75; 31,9%). Necrose (79; 33,6%), cavidades (18; 7,7%) e calcificações (14; 6,0%) foram encontradas menos comumente.

As características relacionadas ao procedimento, bem como a ocorrência de complicações, encontram-se listadas na Tabela 2. A maior parte dos procedimentos foi realizada com os pacientes em decúbito dorsal (172; 73,2%), através de rota anterior (107; 45,5%), com duas ou menos passagens pleurais (187; 79,6%). Pneumotórax (49; 20,8%) e hemorragia (37; 15,7%) ocorreram em uma fração de pacientes, usualmente não demandando hospitalização (23; 9,8%).

Tabela 1 – Características clínico-demográficas dos pacientes e características das lesões

Pacientes	n	%	Média ± DP (variação)
Sexo			
Masculino	157	66,8	-
Feminino	78	33,2	-
Idade, anos: média ± desvio-padrão	-	-	58,48 ± 18,0 (1-81)
Tabagismo	116	49,4	-
Enfisema			
0	113	48,1	-
1	83	35,3	-
2	36	15,3	-
3	3	1,3	-
Características das lesões	n	%	Média ± DP (variação)
Localização			
<i>Mediastino</i>	39	16,6	-
Anterior	18	7,6	-
Médio	10	4,3	-
Posterior	11	4,7	-
<i>Intrapulmonar</i>	196	83,4	-
Lobo superior direito	75	31,9	-
Lobo médio	21	8,9	-
Lobo inferior direito	36	15,3	-
Lobo superior esquerdo	38	16,2	-
Lobo inferior esquerdo	26	11,1	-
Dimensões (mm)	-	-	22,13 ± 7,16 (9,0 – 47,0)
Contato pleural	31	13,2	-
Profundidade em relação à pleura (mm)	-	-	17,73 ± 7,81 (1,0 – 39,0)
Contornos			
Espiculados/ irregulares	218	92,8	-
Regulares	17	7,2	-
Atenuação			
Sólida	217	92,3	-

Cística	2	0,8	
Mista (sólida/cística)	16	6,8	
Necrose	79	33,6	-
Cavidades	18	7,7	-
Calcificações	14	6,0	-

3.2 Acurácia diagnóstica do procedimento para malignidade

Os espécimes teciduais para estudo anátomo-patológico foram obtidos com sucesso em todos os 235 casos. Destes, 155 foram obtidos de lesões cujo diagnóstico final foi de malignidade (Tabela 3), sendo que em 19 das quais o diagnóstico final foi confirmado através de ressecção cirúrgica e em 136 através dos critérios estabelecidos de seguimento clínico e radiológico. Dentre as 80 lesões diagnosticadas como benignas, em 10 a confirmação se deu através de ressecção cirúrgica e em 70 através dos critérios estabelecidos de seguimento clínico e radiológico.

No total foram encontrados 135 casos verdadeiro-positivos para malignidade e 79 verdadeiro-negativos, bem como 1 falso-positivo e 20 falso-negativos. A acurácia diagnóstica foi de 91,1%, com sensibilidade de 87,1%, especificidade de 98,8%, valor preditivo positivo de 99,3% e valor preditivo negativo de 79,8%.

Tabela 2 - Características relacionadas ao procedimento e complicações do mesmo

Característica	n	%	Média ± DP (variação)
Posição dos pacientes			
Decúbito ventral	55	23,4	-
Decúbito dorsal	172	73,2	-
Decúbito lateral	8	3,4	-
Rota de acesso à lesão			
Anterior	107	45,5	-
Posterior	54	23,0	-
Lateral	74	31,5	-
Grau de dificuldade			
0	1	0,4	-
1	43	18,3	-
2	180	76,6	-
3	11	4,7	-
Número de passagens pleurais			
0	4	1,7	-
1	4	1,7	-
2	179	76,2	-
3	38	16,2	-
4	10	4,2	-
Dwell time (min)	-	-	28,69 ± 4,45 (19,0 – 40,0)
Ângulo agulha-pleural (°)	-	-	77,77 ± 6,84 (60,0 – 87,0)
Pneumotórax			
Conservador	49	20,8	-
Drenado	47	20,0	-
	2	0,8	-
Hemorragia			
Leve	37	15,7	-
Moderada	35	14,9	-
Grave	2	0,8	-
	0	0	-
Coleções mediastinais	12	5,1	-
Hospitalização	23	9,8	-

Tabela 3. Diagnósticos finais na totalidade dos pacientes submetidos ao procedimento segundo os critérios de confirmação por seguimento clínico-radiológico ou ressecção cirúrgica

Diagnósticos	Número de pacientes (%)
Malignos	155
Carcinoma pulmonar de células escamosas	63
Adenocarcinoma pulmonar	47
Carcinoma bronquíolo-alveolar	1
Metástases pulmonares	19
Linfoma não-Hodgkin mediastinal	13
Linfoma de Hodgkin mediastinal	2
Condrossarcoma	2
Ganglioneuroblastoma	1
Plasmocitoma mediastinal	2
Tumor carcinoide de pulmão	1
Timoma maligno	4
Benignos	80
Pneumonia/ inflamação inespecífica	29
Infecção fúngica	17
Tuberculose pulmonar	12
Pneumonia em organização	5
Fibrose/ esclero-hialinose	8
Cisto broncogênico	2
Hiperplasia tímica	2
Neurofibroma	1
Leiomioma mediastinal	1
Bócio	1
Hamartoma condroide pulmonar	1
Doença do enxerto versus hospedeiro	1

