

HOSPITAL DR. CARLOS ALBERTO STUDART GOMES
RESIDÊNCIA EM CIRURGIA TORÁCICA

MOISÉS EDERLANIO TAVARES DE ARAÚJO

**AVALIAÇÃO DA CITOLOGIA E BIÓPSIA PLEURAL NOS DERRAMES
SUGESTIVOS DE NEOPLASIA NO HOSPITAL DE MESSEJANA**

FORTALEZA, CE

2017

MOISÉS EDERLANIO TAVARES DE ARAÚJO

**AVALIAÇÃO DA CITOLOGIA E BIÓPSIA PLEURAL NOS DERRAMES
SUGESTIVOS DE NEOPLASIA NO HOSPITAL DE MESSEJANA**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes como requisito parcial para a Conclusão do Curso de Pós-Graduação (Lato Sensu) em Residência Médica em Cirurgia Torácica.

Orientador:

Leonardo Cesar Silva Oliveira

FORTALEZA, CE

2017

MOISÉS EDERLÂNIO TAVARES DE ARAÚJO

**AVALIAÇÃO DA CITOLOGIA E BIÓPSIA PLEURAL NOS DERRAMES
SUGESTIVOS DE NEOPLASIA NO HOSPITAL DE MESSEJANA**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes como requisito parcial para a Conclusão do Curso de Pós-Graduação (Lato Sensu) em Residência Médica em Cirurgia Torácica.

APROVADO EM ___/___/___

ORIENTADOR

Leonardo Cesar Silva Oliveira
Cirurgião Torácico

BANCA EXAMINADORA

Dr. Antero Gomes Neto
Cirurgião Torácico

Francisco Martins Neto
Cirurgião Torácico

Fortaleza- Ce

2017

À Rosa Edileia (*in memoriam*) saudades de
você minha querida irmã.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pelo dom da vida, minha saúde e bem estar tão necessários para desenvolver esse trabalho. Obrigado, Senhor, por me dar forças para acordar, levantar e batalhar todos os dias.

Aos meus pais, Luis Jose de Araújo e Maria Lucia Tavares de Araújo, agradeço pelo carinho, amor, afeto, dedicação e atenção a mim dedicados, sempre. Sou grato por todo apoio, estímulo e ajuda para que eu pudesse realizar um sonho que tenho desde criança. Noites em claro, finais de semana ausentes, feriados trabalhando, foram muitas as renúncias que vocês fizeram para que eu pudesse chegar aqui. Cada gota de suor derramada, com um único objetivo: passar para mim, seu filho, a única herança que ninguém poderá roubar: o Conhecimento.

A minha avó, Tereza Tavares, obrigado pelo carinho, preocupação e pelas boas risadas ao seu lado. Nestes dois anos de cirurgia torácica como era gostoso ir de quinze em quinze dias para dar estas boas risadas ao seu lado.

À Yolanda Santos, minha noiva, por todo amor, carinho, dedicação, companheirismo e por estar sempre ao meu lado em todos os momentos me motivando sempre a ir mais longe. Vencemos juntos mais este obstáculo e sei que iremos longe amor.

Ao meu irmão César Tavares Araújo, agradeço pelo carinho, atenção e tempo dedicados a mim, e por sempre fazer parte dos momentos felizes da minha vida. Passamos muito tempo longe meu irmão (foram 10 anos), mas agora estamos voltando para o nosso querido Juazeiro do Norte e agora aproveitarei meu querido irmão.

Ao Dr. Leonardo (meu orientador), pela orientação, és um mestre, abençoado com o dom da paciência, muito requerido na realização deste trabalho. Obrigado por tudo professor, aqui na residência aprendi o que usarei para o resto da minha vida.

Ao Dr Antero Gomes Neto por toda paciência e pelos ensinamentos vindos de uma vida de experiência. Tenho certeza que lembrarei de suas palavras.

Ao Dr Neto e Dr Rafael Siqueira por seu companheirismos e paciência nos momentos cirúrgicos. A forma singular e carismática como Dr Neto ensina levamos a ter mais confiança em nossas mãos.

Aos amigos residentes que fiz durante esses dois anos de residência (Moreira, Rodolfo, Gustavo, Carlos e Alan) que nunca me deixaram desamparado quando eu quis vacilar.

“O sábio nunca diz tudo o que pensa, mas
pensa sempre tudo o que diz”.

Aristóteles

RESUMO

Derrame pleural ocorre quando há acúmulo anormal de líquido no espaço pleural secundário, principalmente, a um desequilíbrio entre produção e reabsorção do mesmo.

Pacientes oncológicos, frequentemente cursam com derrame pleural, impondo a necessidade da toracocentese diagnóstica e elucidação etiológica através da análise citológica do líquido coletado e/ou realização de biópsia pleural para manejo clínicos ou cirúrgico diferente.

A abordagem diagnóstica é fundamental, principalmente por implicações prognósticas com impacto na qualidade de vida do paciente, bem como o tipo e o estadió do câncer subjacente e sua correta relação com o derrame pleural.

Foram incluídos 527 laudos do serviço de patologia de 389 pacientes de um hospital terciário referência no tratamento de patologia pleural e pulmonar emitidos no período de janeiro de 2015 a julho de 2016. A amostra incluía pacientes com derrame pleural sugestivo de malignidade submetidos à toracocentese associada a biópsia por agulha ou biópsia cirúrgica. Foram excluídos laudos incompletos ou que não realizaram os procedimentos selecionados sob a suspeita de derrame pleural neoplásico.

A idade média dos pacientes foi de 61,5% sendo mais da metade do sexo feminino (54,5%).

A sensibilidade e especificidade da citologia do líquido pleural foi de 40% e 84% e da biópsia por agulha de 29% e 87%, respectivamente, quando comparada à biópsia cirúrgica.

Palavras-chave: Derrame Pleural/diagnóstico; Derrame pleural, maligno; Biópsia por Agulha; Pleura/citologia

ABSTRACT

Pleural effusion occurs when there is an abnormal accumulation of fluid in the secondary pleural space, mainly, to an imbalance between production and resorption of the same.

Cancer patients often present with pleural effusion, imposing the need for diagnostic thoracentesis and etiological elucidation through cytological analysis of the fluid collected and / or performing pleural biopsy for different clinical or surgical management.

The diagnostic approach is fundamental, mainly due to prognostic implications with impact on patient's quality of life, as well as the type and stage of the underlying cancer and its correct relation with the pleural effusion.

We included 527 reports of the pathology service of 389 patients from a tertiary reference hospital in the treatment of pleural and pulmonary pathology emitted from January 2015 to July 2016. The sample included patients with pleural effusion suggestive of malignancy submitted to thoracentesis associated with needle biopsy or surgical biopsy. Incomplete reports were excluded or the selected procedures were not performed under suspicion of neoplastic pleural effusion.

The mean age of the patients was 61.5%, being more than half the female (54.5%). The sensitivity and specificity of pleural fluid cytology were 40% and 84% and needle biopsy of 29% and 87%, respectively, when compared to surgical biopsy.

Key words: Pleural Effusion, Malignant; Cytology; Pleural Effusion, diagnosis; Biopsy, Needle

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	18
Figura 2	20
Figura 3	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	28
Tabela 2	29
Tabela 3	29
Tabela 4	29
Tabela 5	29
Tabela 6	29
Tabela 7	29
Tabela 8	30
Tabela 9	31
Tabela 10	32
Tabela 11	32
Tabela 12	33
Tabela 13	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	31
Gráfico 2	31
Gráfico 3	32

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	5
RESUMO	8
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE GRÁFICOS.....	12
1. OBJETIVOS.....	15
1.1 OBJETIVO GERAL	15
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
2.1 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1.1 ESTRUTURA PLEURAL.....	17
2.1.2 EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA DOS DERRAMES PLEURAIIS	18
2.1.3 TORACOCENTESE	19
2.1.4 BIÓPSIA PLEURAL.....	21
2.1.5 CITOLOGIA.....	22
2.1.6 RECOMENDAÇÕES PARA COLETA DO LÍQUIDO E BIÓPSIA PLEURAL	Erro! Indicador não definido.
2.1.7 BIOQUÍMICA	23
2.1.8 DERRAME PLEURAL NEOPLÁSICO.....	24
2.2 METODOLOGIA.....	25
2.2.1 TIPO DE ESTUDO	27
2.2.2 CAMPO DA PESQUISA	27
2.2.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	27
2.2.4 COLETA DE DADOS.....	27
2.2.6 ASPETOS ÉTICOS E LEGAIS	Erro! Indicador não definido.

3. RESULTADOS	28
4. DISCUSSÃO	32
5. CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS	35

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a especificidade da citologia e da biópsia pleural para o diagnóstico de derrame pleural neoplásico considerando padrão ouro o histopatológico de biópsia cirúrgica, bem como evidenciar os fatores que influenciam o diagnóstico no nosso serviço e compará-los com a literatura.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar perfil estatístico do Hospital de Messejana no tocante aos métodos diagnósticos de derrame pleural neoplásico;
- Comparar sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivos e negativos de citologia e biópsia por agulha no diagnóstico de derrame pleural neoplásico encontrados no Hospital de Messejana com o relatado na literatura.

2. INTRODUÇÃO

O derrame pleural é definido como acúmulo anormal de líquido no espaço pleural, significando que a produção supera a absorção do líquido. Geralmente o derrame pleural é sequela de uma doença, geralmente pulmonar, pleural ou ainda como resposta a alterações orgânicas externas ao trato respiratório, por exemplo, insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica, cirrose ou pancreatite. Algumas doenças sistêmicas podem se manifestar com derrame pleural, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome das unhas amarelas e doenças malignas (CATANEO, 2011).

A descoberta de células neoplásicas no líquido pleural ou na biópsia parietal significa disseminação da doença primária com redução da expectativa de vida dos pacientes com câncer. O tempo médio de vida após o diagnóstico de derrame pleural metastático varia de 3 a 12 meses, dependendo do estadió e do tipo de tumor primário (TEIXEIRA, 2006).

Pacientes oncológicos frequentemente apresentam complicações diretas ou indiretas resultantes de doenças neoplásicas, estando o derrame pleural presente em uma variedade de pacientes com diagnóstico de câncer. Nesse grupo de pacientes há um frequente questionamento por oncologistas e pneumologistas quanto à etiologia do derrame pleural (QUINT, 2009).

A diferenciação entre derrame pleural neoplásico e os derrames pleurais paramalignos é importante porque a estratégia terapêutica é diferente, assim como o prognóstico, sendo o derrame pleural paramaligno não resultante diretamente do envolvimento pleural (HOOPER, 2010).

Assim a abordagem diagnóstica é fundamental, principalmente por implicações prognósticas e impacto na qualidade de vida do paciente, bem como o tipo e o estadió do câncer subjacente e sua correta relação com o derrame pleural (GURUNG, 2009).

Uma vez que o paciente apresenta derrame pleural de provável etiologia neoplásica, há indicação de toracocentese diagnóstica para exclusão do derrame pleural maligno, através da análise citológica do líquido e realização de biópsia pleural, sendo esses métodos simples e de baixo custo financeiro (HEFFNER, 2006).

2.1 REVISÃO DA LITERATURA

2.1.1 ESTRUTURA PLEURAL

Pleura é definida como sendo uma membrana serosa cuja função é permitir os movimentos respiratórios de inspiração e expiração, constituída por dois folhetos, denominados, pleura visceral e pleura parietal revestindo os pulmões, o mediastino e a face interna da parede torácica. A pleura visceral é o folheto que está intimamente aderido e recobrendo o pulmão e a pleura parietal reveste a face interna da parede torácica (BROADDUS, 2016). Entre esses dois folhetos há um espaço virtual, espaço pleural, preenchido por 0,1 a 0,2 ml/Kg de peso de um líquido límpido e incolor com função lubrificante, permitindo o deslizamento entre as pleuras (SILVA, 1998). O líquido pleural contém cerca de 1,5 g/dl de proteínas e 1500 células/mm³ com predomínio de monócitos, pequeno número de linfócitos, macrófagos e células mesoteliais, raros polimorfonucleares e ausência de hemácias (GENOFRE et al., 2006).

Cada membrana é constituída por uma única camada de células mesoteliais firmemente aderidas e apoiadas sobre uma membrana basal e uma frouxa camada de tecido conjuntivo. As membranas pleurais diferem em um aspecto importante: somente a pleura parietal tem estômatos linfáticos medindo 2 a 6 micrômetros de diâmetro, que se abrem diretamente para o espaço pleural (HEFFNER, 2016). Estas medições foram obtidas no estado de repouso; os diâmetros provavelmente aumentam com a expansão do tórax durante a ventilação. Cada estoma é forma uma abertura na camada de células de mesotélio de modo contínuo, em que as células mesoteliais se unem com as células endoteliais dos vasos linfáticos (Figura 1) (BROADDUS, 2016).

A dinâmica do líquido pleural depende das pressões hidrostáticas e coloidosmóticas atuantes tanto no espaço quanto nos capilares pleurais. A produção de líquido pleural é proveniente da pleura parietal, portanto, a pleura visceral pouco contribui para a formação do líquido (GENOFRE et al., 2006). A remoção do líquido ocorre pelos estômatos na pleura parietal onde estão diretamente ligados aos vasos linfáticos. O fluxo normal de líquido para o espaço pleural é em torno de 0,01ml/kg/h e os estômatos podem remover até aproximadamente 0,2ml/kg/h levando a uma capacidade de absorção de até 20 vezes maior que sua produção normal (CATANEO, 2011).