3.3 Associação entre características relacionadas ao procedimento *versus* malignidade e taxas de complicações

Dentre as características relacionadas ao procedimento, a presença de enfisema (OR = 3,19; 95% IC 2,06 – 4,93; $p < 0,001$) e tabagismo (OR = 3,23; 95%

IC 2,05 – 5,08; $p < 0,001$) foram associadas a positividade do diagnóstico para malignidade, embora não o sexo (OR = 0,93; 95% IC 0,77 – 1,12; $p = 0,445$). Em termos de complicações, o sexo não se associou a pneumotórax (OR = 0,763; 95% IC 0,383 – 1,520; $p = 0,441$), hemorragia (OR = 0,708; 95% IC 0,324 – 1,549; $p = 0,387$), presença de coleções mediastinais (OR = 2,097; 95% IC 0,654 – 6,729; $p = 0,213$) ou necessidade de hospitalizações (OR = 1,082; 0,438 – 2,673; $p = 0,865$); a idade associou-se a risco aumentado para pneumotórax (OR = 1,102; 95% IC 1,063-1,142; $p < 0,001$) e levemente aumentado para hemorragias (OR = 1,025; 1,001-1,050; $p = 0,039$), mas não para coleções mediastinais (OR = 0,975; 95% IC 0,949-1,002; $p = 0,068$) ou hospitalizações (OR = 1,030; 95% IC 0,999-1,062; $p = 0,058$). Por fim, a presença de enfisema esteve marcadamente associada a maior risco para pneumotórax (OR = 23,344; 95% IC 9,897-55,064; $p < 0,001$), hemorragia (OR = 1,671; 95% IC 1,084-2,577; $p = 0,02$) e necessidade de hospitalização (OR = 2,999; 1,731-5,198; $p < 0,001$), embora tenha diminuído o risco para a formação de coleções mediastinais (OR = 0,103; 95% IC 0,014-0,743; $p = 0,02$).

Tabela 4 – Acurácia diagnóstica dos 235 procedimentos de BPT

Diagnóstico final	Resultado da biópsia guiada por TC		Total
	Maligno	Benigno	
Maligno	135 (verdadeiro-positivo)	20 (falso-negativo)	155
Benigno	1 (falso-positivo)	79 (verdadeiro-negativo)	80
Total	136	99	235

3.4 Associação entre características relacionadas à lesão *versus* malignidade e taxas de complicações

Características das lesões tais como localização, dimensões, contornos, presença de necrose e calcificações não se associaram significativamente com malignidade (Tabela 5); atenuação sólida, por outro lado, aumentou o risco para malignidade (OR = 19,1; 95% IC 4,27 – 85,6; $p < 0,001$); igualmente, as lesões malignas mostraram tendência a se situar mais profundamente em relação à pleura ($1,87 \pm 0,76$ cm) quando comparadas às benignas ($1,54 \pm 0,74$ cm) ($p = 0,02$). Finalmente, a presença de contato pleural (OR = 0,07; 95% IC 0,02-0,19; $p < 0,001$), atenuação mista (OR = 0,06; 95% IC 0,01 – 0,28; $p < 0,001$) e cavidades (OR = 0,06; 95% IC 0,01 – 0,28; $p < 0,001$) esteve associada a diminuição de risco para diagnóstico final de malignidade.

Em termos de características lesionais associadas a complicações do procedimento (Tabela 6), a localização intrapulmonar se associou de maneira estatisticamente significativa à ocorrência de pneumotórax ($p < 0,006$) e de coleções mediastinais ($p < 0,001$). Adicionalmente, lesões menores demonstraram maior associação com pneumotórax ($1,84 \pm 0,66$ cm vs. $2,31 \pm 0,69$ cm; $p < 0,001$) e hemorragia ($1,92 \pm 0,549$ cm vs. $2,26 \pm 0,732$ cm; $p = 0,007$), enquanto lesões maiores estiveram associadas a maior ocorrência de coleções mediastinais ($2,80 \pm 0,92$ cm vs. $2,18 \pm 0,69$ cm; $p = 0,003$). As dimensões da lesão não estiveram associadas de maneira significativa às taxas de hospitalização ($2,12 \pm 0,88$ vs.

2,22 ± 0,697; p = 0,522). Ausência de contato pleural esteve significativamente associada com ocorrência de pneumotórax (p<0,001) e hospitalizações (p = 0,049).

Lesões situadas mais profundamente em relação à pleura também se associaram a maiores índices de pneumotórax (2,73 ± 0,58 vs. 1,40 ± 0,42 cm; p<0,001) e hospitalizações (2,52 ± 0,70 cm vs. 1,69 ± 0,72 cm; p<0,001), mas não com hemorragia (1,67 ± 0,704 cm vs. 1,82 ± 0,785 cm; p = 0,294) ou coleções mediastinais (1,80 ± 0,40 cm vs. 1,79 ± 0,78 cm; p = 0,987). Irregularidade de contornos, por outro lado, associou-se apenas à maior ocorrência de pneumotórax (p= 0,028). Atenuação e presença de calcificações não se associaram à ocorrência de nenhuma das complicações estudadas. Finalmente, necrose lesional se associou a maiores índices de hospitalização (p=0,020), ao passo que a presença de cavidades se associou a maior ocorrência de pneumotórax (p = 0,020) (Tabela 6).

Tabela 5. Características da lesão e risco de malignidade

Característica	Malignidade (n ou média ± DP)	OR (95% IC)	teste T (t/F)	p
Localização				
Intrapulmonar	125	1,89 (0,85 – 4,21)		0,118
Mediastino anterior	15	0,36 (0,10 – 1,29)		0,119
Mediastino médio	8	0,47 (0,09 – 2,27)		0,349
Mediastino posterior	7	1,11 (0,31 – 3,92)		0,868
Dimensões (cm)	2,16 ± 0,71	-	1,48 (0,10)	0,140
Contato pleural	5	0,07 (0,02 – 0,19)		<0.001
Profundidade em relação à pleura (cm)	1,87 ± 0,71	-	-2,35/ 0,69	0.020
Contornos irregulares ou espiculados	145	1,39 (0,51 – 3,80)	-	0,521

Contornos regulares	10	0,72 (0,26 – 1,96)		0,521
Atenuação		1,03 (0,99 – 1,96)		0,521
Sólida	153	19,1 (4,27 – 85,6)		<0,001
Mista	2	0,06 (0,01 – 0,28)		<0,001
Cística	0	-		-
Necrose	52	1,01 (0,57 – 1,78)	-	0,975
Cavidades	2	0,06 (0,01 – 0,28)	-	<0,001
Calcificações	9	0,93 (0,32 – 2,68)	-	0,892

3.5 Associação entre características técnicas relacionadas ao procedimento *versus* taxas de complicações

A posição dos pacientes e a rota de acesso à lesão não se associou a qualquer complicação específica ($p > 0,05$), tampouco o número de passagens pleurais [pneumotórax ($2,19 \pm 0,613$ vs. $2,23 \pm 0,530$; $p = 0,641$); hemorragia ($2,11 \pm 0,319$ vs. $2,25 \pm 0,578$; $p = 0,175$); coleções mediastinais ($2,25 \pm 0,452$ vs. $2,22 \pm 0,552$; $p = 0,869$); hospitalização ($2,23 \pm 0,542$ vs. $2,19 \pm 0,602$; $p = 0,764$) e o *dwell time* em minutos [pneumotórax ($28,78 \pm 4,55$ vs. $28,30 \pm 4,10$; $p = 0,523$); hemorragia ($28,43 \pm 3,94$ vs. $28,73 \pm 4,56$; $p = 0,712$); coleções mediastinais ($29,75 \pm 3,86$ vs. $28,62 \pm 4,49$; $p = 0,395$); hospitalização ($28,45 \pm 4,45$ vs. $28,71 \pm 4,47$; $p = 0,803$) (Tabela 6).

Não obstante, índices maiores de dificuldade (2 e 3 vs. 0 e 1) se associaram significativamente a maior ocorrência de pneumotórax ($p = 0,003$) e hemorragia ($p = 0,024$). Finalmente, ângulos agulha-pleurais (em graus) menores se associaram a maiores índices de pneumotórax ($67,59 \pm 4,69$ vs. $80,87 \pm 3,36$; p

<0,001) e hospitalização ($70,81 \pm 6,875$ vs. $78,54 \pm 6,408$; $p < 0,001$) mas não de hemorragia ($78,00 \pm 6,019$ vs. $77,72 \pm 7,021$; $p = 0,826$) ou coleções mediastinais ($81,13 \pm 4,190$ vs. $77,64 \pm 6,904$; $p = 0,158$) (Tabela 6).

Tabela 6 – Características das lesões e fatores técnicos versus ocorrência de complicações

Característica	Pneumotórax			Hemorragia			Coleções mediastinais			Hospitalização		
	(n ou média ± DP)	t ou χ^2	p	(n ou média ± DP)	t ou χ^2	p	(n ou média ± DP)	t ou χ^2	p	(n ou média ± DP)	t ou χ^2	p
Localização												
Intrapulmonar	49			36			2			19		
Mediastino anterior	0	12,32	0,006	0	6,6	0,085	3	74,26	<0,001	2	2,412	0,491
Mediastino médio	0			0			6			2		
Mediastino posterior	0			1			1			0		
Dimensões	1,84 ± 0,66	4,206	<0,001	1,92 ± 0,54	2,731	0,006	2,80 ± 0,92	-2,694	0,003	2,12 ± 0,88	0,641	0,522
Contato pleural (sim/não)	(0/49)	9,408	<0,001	(2/35)	2,325	0,127	(0/12)	1,922	0,166	(0/23)	3,874	0,049
Profundidade em relação à pleura	2,73 ± 0,58	-16,28	<0,001	1,67 ± 0,70	1,05	0,294	1,80 ± 0,40	-0,016	0,987	2,52 ± 0,70	-4,773	<0,001
Contornos (espículado ou irregular x regular)	(49/0)	4,828	0,028	(36/1)	1,344	0,246	(12/0)	0,986	0,321	(23/0)	1,988	0,159
Atenuação												
Sólida	49	5,135	0,077	36	1,578	0,454	11	0,151	0,927	22		
Mista	0			1			1			1	0,474	0,789
Cística	0			0			0			0		
Necrose (sim/não)	(19/30)	0,738	0,390	(9/28)	1,699	0,192	(5/7)	0,367	0,545	(13/10)	5,994	0,020
Cavidades (sim/não)	(21/18)	5,135	0,020	(3/34)	0,012	0,911	(0/12)	1,049	0,306	(0/23)	2,115	0,146
Calcificações (sim/não)	(1/38)	1,695	0,193	(2/35)	0,024	0,877	(1/11)	0,127	0,721	(1/22)	0,118	0,731
Posição dos pacientes												
Decúbito ventral	12			8			2			4		
Decúbito dorsal	36	0,370	0,831	26	2,965	0,227	10	0,853	0,653	19	1,571	0,456
Decúbito lateral	1			3			0			0		
Rota de acesso à lesão												
Anterior	19			12			8			10		
Posterior	14	1,490	0,475	10	3,111	0,211	2	2,342	0,310	5	0,128	0,959