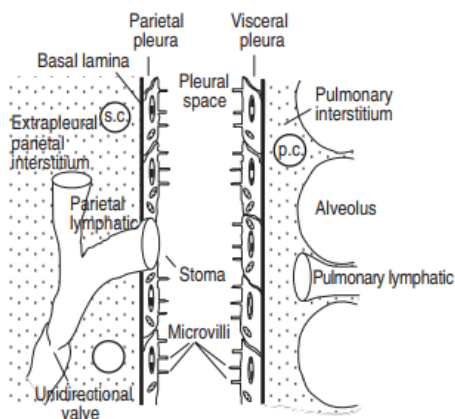


Figura 1 - Representação esquemática do compartimento pleural e suas relações com as estruturas responsáveis pela formação e reabsorção do líquido pleural. SC=capilar sistêmico; PC=capilar pulmonar, MISEROCCHI, 1997

A pleura parietal é irrigada pelas artérias intercostais, mamárias internas, pericardiofrênicas e frênicas superiores, já a pleura visceral tem sua irrigação proveniente das artérias pulmonares e ramos das artérias brônquicas. A inervação pleural visceral é proveniente do plexo autônomo simpático enquanto a pleura parietal recebe terminações nervosas sensitivas dos nervos intercostais e ramos do plexo braquial (SALES; ONISHI, 2016; LEE, 2016).

O derrame pleural ocorre quando há desequilíbrio entre produção e reabsorção do líquido pleural, culminando em seu acúmulo anormal, ou ainda associação de ambos os mecanismos. Há outros fatores que influenciam o acúmulo do líquido pleural, por exemplo, aumento da quantidade de líquido no interstício pulmonar, aumento da pressão hidrostática nos vasos pleurais ou da permeabilidade dos capilares pleurais. Entretanto, a obstrução dos vasos linfáticos pleurais e a elevação da pressão vascular sistêmica aumentam a resistência dos capilares pleurais, levando a uma redução na absorção do líquido produzido (BROADDUS, 2004; SILVA, 1998; GENOFRE et al., 2006).

2.1.2 EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA DOS DERRAMES PLEURAI

O derrame pleural é causa frequente de procura por atendimento médico. Estatísticas norte-americanas expressam números de 800.000 a 1.000.000 casos novos/ano e destes, 200.000 casos estão relacionados à doença maligna (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2000). Nos Estados Unidos a insuficiência cardíaca é a principal causa de derrame pleural com incidência de 500.000 casos/ano seguido pelas infecções respiratórias e pelas neoplasias malignas, com 300.000 e 200.000 casos-ano, respectivamente (LIGHT, 2001). No Brasil a

etiologia tuberculosa supera a neoplásica, sendo que 10 a 20% dos derrames não tem o fator causal identificado, sendo considerados, portanto, como derrames de causas indeterminadas (CATANEO, 2011).

O diagnóstico etiológico dos derrames pleurais é um problema freqüente na prática clínica, pois derivam de doenças benignas e malignas e a diferenciação entre elas é de fundamental importância, em virtude de significativa diferença no tratamento e prognóstico (LIGHT, 2001).

Derrame pleural exsudativo tem por principal etiologia as doenças malignas, principalmente os carcinomas pulmonares e mamários, bem como os linfomas e mais de 90% desses derrames são devidos a doenças metastáticas (GENOFRE et al., 2006). Menos frequentemente, há os carcinomas do trato digestivo e ovarianos. Os tumores primários ou metastáticos podem acometer a pleura visceral, alterando o fluxo normal de reabsorção do líquido pleural ou aumentando a permeabilidade capilar e conseqüente aumentando a produção de fluido (LIANG, 2008). Qualquer bloqueio do sistema linfático entre a pleura parietal e os gânglios mediastínicos resulta também no acúmulo de líquido no espaço pleural (HEFFNER, 2016).

A toracoscopia, embora pouco acessível, não sendo realizada em todas as instituições hospitalares, estabelece o diagnóstico etiológico em aproximadamente 95% dos casos dos derrames pleurais, em contraste há a citologia do líquido detectando células malignas em apenas 60% dos casos neoplásicos, a biópsia pleural “às cegas” adicionando também pouca informação diagnóstica à técnica anterior (PORCEL et al., 2001).

2.1.3 TORACOCENTESE

À suspeita clinicorradiológica de um derrame pleural exsudativo é mandatória a punção do espaço pleural, a fim de coletar amostra do líquido para realizar estudo citológico e bioquímico, permitindo assim confirmar a provável etiologia do derrame (SAHN, 1982; COMAR et al., 2008).

A abordagem sistemática através da análise do líquido pleural associado à apresentação clínica permite o diagnóstico etiológico em cerca de 75% dos doentes na

primeira avaliação clínica. A coleta do líquido pode ser realizada por meio da toracocentese, procedimento simples e quando guiado por exames de imagem otimizam a localização do líquido com sucesso para devido estudo dos aspectos bioquímicos e citológicos (HEFFNER, 2016; SILVA, 1998).

A maioria dos pacientes com derrame pleural devem ser submetidos à toracocentese diagnóstica para determinar a natureza do derrame (exsudato ou transudato) e para identificar potenciais etiologias (SALES e ONISHI, 2006). Há dois casos em que esse procedimento diagnóstico normalmente não é necessário: quando o derrame pleural é pequeno e o diagnóstico clínico é seguro ou quando é clinicamente evidente insuficiência cardíaca (IC) sem características atípicas que, se presentes, devem levar em consideração a toracocentese diagnóstica, mesmo em um paciente com IC (HEFFNER, 2016). O procedimento deve ser realizado se a informação obtida a partir da análise do líquido pleural for suficientemente importante para o diagnóstico e/ou determinar a terapia, compensando os riscos do procedimento (SALES; ONISHI, 2006; HEFFNER, 2016).

O material necessário para realizar punção pleural são: uma seringa de 10 e de 50 ml, agulhas 30 x 7 mm e 40 x 12 mm, xilocaína 0,5%, campos e luvas estéreis. De preferência fazemos com o paciente sentado com tórax ereto e traçamos o ponto de intersecção da linha axilar posterior, com uma linha que circunde o hemitórax, na altura do apêndice xifóide, como representado na Figura 2. Este ponto geralmente é o sétimo espaço intercostal e nele, serão introduzidos 5 a 8 ml de xilocaína 0,5% utilizando-se agulha 30 x 7mm, em seringa de dez (10) mililitros fazendo o bloqueio intercostal. (SILVA, 1998; PERFEITO, 1997; HEFFNER, 2016).

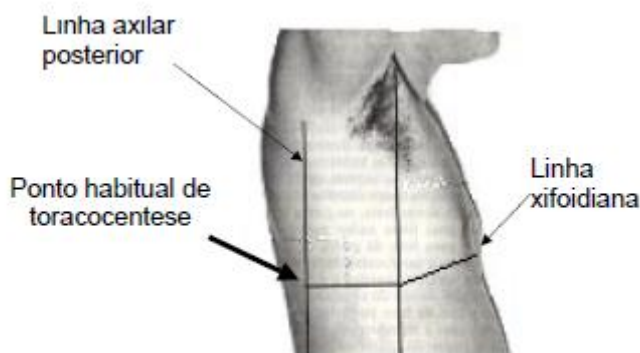


Figura 2 - Representação do local geralmente escolhido para toracocentese para derrame pleural livre, Silva 1998

Para a anestesia local e prevenir acidentes com o feixe vasculonervoso, devemos realizar a punção na borda superior da costela. Após o bloqueio local pode realizar a punção pleural com agulha mais calibrosa, se necessário, em seringa maior (20 ou 50 ml) e colhidos 50 ml de líquido para exames. Dependendo do volume do derrame pleural, podemos fazer a toracocentese de alívio neste mesmo momento (PERFEITO, 1997; HEFFNER, 2016).