	Lateral				15				2				8			
Lateral	16				15				2				8			
Grau de dificuldade																
0-1	2	8,721	0,003	2	5,118	0,024	0	2,913	0,088	1	3,462	0,063				
2-3	47			35			12			22						
Número de passagens pleurais	2,19 ± 0,613	0,466	0,641	2,11 ± 0,319	1,361	0,175	2,25 ± 0,452	-0,165	0,869	2,19 ± 0,602	0,300	0,764				
Dwell time (min)	28,3 ± 4,10	0,640	0,523	28,4 ± 3,94	0,370	0,712	29,75 ± 3,86	-0,852	0,395	28,45 ± 4,459	0,250	0,803				
Ângulo agulha-pleural (°)	67,59 ± 4,69	20,833	<0,001	78,00 ± 6,019	-0,220	0,826	81,13 ± 4,190	-1,416	0,158	70,81 ± 6,875	5,210	<0,001				

4 Discussão

4. DISCUSSÃO

O presente estudo adiciona novas evidências ao corpo da literatura radiológica atual que chancela a alta acurácia da PCNB no processo de confirmação ou exclusão da natureza maligna de uma determinada lesão torácica (independentemente de sua origem mediastinal ou pulmonar) em pacientes atendidos no contexto da prática clínica diária. Além disso, este estudo também corrobora a noção de que, em mãos experientes, a BPT é um procedimento seguro, com baixas taxas de complicações e morbimortalidade. Finalmente, ele disseca as principais variáveis relacionadas aos pacientes, às lesões e às técnicas do procedimento em si que estão mais consistentemente associadas ao diagnóstico final de malignidade e/ou ocorrência de complicações.

4.1 Acurácia diagnóstica da PCNB

Com o emprego da PCNB como procedimento minimamente invasivo inicial para o manejo e avaliação da natureza de lesões mediastinais e pulmonares, este estudo obteve uma acurácia diagnóstica geral de 91,1%, com sensibilidade de 87,1% e especificidade de 98,8%. Embora a maioria dos estudos tenha focado primordialmente em lesões pulmonares (em detrimento às mediastinais), Priola *et al.*⁽¹²⁾ encontraram, previamente, valores de acurácia diagnóstica similares para malignidade em uma amostra de 70 pacientes com 73 lesões mediastinais, com

uma acurácia geral de 83,6%, sensibilidade de 83,6% e especificidade de 100%.⁽¹²⁾ Em termos de lesões pulmonares, uma metanálise recente englobando 15 estudos de acurácia diagnóstica de PCNB guiada por TC,⁽⁴⁷⁾ encontrou valores de sensibilidade do procedimento variando de 84% a 97% (95% IC 0,93 – 0,96) e especificidades variando de 91% a 100% (95% IC 0,98 – 1,00). Os valores encontrados no presente estudo, portanto, enquandram-se absolutamente nos relatados pela literatura recente.

4.2 Taxas de complicações da PCNB

Pneumotórax (20,8%) e hemorragia (15,7%) foram as duas complicações mais comuns relacionadas ao procedimento, com necessidade de hospitalizações ocorrendo em apenas uma parcela desses casos (9,8%). Coleções mediastinais foram raras (5,1%). Em se considerando apenas o universo de pacientes com lesões mediastinais, Priola *et al.*⁽¹²⁾ relataram valores menores, com uma taxa geral de complicações estabelecida em 6,8% (5/73 procedimentos), a maior parte dos quais (4/5, 80%) sem qualquer relevância clínica, necessidade de tratamento ou hospitalização; pneumotórax foi a complicação mais freqüente no estudo desses autores, ocorrendo em 5,5% dos pacientes (4/73 procedimentos). Outros autores focados no estudo das lesões mediastinais, não obstante, têm relatado taxas situadas em um intervalo de 4,6% a 42,7% de freqüência de pneumotórax, por exemplo.^(23,59-62) No que concerne às lesões pulmonares, outrossim, uma metanálise recente demonstrou que, para a PCNB (32 artigos; 8133

procedimentos), a taxa geral de complicações foi de 38,8% (95 % IC: 34,3–43,5%), sendo de 25,3% de pneumotórax e 18,0% de hemorragia;⁽⁶³⁾ é importante salientar que, nessa metanálise, as taxas de complicações foram maiores para PCNB do que para PNAB.⁽⁶³⁾ Complicações de maior monta, tais como pneumotórax com necessidade de intervenção, hemorragias e óbitos, por exemplo, foram baixas (5,7%);⁽⁶³⁾ no presente estudo houve apenas dois casos de pneumotórax demandando drenagem (0,8%) e dois casos de hemorragia moderada (0,8%), de modo que, também no que concerne à frequência e ocorrência de complicações, os valores obtidos neste estudo encontram-se de acordo com os relatados na literatura atual.