2.1.4 BIÓPSIA PLEURAL

A biópsia pleural tem por finalidade obter fragmentos de pleura parietal, indicada tradicionalmente para o diagnóstico diferencial de derrame pleural exsudativo. Realizada rotineiramente em nossa prática para diferenciar derrame pleural de etiologia tuberculosa e neoplásica (SALES, 2006).

Com os avanços tecnológicos em métodos diagnósticos, a indicação de biópsia pleural, na primeira abordagem na síndrome do derrame pleural, está cada vez mais restrita, devido a prevalência do derrame pleural tuberculoso (BAUMANN, 2006).

A biópsia realizada às cegas tem bom rendimento na tuberculose, fazendo diagnóstico em mais de 75% dos casos e se combinada com a citologia e a cultura pode alcançar 90% sensibilidade. Já quando se diz respeito à neoplasia, o melhor exame é a citologia, cuja capacidade diagnóstica varia de 57% a 72%, ficando a biópsia com 43% a 65% de chance de positividade. A combinação dos dois métodos leva a uma eficácia de 65% a 90% (LODDENKEMPER, 1998).

A biópsia realizada através da videotoracoscopia tem a capacidade de diagnóstico aumentada por ser realizada sobre visão direta sendo positiva em mais de 90% dos casos. Apesar disto não se recomenda sua realização antes da agulha (CHAKRABARTI, 2006).

As mesmas considerações citadas para a toracocentese devem ser realizadas para o procedimento da biópsia pleural por agulha. Utilizando técnicas antissépticas e de analgesia com o bloqueio de nervo intercostal. Após o bloqueio faz-se uma incisão na pele com a lâmina bisturi, preferencialmente nº 11, através da qual se introduzirá a agulha. Com relação as agulhas utilizadas para o procedimento temos a de Abrams e a de Cope. Segundo a literatura não há diferenças entre as agulhas com relação a desempenho na biópsia pleural,

sendo usado preferivelmente a agulha de Cope no serviço de cirurgia torácica (MORRONE, 1987).

O distúrbio de coagulação representa a principal contra indicação para a realização da biópsia pleural. Paciente em uso de anticoagulantes ou com tempo de sangramento alterado devido ao rico de hemotórax. Os casos nos quais a contagem de plaquetas é inferior a 50.000/mm³, esta recomendado sua correção antes da biópsia pleural. A presença de empiema pleural é classificada como contra indicação relativa pelo risco de desenvolvimento de abscesso subcutâneo, outra contra- indicação é a presença de lesões de pele no local da punção por exemplo queimaduras por radioterapia, herpes zoster e piodermite (CHALHOUB, 1999), sendo o pneumotórax a complicação mais frequente do procedimento, cuja incidência é de 3% a 19% (COLT et al.,1999).

2.1.5 CITOLOGIA

A citologia do líquido pleural é a forma mais simples para o diagnóstico do derrame pleural neoplásico podendo ser diagnosticada em 60 a 90% das efusões pleurais malignas. Esta variabilidade no diagnóstico do derrame pleural neoplásico é atribuído ao número de amostra coletadas, local da punção, a experiência do patologista, a extensão da doença pleural e o tipo de tumor. A citologia pleural é de suma importância para diferenciar o derrame pleural maligno de um derrame paramaligno, onde este derrame é devido apenas a processo de atelectasia não tendo portanto, envolvimento pleural tumoral (ANTUNES; NEVILLE, 2000).

Os derrames pleurais malignos são, em geral, exsudatos hemorrágicos. A contagem de leucócitos é variável, com nítida predominância de linfócitos. Quando as células neoplásicas descamam para o interior da cavidade pleural geralmente se apresentam como células grandes, vacuolizadas, com núcleos excêntricos, não apresentando dificuldade para o diagnóstico citológico. A maior dificuldade no diagnóstico citológico das neoplasias é a diferenciação entre as células neoplásicas e as células mesoteliais reativas e menos frequentemente, células de neoplasias bem diferenciadas e macrófagos (DAVID J FELLER-KOPMAN, 2016).

2.1.6 RECOMENDAÇÕES PARA COLETA DO LÍQUIDO E BIÓPSIA PLEURAL

Durante a realização da toracocentese a seringa deve ser levemente heparinizada. O volume ideal para análise laboratorial completa é mais ou menos 50 a 60 ml, distribuídos em tubos de 10 ml de acordo com as análises a serem realizadas (HUGGINS; CHOPRA, 2016). Recomenda-se o encaminhamento imediato do material para análise, caso não possa ser enviado imediatamente é orientado manter em geladeira comum (4 a 8°C). Devemos ressaltar que a maioria das características bioquímicas pleurais se mantém estável em geladeira por até 96 horas com exceção a glicose e DHL, visto que esta última é uma enzima termolábil, com decaimento se mantida refrigerada (ANTONANGELO, 2013; HEFFNER, 2016).

Biópsias pleurais realizadas por agulhas, requerem um número mínimo de fragmentos para o estudo histopatológico que pode ser variável porém, requerem idealmente três fragmentos com tamanho médio de 3x10mm. Para cultura, os fragmentos deverão ser acondicionados em frascos apropriados fornecidos pelo laboratório de microbiologia e contendo solução específica para cultura (CAPELOZZI, 2013; JIMENEZ, 2002).

2.1.7 BIOQUÍMICA

Segundo Light (2001), utilizam-se as dosagens das proteínas totais e da desidrogenase láctica principalmente para classificar os derrames em exsudatos ou transudatos.

O pH normal do líquido pleural é alcalino, em relação ao do sangue arterial, flutuando entre 7,40 e 7,60. A coleta de líquido pleural, para determinação do pH, deve seguir os mesmos critérios utilizados para medir o pH do sangue arterial, evitando-se, principalmente, a perda de CO₂ e a demora na análise do material; a medida feita no líquido da primeira punção é a mais significativa (SAHN, 1988). O pH do líquido pleural, adicionado a outras informações bioquímicas, auxilia a reforçar uma hipótese de causa do derrame. Por exemplo, no empiema pleural, o pH costuma estar abaixo de 7,20, associado a uma dosagem de glicose inferior a 30 mg/dl. Na tuberculose pleural, nas neoplasias e na artrite reumatóide, ele também fornece informações valiosas. Os exsudatos pleurais, muito freqüentemente, aparecem dentro de um quadro clínico que exige estudo das características do líquido a fim de elucidar sua etiologia e instituir o tratamento adequado. O pH do líquido pleural também é útil no diagnóstico de uma etiologia maligna e inclusivamente na predição da sobrevivência (TEIXEIRA, 2006). Segundo Sahn demonstra que doentes com líquidos com pH < 7,3 estão

associados a maior extensão do envolvimento pleural e a um sucesso diminuído na pleurodese química.