4.3 Características relacionadas aos pacientes, malignidade e taxas de complicações

Conforme esperado à luz da literatura tradicional, a clássica e notória associação entre enfisema pulmonar, tabagismo e malignidade também se refletiu na presente amostra. A DPOC é um dos mais bem estabelecidos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão, e o tabagismo tem sido creditado, de longa data, como o elo entre essas duas doenças.⁽⁶⁴⁾ O enfisema, nesta amostra, também se demonstrou altamente associado a risco aumentado para pneumotórax, hemorragia e hospitalização. A questão de se o enfisema seria, *per se*, fator de risco ou não para desenvolvimento de pneumotórax após BPT ainda permanece motivo de discussão. Uma revisão recente relatou que uma

combinação de variáveis distintas, tais como dimensões da lesão, profundidade e presença de enfisema é que concorre para determinar maior ou menor incidência de pneumotóraces iatrogênicos.⁽⁶⁵⁾ Além disso, enquanto alguns estudos não demonstram qualquer influência do enfisema sobre a incidência de pneumotórax,⁽⁶⁶⁾ outros demonstram que a presença de enfisema (conforme quantificado pela volumetria pulmonar por TC) é um preditor independente de pneumotórax após BPT.⁽⁶⁷⁾ Os resultados do presente estudo adicionam evidências que favorecem a presença dessa associação, o que também vem de acordo com novas publicações.⁽⁶⁸⁾ Conclusões sobre a associação positiva entre hemorragia e enfisema são menos evidentes na literatura. Idade mais avançada, outra variável positivamente associada à ocorrência de complicações no presente estudo, também tem sido tradicionalmente vinculada a maior incidência de complicações relacionadas ao procedimento.⁽⁶³⁾

4.4 Características relacionadas às lesões, malignidade e taxas de complicações

A compreensível ausência de associações significantes entre malignidade e a maioria das características relacionadas às lesões (tais como localização, dimensões, contornos, presença de necrose e calcificações) reforça o conceito de que, embora algumas dessas características possa ajudar a avaliar, em alguma medida, a probabilidade de malignidade na prática clínica, um diagnóstico de certeza não pode ser obtido apenas com base na morfologia, à medida que

costumam ser inespecíficas, e comuns tanto a lesões malignas quanto benignas.⁽⁶⁹⁾ A peculiar associação inversa entre presença de contato pleural, atenuação mista e cavidades parece ter sido meramente fortuita no presente estudo, e reflete uma particularidade amostral, à medida que tais características, até o presente momento, não foram demonstradas como especificamente úteis na diferenciação entre benignidade e malignidade na literatura. Como exemplo, na amostra apenas cinco pacientes com lesões que apresentavam contato pleural apresentaram um diagnóstico final de malignidade (contra 26 que possuíam lesões com contato pleural e um diagnóstico final benigno); todavia, essa característica inespecífica sabidamente ocorre em um amplo leque de lesões que variam de pneumonias a adenocarcinomas.⁽⁷⁰⁾ O mesmo se aplica às cavidades, que na presente amostra ocorreram majoritariamente em pacientes com infecções fúngicas e tuberculose, ainda que tal achado sabidamente possa ocorrer também em uma gama de neoplasias malignas.⁽⁷¹⁾

A associação entre as características da lesão e complicações, por outro lado, é mais robusta. Tanto as lesões situadas mais profundamente (tal como as pulmonares tendem a ser, quando comparadas às mediastinais, que usualmente podem ser acessadas através de rotas diretas anteriores ou posteriores) quanto as menores (fatores significativamente relacionados a maiores índices de complicações nesta amostra) têm sido tradicionalmente apontadas como sendo associadas a maiores taxas de complicações em uma série de estudos e metanálises.^(55,63,72,73)

4.5 Fatores técnicos relacionados ao procedimento e taxas de complicações

No presente estudo, a posição dos pacientes, rota de acesso à lesão, número de passagens pleurais e *dwell time* não se associaram de maneira significativa à ocorrência de complicações. Tal resultado mostra-se de acordo aos de grandes e importantes estudos prévios que falharam em demonstrar associação entre essas variáveis.^(58,74) Topal *et al.*,⁽⁷⁴⁾ por exemplo, em um estudo que englobou 453 procedimentos, demonstraram que a profundidade da lesão ($p < 0,001$) e a gravidade do enfisema ($p < 0,01$) se associaram a pneumotórax, mas não o número de passagens pleurais e o nível de experiência do operador. Ko *et al.*,⁽⁵⁸⁾ estudando 159 pacientes, demonstraram que *dwell times* prolongados também não se correlacionavam a pneumotórax e que, portanto, tal variável não deveria influenciar na decisão de se obter ou não espécimes teciduais adicionais durante as biópsias.⁽⁵⁸⁾ Esses mesmos autores, contudo, também demonstraram que ângulos agulha-pleurais menores ($< 80^\circ$) se associavam significativamente a maiores taxas de pneumotórax,⁽⁵⁸⁾ achado também encontrado no presente estudo, em que uma média de ângulo insercional de 68° foi encontrada entre os pacientes com pneumotórax, contra 81° no grupo de pacientes que não desenvolveram a referida complicação. Cumpre enfatizar, não obstante, que uma abordagem metanalítica recente no tocante às complicações relacionadas a fatores técnicos do procedimento não encontrou qualquer fator que fosse estatisticamente significativo no subgrupo de estudos PCNB.⁽⁶³⁾

4.6 Vantagens e limitações do estudo atual

Este estudo possui como vantagens os fatos de a) ter abordado de maneira homogênea a questão do emprego de PCNB ao invés de misturar tais resultados com aqueles obtidos através de procedimentos do tipo PNAB; b) ter empregado uma ampla amostra de pacientes atendidos consecutivamente, evitando-se viés de seleção; c) refletir um cenário de vida real da prática clínica usual, em que tanto lesões mediastinais quanto pulmonares são encontradas e necessitam ser abordadas (e não apenas um subtipo em detrimento ao outro); d) ter evitado o viés introduzido pelo emprego de um grupo heterogêneo de operadores quando calculando a acurácia geral do procedimento; e) ter empregado sólidos e referenciados critérios de seguimento clínico, radiológico ou cirúrgico para determinar o diagnóstico final de uma lesão, por período de tempo igualmente referenciado na literatura.