A linfocitose, no líquido pleural, é caracterizada pela presença de pelo menos 65% de linfócitos. Linfocitose de 85% ou mais costuma estar presente na tuberculose pleural, nos linfomas e, ocasionalmente, nas neoplasias brônquicas. Sendo que um aumento predominante de neutrófilos ocorre geralmente quando a etiologia é infecciosa ou inflamatória, como nos derrames parapneumônicos, nos empiemas pleurais, nas primeiras duas semanas de evolução da tuberculose pleural e numa fase inicial do derrame por artrite reumatoide (HEFFNER, 2015). O líquido pleural torna-se um sítio de células malignas, quando existe neoplasia pleural primária ou metastática, podendo o diagnóstico etiológico ser feito através da pesquisa de células neoplásicas no derrame. O líquido é coado e centrifugado e o sedimento é utilizado na preparação de lâminas que são coradas por Papanicolau (LIANG, 2008).

2.1.8 DERRAME PLEURAL NEOPLÁSICO

Os derrames pleurais neoplásicos (DPN) são secundários basicamente a dois mecanismos, o aumento da permeabilidade e a diminuição da reabsorção do líquido. Pacientes que, após drenagem pleural recoletam líquido rapidamente possuem permeabilidade aumentada. Nesses casos, o tumor tem, presumivelmente, infiltrados capilares pleurais extensos, levando ao aumento da filtração, ou seja, a produção de citocinas, tais como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), aumentando a permeabilidade capilar (ANTUNES; NEVILLE, 2000). Além disto, podem haver outros mecanismos, tais como: obstrução do sistema venoso, obstrução brônquica com atelectasia, pneumonia pós-obstrutiva associado a derrame parapneumônico ou hipoproteinemia severa. Estes quatro últimos fatores justificam a baixa sensibilidade diagnóstica na biópsia pleural, mesmo quando ocorre infiltração direta do tumor, sendo esta por vez uma infiltração local, uma vez que a diminuição da pressão osmótica do plasma ou diminuição da pressão pleural poderia contribuir para aumento da permeabilidade (STARK, 2016).

Por outro lado, a malignidade pode levar à formação de derrame pela infiltração dos vasos linfáticos de drenagem ou gânglios linfáticos, diminuindo desse modo a taxa de saída. Em alguns casos com envolvimento linfático, a diminuição da taxa de drenagem parece ser um mecanismo importante da formação de derrame porque os derrames podem se resolver após a irradiação mediastinal de linfonodos envolvidos (BROADDUS, 2016). Em certos

derrames pleurais malignos, o envolvimento extrapleural de vasos linfáticos de drenagem pode ser o único mecanismo de formação de derrame. Tal fato pode explicar a existência de derrames transudativos que tem sido descritos em cerca de 10 por cento dos pacientes com derrames malignos (SILVA, 1998). Sendo determinado principalmente por metástases pleurais e, menos freqüentemente, por neoplasia primária da pleura. A principal fonte de metástases pleurais são as neoplasias brônquicas. Outras fontes importantes são: mamas, ovários, trato digestório, pâncreas, doenças hematológicas e rins (HEFFNER, 2016).

2.2 METODOLOGIA

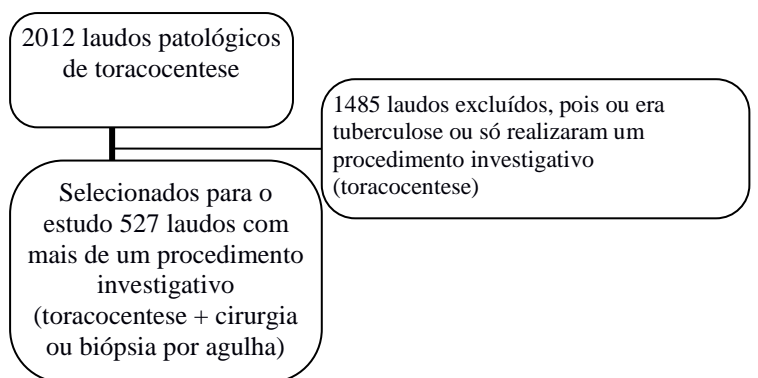


Figura 3 – Delineamento do estudo

O estudo de caráter observacional, transversal, retrospectivo e analítico foi realizado no hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, em Fortaleza, no período de janeiro de 2015 a julho de 2016. Foram analisados 527 laudos de patologia de 389 pacientes de ambos os sexos. Os dados de cada paciente foram colocados em programa Microsoft Access versão 2013.

A escolha da amostra foi dividida em duas etapas, da primeira etapa, participaram 2012 laudos de patologia provenientes de toracocentese e a seguir foram submetidas à segunda etapa que consistiu em verificar a realização de um segundo procedimento (pleuroscopia ou biópsia pleural com agulha de Cope) e o diagnóstico não era tuberculose, foram então inclusos 389 pacientes submetidos à intervenção por coleta de líquido pleural para estudo citológico, tendo sido realizados também biópsia cirúrgica e/ou biópsia por agulha, totalizando 527 laudos de patologia(Figura 3). Para citologia ser considerada positiva, ela deveria apresentar laudo do patologista com descrição de achados compatíveis com malignidade. Para biópsia por agulha, o médico patologista deveria descrever alguma

alteração significativa sugestiva de malignidade e para resultado cirúrgico deveria ser encontrado resultado neoplásico. Coleta de citologia e realização de procedimento cirúrgico e/ou biópsia por agulha consistiu, então, no critério de inclusão. Dos 389 pacientes elegíveis tivemos 459 resultados de biópsia por agulha e 119 resultados de biópsia cirurgia.

O objetivo principal foi a determinação de malignidade, avaliando-se a acurácia dos achados sugestivos de neoplasia pela citologia e pela biópsia por agulha, quando comparados com o padrão-ouro, biópsia cirúrgica (anatomopatológico). Foram, depois, analisados os casos de citologias positivas, com biópsias cirúrgicas positivas e negativas para câncer e também comparados os achados da biópsia por agulha com resultados de biópsias cirúrgicas.

Foram avaliados os parâmetros: idade, gênero. Na citologia: volume de líquido coletado, presença e quantidade de células no líquido pleural (linfócitos, macrófagos, células mesotelias, células neoplásicas); Na cirurgia: tamanho dos fragmentos e diagnóstico anatomopatológico; na biópsia por agulha: Número de fragmentos e tamanho dos fragmentos.

O material coletado durante o procedimento foi analisado pela equipe de patologia do laboratório vinculado ao hospital. Os resultados dos exames histopatológicos foram classificados em positivos ou negativos para malignidade.

Após a coleta, os dados obtidos foram duplamente digitados e comparados/validados entre si pelo programa Microsoft Access versão 2010 e então analisados pelo IBM *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23. Em todas as análises foi considerado nível de significância de 5%. Os dados foram inseridos no programa, em seguida, testou-se a normalidade dos dados, a qual foi verificada e, após, gerou-se uma tabela de análises descritivas para sumarização dos resultados, tabela de análise de variância e tabela com os resultados do Teste de Tukey, permitindo identificar qual(is) variáveis influenciam o diagnóstico final. O Excel foi usado para avaliar a sensibilidade, a especificidade, a acurácia e os valores preditivos positivo e negativo dos histopatológicos de citologia e biópsia por agulha.

2.2.1 TIPO DE ESTUDO

A pesquisa é do tipo documental, transversal, quantitativa, descritiva, retrospectivo e analítico, na qual foram analisados os laudos de citologia e biópsia pleural. De acordo com

Gil (2008), a pesquisa documental guarda estreitas semelhanças com a pesquisa bibliográfica, mas diferem desta por utilizar materiais que ainda não receberam tratamento analítico.

2.2.2 CAMPO DA PESQUISA

O estudo foi realizado em um hospital público referência em atendimento cardíaco-pulmonar, inserido na rede estadual de saúde de uma capital de grande porte, cuja missão é prestar assistência de qualidade a pacientes portadores de patologias cardiovasculares, torácicas e pulmonares de alta complexidade, em situações de urgência/emergência ou sofrimento intenso e oferecer campo de prática em atividades de ensino e pesquisa.

2.2.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram incluídos no estudo, laudos de patologia emitidos pelo HOSPITAL DE MESSEJANA no período de janeiro de 2015 a julho de 2016 de pacientes com suspeita de derrame pleural neoplásico que realizaram toracocentese associada a biópsia por agulha ou biópsia cirúrgica, e foram excluídos laudos incompletos ou que não realizaram os procedimentos selecionados sob a suspeita de derrame pleural neoplásico.

2.2.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada durante os meses de junho a dezembro de 2016 utilizando o banco de laudos do setor da patologia, sendo inclusas as características referentes à citologia e biópsia pleurais cirúrgicas e por agulha.

2.2.6 ASPETOS ÉTICOS E LEGAIS

O estudo respeitará as diretrizes e critérios estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), mesmo sendo documental, os preceitos éticos estabelecidos no que se refere à zelar pela legitimidade das informações, privacidade e sigilo das informações, quando necessárias, tornando os resultados desta pesquisa públicos, serão considerados em todo o processo de construção do trabalho.

3. RESULTADOS

Foram analisados 527 laudos patológicos de 389 pacientes com derrame pleural sugestivo de malignidade e submetidos à toracocentese e/ou biópsia por agulha e/ou biópsia cirúrgica no período de janeiro de 2015 a julho de 2016 (Tabela 1). A maior parte desses pacientes (n=212; 54,5%) era do sexo feminino. A idade variou de 17 a 103 anos, com média de 61,5 anos e maior prevalência no grupo com maiores de 60 anos (tabela 3).

Tipo histológico	Total da amostra n (%)	Diagnóstico pelo método		
		Biópsia cirúrgica n (%)	Citologia pleural n (%)	Biópsia por agulha n (%)
Adenocarcinoma		27 (5,1)	87 (16,5)	38 (7,2)
Carcinoma de grandes células		27 (5,1)	30 (5,7)	76 (14,4)
Pleurite crônica		41 (7,8)		239 (45,4)
Pleurite aguda		13 (2,5)		31 (5,9)
Pleurite subaguda		2 (4)		8 (1,5)
Escamoso		2 (4)	2 (4)	
Negativo para neoplasia		1 (8)	379 (71,9)	14 (2,7)
Suspeita de neoplasia		6 (12)	29 (5,5)	49 (16,5)
Outras neoplasias*				12 (2,3)
Total		119	527	467
	*Escamoso, papilífero da tireoide e carcinoma neuroendócrino			
	Tabela 1. Características gerais da amostra			

Distribuição por faixa etária			
Gênero	Masculino	Feminino	Total
%	45,5	54,5	100

Tabela 2. Distribuição por gênero

Distribuição por faixa etária			
média de idade (\pm DP) - 61,5 \pm 16,2			
		Frequência	%
Idade	<20	6	1,5
	20-40	38	9,8
	40-60	100	25,7
	>60	245	63
	Total	389	100

Tabela 3. Distribuição por faixa etária

		Biópsia Cirúrgica n(%)	
		Positivo	Negativo
<i>Citologia</i>	Positivo	23(39,7)	10(16,4)
<i>N=119</i>	Negativo	35(60,3)	51(83,6)
<i>Total</i>		58	61

Tabela 5. Probabilidade diagnóstica da citologia considerando biópsia cirúrgica como padrão ouro

		Biópsia Cirúrgica	
		n(%)	
		Positivo	Negativo
<i>Agulha</i>	Positivo	8(28,6)	3(13)
<i>N=51</i>	Negativo	20(71,4)	20(87)
<i>Total</i>		28	23

Tabela 4. Diagnóstico da biópsia por agulha considerando biópsia cirúrgica como padrão ouro. N=Pacientes com ambos os procedimentos

		Biópsia por agulha	
		n(%)	
		Positivo	Negativo
<i>Citologia</i>	Positivo	66(53,2)	34(10,1)
<i>N=459</i>	Negativo	58(46,8)	301(89,9)
<i>Total</i>		124	335

Tabela 6. Diagnóstico da citologia considerando biópsia por agulha de Cope como padrão ouro

		Biópsia por agulha n(%)	
		Positivo	Negativo
<i>Biópsia cirúrgica</i>	Positivo	8(72,7)	20(50)
<i>N=51</i>	Negativo	3(27,3)	20(50)
<i>Total</i>		11	40

Tabela 7. Diagnóstico da biópsia cirúrgica considerando biópsia por agulha de Cope como padrão ouro

Entre os 527 laudos, 527 (100%) foram resultados de toracocenteses, sendo que destes, 341 (64,7%) também tiveram laudos de biópsia por agulha e daqueles 119 (22,58%) tiveram histopatológico de cirurgia. A grande maioria dos 527 laudos de citologia pleural teve diagnóstico negativo para neoplasia 379 (71,9%), entre os 467 laudos de biópsia por agulha 341 (73%) tiveram resultados negativos para neoplasia, já os laudos provenientes de biópsia cirúrgica (119) a maioria 56 (47%) teve diagnóstico positivo para neoplasia.

Considerando o histopatológico proveniente de procedimento cirúrgico como padrão ouro (tabelas 4 e 5), encontramos resultados concordantes com relação à positividade do diagnóstico de neoplasia em 39,7% na citologia e 28,6% na biópsia por agulha e concordantes em diagnóstico negativo 83,6% para citologia e 87% para agulha.

Agora considerando o histopatológico proveniente de biópsia por agulha de Cope como sendo o padrão ouro (tabelas 6 e 7), encontramos resultados concordantes com relação à positividade do diagnóstico de neoplasia em 53,2% na citologia e 72,7% na biópsia cirúrgica e concordantes em diagnóstico negativo 89,9% para citologia e 50% para biópsia cirúrgica.