Além do mais, particularmente quando avaliando a ocorrência de complicações, a maior parte dos estudos relata as características relacionadas aos pacientes, lesões e procedimento meramente como médias, e as complicações não são estratificadas com base nessas variáveis,⁽⁶³⁾ uma limitação freqüente que se procurou superar aqui.

Reconhece-se, contudo, que o estudo não é isento de limitações. Em primeiro lugar, por sua natureza observacional retrospectiva, que impede a) investigar-se o racional por trás da escolha que motivou PCNB ao invés de PNAB em cada procedimento, fator que, conforme previamente demonstrado, possui

influência sobre as taxas de complicações;⁽⁶³⁾ b) o estabelecimento de dois braços (PCNB vs. PNAB) desenhados para investigar prospectivamente o impacto da técnica. Em segundo lugar, o desenho do estudo, em que todos os procedimentos foram realizados por um único operador, mesmo embora tendo permitido o estabelecimento confiável de taxas de acurácia gerais, por outro lado impediu a avaliação do efeito da experiência do operador sobre a ocorrência de complicações, fator que intuitivamente, acredita-se, possa influenciar tais taxas.⁽¹⁸⁾ Apesar disso, em distinção ao que ocorre na maioria dos estudos, o presente avaliou o grau subjetivo de dificuldade do procedimento de acordo com os critérios de Montaudon,⁽⁵⁶⁾ e encontrou associação significativa entre a ocorrência de complicações como pneumotórax e hemorragia, e o grau de dificuldade, o que pode ser uma alternativa apropriada a superar essa limitação neste contexto.

5 Conclusões

5. CONCLUSÕES

1. A PCNB guiada por TC é um procedimento seguro e com alta acurácia diagnóstica para o manejo clínico de pacientes com lesões indeterminadas de origem mediastinal ou pulmonar requerendo diagnóstico histológico.
2. Pneumotórax e hemorragia são as complicações mais freqüentes, raramente demandando hospitalização.
3. Enfisema, maior idade, localização intrapulmonar, maior profundidade, menores dimensões, presença de cavidades e irregularidades dos contornos das lesões, assim como menores ângulos agulha-pleurais, são os fatores mais relevantes relacionados à ocorrência de complicações.
4. Enfisema, tabagismo, lesões sólidas e mais profundas associaram-se significativamente à malignidade.

6 Referências bibliográficas

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
2. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-2252.
3. Midthun DE. Caution: screening for lung cancer. *Expert Rev Respir Med* 2009;3:203-205.
4. Pastorino U. Lung cancer screening. *Br J Cancer* 2010;102:1681-1686.
5. Davis RD, Jr., Oldham HN, Jr., Sabiston DC, Jr. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987;44:229-237.
6. Strollo DC, Rosado de Christenson ML, Jett JR. Primary mediastinal tumors. Part 1: tumors of the anterior mediastinum. *Chest* 1997;112:511-522.

-
7. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest* 2005;128:2893-2909.
 8. van Klaveren RJ. Lung cancer screening. *Eur J Cancer* 2011;47 Suppl 3:S147-155.
 9. Wong MCS, Lao XQ, Ho KF, Goggins WB, Tse SLA. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Sci Rep* 2017;7:14300.
 10. Steliga MA, Dresler CM. Epidemiology of lung cancer: smoking, secondhand smoke, and genetics. *Surg Oncol Clin N Am* 2011;20:605-618.
 11. Guimaraes MD, Marchiori E, Hochegger B, Chojniak R, Gross JL. CT-guided biopsy of lung lesions: defining the best needle option for a specific diagnosis. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69:335-340.
 12. Priola AM, Priola SM, Cataldi A, Errico L, Di Franco M, Campisi P, et al. Accuracy of CT-guided transthoracic needle biopsy of lung lesions: factors affecting diagnostic yield. *Radiol Med* 2007;112:1142-1159.

-
13. Shi JM, Cai Z, Huang H, Ye XJ, He JS, Xie WZ, et al. Role of CT-guided percutaneous lung biopsy in diagnosis of pulmonary fungal infection in patients with hematologic diseases. *Int J Hematol* 2009;89:624-627.
 14. Hsu JL, Kuschner WG, Paik J, Bower N, Vazquez Guillamet MC, Kothary N. The diagnostic yield of CT-guided percutaneous lung biopsy in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2012;26:615-621.
 15. Westcott JL. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1988;169:593-601.
 16. Weisbrod GL, Lyons DJ, Tao LC, Chamberlain DW. Percutaneous fine-needle aspiration biopsy of mediastinal lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:525-529.
 17. Zavala DC, Schoell JE. Ultrathin needle aspiration of the lung in infectious and malignant disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:125-131.
 18. Thornbury JR, Burke DP, Naylor B. Transthoracic needle aspiration biopsy: accuracy of cytologic typing of malignant neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:719-724.

-
19. Berquist TH, Bailey PB, Cortese DA, Miller WE. Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion. *Mayo Clin Proc* 1980;55:475-481.
 20. Haaga JR, Alfidi RJ. Precise biopsy localization by computer tomography. *Radiology* 1976;118:603-607.
 21. Larscheid RC, Thorpe PE, Scott WJ. Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy: a comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors. *Chest* 1998;114:704-709.
 22. Layfield LJ, Coogan A, Johnston WW, Patz EF. Transthoracic fine needle aspiration biopsy. Sensitivity in relation to guidance technique and lesion size and location. *Acta Cytol* 1996;40:687-690.
 23. vanSonnenberg E, Casola G, Ho M, Neff CC, Varney RR, Wittich GR, et al. Difficult thoracic lesions: CT-guided biopsy experience in 150 cases. *Radiology* 1988;167:457-461.
 24. Yuan A, Yang PC, Chang DB, Yu CJ, Lee YC, Kuo SH, et al. Ultrasound-guided aspiration biopsy of small peripheral pulmonary nodules. *Chest* 1992;101:926-930.

-
25. Fink I, Gamsu G, Harter LP. CT-guided aspiration biopsy of the thorax. *J Comput Assist Tomogr* 1982;6:958-962.
26. Kazerooni EA, Lim FT, Mikhail A, Martinez FJ. Risk of pneumothorax in CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of the lung. *Radiology* 1996;198:371-375.
27. Khouri NF, Stitik FP, Erozan YS, Gupta PK, Kim WS, Scott WW, Jr., et al. Transthoracic needle aspiration biopsy of benign and malignant lung lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:281-288.
28. Li H, Boiselle PM, Shepard JO, Trotman-Dickenson B, McLoud TC. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:105-109.
29. Stanley JH, Fish GD, Andriole JG, Gobien RP, Betsill WL, Laden SA, et al. Lung lesions: cytologic diagnosis by fine-needle biopsy. *Radiology* 1987;162:389-391.
30. Cox JE, Chiles C, McManus CM, Aquino SL, Choplin RH. Transthoracic needle aspiration biopsy: variables that affect risk of pneumothorax. *Radiology* 1999;212:165-168.

31. Perlmutter LM, Johnston WW, Dunnick NR. Percutaneous transthoracic needle aspiration: a review. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:451-455.
32. Tsukada H, Satou T, Iwashima A, Souma T. Diagnostic accuracy of CT-guided automated needle biopsy of lung nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:239-243.
33. Ghaye B, Dondelinger RF. Imaging guided thoracic interventions. *Eur Respir J* 2001;17:507-528.
34. Manhire A, Charig M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 2003;58:920-936.
35. Staroselsky AN, Schwarz Y, Man A, Marmur S, Greif J. Additional information from percutaneous cutting needle biopsy following fine-needle aspiration in the diagnosis of chest lesions. *Chest* 1998;113:1522-1525.
36. Gupta S, Seaberg K, Wallace MJ, Madoff DC, Morello FA, Jr., Ahrar K, et al. Imaging-guided percutaneous biopsy of mediastinal lesions: different approaches and anatomic considerations. *Radiographics* 2005;25:763-786; discussion 786-768.

-
37. Gupta S, Wallace MJ, Morello FA, Jr., Ahrar K, Hicks ME. CT-guided percutaneous needle biopsy of intrathoracic lesions by using the transsternal approach: experience in 37 patients. *Radiology* 2002;222:57-62.
38. Klein JS, Salomon G, Stewart EA. Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients. *Radiology* 1996;198:715-720.
39. Laurent F, Latrabe V, Vergier B, Montaudon M, Vernejoux JM, Dubrez J. CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20 mm: results with an automated 20-gauge coaxial cutting needle. *Clin Radiol* 2000;55:281-287.
40. Swischuk JL, Castaneda F, Patel JC, Li R, Fraser KW, Brady TM, et al. Percutaneous transthoracic needle biopsy of the lung: review of 612 lesions. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:347-352.
41. Zwischenberger JB, Savage C, Alpard SK, Anderson CM, Marroquin S, Goodacre BW. Mediastinal transthoracic needle and core lymph node biopsy: should it replace mediastinoscopy? *Chest* 2002;121:1165-1170.

-
42. Assaad MW, Pantanowitz L, Otis CN. Diagnostic accuracy of image-guided percutaneous fine needle aspiration biopsy of the mediastinum. *Diagn Cytopathol* 2007;35:705-709.
43. Yeow KM, Tsay PK, Cheung YC, Lui KW, Pan KT, Chou AS. Factors affecting diagnostic accuracy of CT-guided coaxial cutting needle lung biopsy: retrospective analysis of 631 procedures. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:581-588.
44. Yeow KM, See LC, Lui KW, Lin MC, Tsao TC, Ng KF, et al. Risk factors for pneumothorax and bleeding after CT-guided percutaneous coaxial cutting needle biopsy of lung lesions. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:1305-1312.
45. Haramati LB, Austin JH. Complications after CT-guided needle biopsy through aerated versus nonaerated lung. *Radiology* 1991;181:778.
46. Yeow KM, Su IH, Pan KT, Tsay PK, Lui KW, Cheung YC, et al. Risk factors of pneumothorax and bleeding: multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. *Chest* 2004;126:748-754.
47. Zhang HF, Zeng XT, Xing F, Fan N, Liao MY. The diagnostic accuracy of CT-guided percutaneous core needle biopsy and fine needle aspiration in pulmonary lesions: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2016;71:e1-10.


-
48. Gohari A, Haramati LB. Complications of CT scan-guided lung biopsy: lesion size and depth matter. *Chest* 2004;126:666-668.
49. Yang W, Sun W, Li Q, Yao Y, Lv T, Zeng J, et al. Diagnostic Accuracy of CT-Guided Transthoracic Needle Biopsy for Solitary Pulmonary Nodules. *PLoS One* 2015;10:e0131373.
50. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis. *Thorax* 1999;54:884-893.
51. Yamagami T, Nakamura T, Iida S, Kato T, Nishimura T. Management of pneumothorax after percutaneous CT-guided lung biopsy. *Chest* 2002;121:1159-1164.
52. Laurent F, Michel P, Latrabe V, Tunon de Lara M, Marthan R. Pneumothoraces and chest tube placement after CT-guided transthoracic lung biopsy using a coaxial technique: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1049-1053.