A citologia se mostrou mais sensível e levemente menos específica e com VPP, VPN e acurácia melhores que a biópsia por agulha, quando avaliamos os resultados tendo como método diagnóstico padrão ouro a biópsia cirúrgica (tabelas 9 e 10). Porém, tendo por padrão ouro a biópsia por agulha de Cope, observamos que a biópsia cirúrgica se mostrou mais sensível e com maior acurácia, porém menos específica e com valores de VPP e VPN inferiores à toracocentese diagnóstica.

Comparação dos parâmetros de Sensibilidade, Especificidade, Acurácia, VPP e VPN da biópsia cirúrgica versus citologia e biópsia por agulha. Considerando biópsia cirúrgica para positividade.

	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN
Citologia	40	84	40,2	71	58
Biópsia por agulha	29	87	29,43	69	55

Tabela 8. VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo.

Comparação dos parâmetros de Sensibilidade, Especificidade, Acurácia, VPP e VPN da biópsia por agulha de Cope versus citologia e biópsia por agulha. Considerando biópsia por agulha de Cope para positividade.

	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN
Citologia	53	90	53,4	84	65
Biópsia Cirúrgica	72	50	72,2	59	64

Tabela 9. VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo.

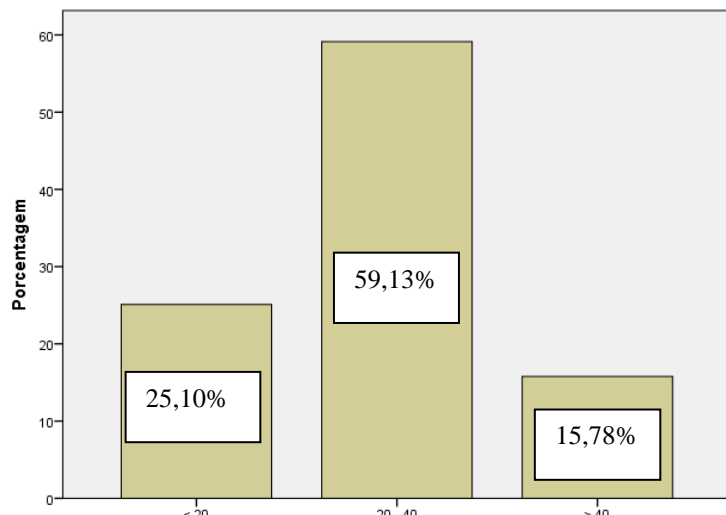


Gráfico 1 - Quantidade de líquido coletado na toracocentese

Ao analisarmos a quantidade de líquido puncionado por toracocentese classificada em intervalos (Gráfico1) observamos sua influência no diagnostico (tabela 10).

Com relação à quantidade de células neoplásicas 453 laudos citológicos não apresentaram esse tipo celular, entre os que apresentaram houve 52,7% estavam presentes em mais de 40ml de líquido (Gráfico 2) e na tabela 11 representamos o teste de Tukey.

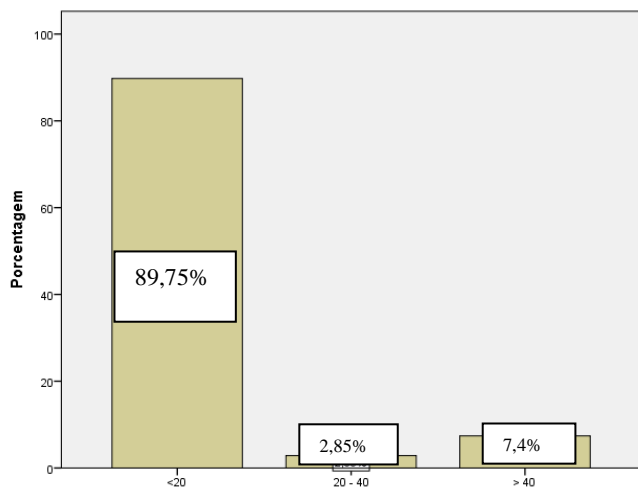
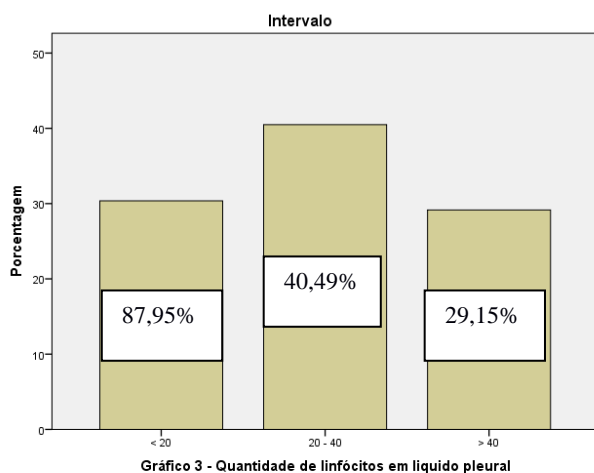


Gráfico 2 - Quantidade de células neoplásica em liquido pleural

Avaliando a presença de linfócitos (Figura 5), observamos que há diferenças entre os grupos <20 com relação ao grupo > 40 pelo teste de Tukey (Tabela 12).



Com relação aos tipos celulares presentes no líquido pleural, obtivemos:

Célula	Neoplásica	Linfócito	Macrófago	Neutrófilo	Mesoteliais Cilíndricas e atípicas
Total (%)	34	30	29	7	0

Tabela 13 – Células no líquido pleural

4. DISCUSSÃO

O derrame pleural é uma condição clínica que acomete ambos os sexos, porém vê-se neste estudo que o sexo feminino foi ligeiramente mais acometido, não evidenciando diferença significativa. Além disso, neste estudo, o derrame neoplásico mostrou um acometimento de predileção pela 6ª década de vida em diante, mas acometendo também pessoas mais jovens.

A citologia oncótica é integrante da investigação rotineira de todo exsudato ainda sem diagnóstico. Sua sensibilidade diagnóstica é variável, dependendo muito da experiência do citopatologista, enquanto a especificidade é alta, acima de 97%, contrastando com nosso estudo no qual obtivemos uma especificidade de 84%, enquanto a sensibilidade descrita em diferentes estudos varia de 40% a 90% e pode ser aumentada com repetidas punções e com a centrifugação do material e confecção de bloco em parafina, no nosso caso a sensibilidade encontrada foi de 40% (BRUNO et al., 2014). De acordo com a literatura, em derrames

neoplásicos, a acurácia da biópsia pleural fechada (por agulha) é menor que a da citologia oncótica do líquido pleural, concordando com os resultados encontrado no nosso estudo (29,43% a 40,2% respectivamente). A biópsia pleural fechada de pleura parietal possui sensibilidade entre 40% e 75% dos casos, contrastando com o praticado em nosso serviço 29% e depende do estágio do tumor, da extensão do comprometimento da pleura parietal, do número de amostras representativas, experiência do patologista e da experiência do médico que a está realizando (TEIXEIRA, 2006; AGALIOTI et al., 2015; BTS PLEURAL DISEASE GUIDELINE GROUP, 2010; HOOPER et al., 2010; ATS, 2000).