-
53. Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G, Razavi MK, Sze DY, Dake MD. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of pulmonary nodules: needle size and pneumothorax rate. *Radiology* 2003;229:475-481.
54. Miglioretti DL, Haneuse SJ, Anderson ML. Statistical approaches for modeling radiologists' interpretive performance. *Acad Radiol* 2009;16:227-238.
55. Khan MF, Straub R, Moghaddam SR, Maataoui A, Gurung J, Wagner TO, et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. *Eur Radiol* 2008;18:1356-1363.
56. Montaudon M, Latrabe V, Pariente A, Corneloup O, Begueret H, Laurent F. Factors influencing accuracy of CT-guided percutaneous biopsies of pulmonary lesions. *Eur Radiol* 2004;14:1234-1240.
57. Chiappetta M, Rosella F, Dall'armi V, Pomes LM, Petracca Ciavarella L, Nachira D, et al. CT-guided fine-needle aspiration biopsy of pulmonary nodules: predictive factors for diagnosis and pneumothorax occurrence. *Radiol Med* 2016;121:635-643.

-
58. Ko JP, Shepard JO, Drucker EA, Aquino SL, Sharma A, Sabloff B, et al. Factors influencing pneumothorax rate at lung biopsy: are dwell time and angle of pleural puncture contributing factors? *Radiology* 2001;218:491-496.
59. Adler OB, Rosenberger A, Peleg H. Fine-needle aspiration biopsy of mediastinal masses: evaluation of 136 experiences. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:893-896.
60. Greif J, Staroselsky AN, Gernjac M, Schwarz Y, Marmur S, Perlsman M, et al. Percutaneous core needle biopsy in the diagnosis of mediastinal tumors. *Lung Cancer* 1999;25:169-173.
61. Linder J, Olsen GA, Johnston WW. Fine-needle aspiration biopsy of the mediastinum. *Am J Med* 1986;81:1005-1008.
62. Weisbrod GL. Percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the mediastinum. *Clin Chest Med* 1987;8:27-41.
63. Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJ, Vliegenthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur Radiol* 2017;27:138-148.

-
64. Hohberger LA, Schroeder DR, Bartholmai BJ, Yang P, Wendt CH, Bitterman PB, et al. Correlation of regional emphysema and lung cancer: a lung tissue research consortium-based study. *J Thorac Oncol* 2014;9:639-645.
65. Boskovic T, Stanic J, Pena-Karan S, Zarogoulidis P, Drevelegas K, Katsikogiannis N, et al. Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung lesions under CT guidance. *J Thorac Dis* 2014;6 Suppl 1:S99-S107.
66. Nakamura M, Yoshizako T, Koyama S, Kitagaki H. Risk factors influencing chest tube placement among patients with pneumothorax because of CT-guided needle biopsy of the lung. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:474-478.
67. Chami HA, Faraj W, Yehia ZA, Badour SA, Sawan P, Rebeiz K, et al. Predictors of pneumothorax after CT-guided transthoracic needle lung biopsy: the role of quantitative CT. *Clin Radiol* 2015;70:1382-1387.
68. Lendeckel D, Kromrey ML, Ittermann T, Schafer S, Mensel B, Kuhn JP. Pulmonary emphysema is a predictor of pneumothorax after CT-guided transthoracic pulmonary biopsies of pulmonary nodules. *PLoS One* 2017;12:e0178078.

-
69. Beslic S, Zukic F, Milisic S. Percutaneous transthoracic CT guided biopsies of lung lesions; fine needle aspiration biopsy versus core biopsy. *Radiol Oncol* 2012;46:19-22.
70. Lagstein A. Pulmonary Apical Cap-What's Old Is New Again. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:1258-1262.
71. Gadkowski LB, Stout JE. Cavitory pulmonary disease. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:305-333, table of contents.
72. Rizzo S, Preda L, Raimondi S, Meroni S, Belmonte M, Monfardini L, et al. Risk factors for complications of CT-guided lung biopsies. *Radiol Med* 2011;116:548-563.
73. Aktas AR, Gozlek E, Yazkan R, Yilmaz O, Kayan M, Demirtas H, et al. Transthoracic biopsy of lung masses: Non technical factors affecting complication occurrence. *Thorac Cancer* 2015;6:151-158.
74. Topal U, Ediz B. Transthoracic needle biopsy: factors effecting risk of pneumothorax. *Eur J Radiol* 2003;48:263-267.

ANEXO A. Aprovação do Comitê de Ética para a realização do estudo

FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94

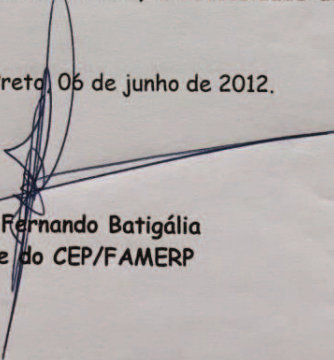
Parecer n.º 35002

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa CAAE n.º 02657112.3.0000.5415, sob a responsabilidade de Daniel Nicoletti César, com o título "Estudo da eficácia diagnóstica das biópsias percutâneas guiadas por tomografia computadorizada em processos patológicos do tórax" está de acordo com a resolução do CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor (a) pesquisador (a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, com certeza para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 06 de junho de 2012.


Prof. Dr. Fernando Batigália
Presidente do CEP/FAMERP

Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 - CEP 15090-000 - São José do Rio Preto - SP - Brasil
Tel. (17) 3201-5700 - Fax (17) 3229-1777 - www.famerp.br