Avaliando a influência da quantidade de líquido coletado para citologia (Tabela 10), estatisticamente o grupo no qual a coleta continha mais de 40 ml teve menor acurácia diagnóstica, 38,8% para mais de 40 ml para 66% em menos de 40 ml, corroborando com o estudo de Aboouzgheib et al., 2009 que relata em estudo prospectivo no qual volumes superiores a 50 ml não melhoram a acurácia diagnóstica.

A distribuição celular presente nas toracocenteses, nos remete a 34% de células neoplásicas, 30% de linfócitos, 29% de macrófagos, 7% de neutrófilos e não houveram células mesoteliais, cilíndricas nem atípicas.

Após análise com o teste de Tukey, evidenciamos que com relação á presença de linfócitos houve diferença significativa entre os grupos com menos de 20 células e mais de 40 células, este tendo 60% de sensibilidade e 100% de especificidade para o diagnóstico no derrame pleural neoplásico.

5. CONCLUSÃO

A população predominante desse estudo, foi de idosos com mais de 60 anos, do gênero feminino. A toracocentese associada a biópsia pleural com agulha é geralmente a primeira abordagem realizada, no derrame pleural neoplásico, diagnóstica ou de alívio, sendo a sua coleta ideal, correta realização e encaminhamento da amostra ao laboratório para realização do exame citológico e histológico, reduzem o número de falsos-negativos, melhorando a especificidade e promovendo melhor manejo desses pacientes, aumentando a precisão diagnóstica.

Realizando testes paramétricos, evidenciamos que há diferenças significativas, expressas pelas análises estatísticas, para o diagnóstico de neoplasia pelo líquido pleural com relação às variáveis: volume do líquido coletado para citologia, número de células neoplásicas e número de linfócitos. Para diagnóstico por agulha, nenhum fator foi significativo.

A análise dos dados considerando a biópsia cirúrgica como exame padrão ouro no diagnóstico de derrame pleural neoplásico e comparando a biópsia por agulha com resultados de citologia evidenciou maior sensibilidade para biópsia por agulha, porém maior especificidade para citologia.

No diagnóstico cirúrgico temos que o adenocarcinoma foi o mais prevalente no referido estudo seguido de carcinoma de grandes células e escamoso respectivamente. Nos pacientes que foram positivos para neoplasia na biópsia cirúrgica tiveram em sua maioria negativos na biópsia por agulha de Cope. Levando a maior especificidade na biópsia cirúrgica.

REFERÊNCIAS

ABOUZGHEIB, W. et al. A PROSPECTIVE STUDY OF THE VOLUME OF PLEURAL FLUID REQUIRED FOR ACCURATE DIAGNOSIS OF MALIGNANT PLEURAL EFFUSION. **CHEST Journal**, v. 134, n. 4_MeetingAbstracts, p. s65002-s65002, 2008.

AGALIOTI, T.; GIANNOU, A. D.; STATHOPOULOS, Georgios T. Pleural involvement in lung cancer. **Journal of thoracic disease**, v. 7, n. 6, p. 1021, 2015.

AMERICAN THORACIC SOCIETY et al. Management of malignant pleural effusions. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 162, p. 1987-2001, 2000.

ANDRADE, C.F.; FELICETTI, J.C.; Drenagem torácica, 2013(Acesso em 18.12.2017). Disponível em http://www.proac.uff.br/esai2/sites/default/files/drenagem_toracica_2.pdf.

ANTONANGELO, L. et al. Utility of computerized morphometry combined with AgNOR staining in distinguishing benign from malignant pleural effusions. **Analytical and quantitative cytology and histology**, v. 16, n. 4, p. 247-252, 1994. ANTUNES, G.; NEVILLE, E. Management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2000; 55:981-983.

BAUMANN, M.; Closed pleural biopsy: not dead yet!. **CHEST Journal**, v. 129, n. 6, p. 1398-1400, 2006.

BROADDUS, V. C. Mechanisms of pleural liquid turnover in the normal state. **UpToDate**, Basow, DS (Ed), **UpToDate**, Waltham, MA, 2013.

BROADDUS, V.C.; Mechanisms of pleural liquid accumulation in disease, last **UpToDate**, Basow, DS (Ed), **UpToDate**, Waltham, MA, 2016.

ROBERTS, M. E. et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. **Thorax**, v. 65, n. Suppl 2, p. ii32-ii40, 2010.

CAPELOZZI, V.L. Classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas: perspectivas para os próximos dez anos. **Editora Chefe**, v. 22, n. 1, p. 94, 2013. CATANEO, A.J.M. Derrames pleurais malignos e benignos, cap 58, pag 695-719, *Cirurgia toracica geral* 2ªed. 2011.

CHAKRABARTI, B. et al. The role of Abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions. **CHEST Journal**, v. 129, n. 6, p. 1549-1555, 2006.

CHALHOUB, M. et al. Análise da biópsia pleural em 107 pacientes sem líquido pleural. **J Pneumol**, v. 25, n. 3, p. 141-6, 1999.

COLT, H.; G.; BREWER, N.; BARBUR, E. Evaluation of patient-related and procedure-related factors contributing to pneumothorax following thoracentesis. **CHEST Journal**, v. 116, n. 1, p. 134-138, 1999.

COMAR, S.R. et al. ANÁLISE CITOLÓGICA DO LÍQUIDO PLEURAL NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR). **Estudos de Biologia**, v. 30, n. 70/72, 2017.

DAVID J FELLER-KOPMAN, Management of refractory non malignant pleural effusions, UpToDate. 2016. Disponível em (<http://www.uptodate.com/contents/management-of-refractory-nonmalignant-pleural-effusions>). Acesso em 18.12.2017.

GENOFRE, E.; CHIBANTE, A.M.S.; MACEDO, A.G. Derrame pleural de origem indeterminada. **J Bras Pneumol**, v. 32, n. Supl 4, p. S204-S210, 2006.

GIL, A.C. Como elaborar projetos de pesquisa. **São Paulo**, v. 5, n. 61, p. 16-17, 2008.

GURUNG, P. et al. Pleural fluid characteristics of paramalignant effusion. **CHEST Journal**, v. 136, n. 4_MeetingAbstracts, p. 44S-c-45S, 2009.

HOOPER, C.; LEE, Y.C.G.; MASKELL, N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. **Thorax**, v. 65, n. Suppl 2, p. ii4-ii17, 2010.

HEFFNER, J.E.; SAHN, S. A.; HOLLINGSWORTH, H. Diagnostic evaluation of a pleural effusion in adults: Initial testing. UpToDate2016. Disponível em (http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?8/60/9152?source=see_link) acesso em 18.12.2017.

HEFFNER, J.; SAHN, S.A.; HOLLINGSWORTH, H. Diagnostic evaluation of a pleural effusion in adults. 2008.

HEFFNER, J.E. Diagnosis and management of thoracic empyemas. **Current opinion in pulmonary medicine**, v. 2, n. 3, p. 198-205, 2016.

HILL, K. M.; MUERS, M. F. Palliative care for patients with non-malignant end stage respiratory disease. 2000.

HUGGINS, T.J.; CHOPRA, A. Large volume thoracentesis. UpToDate. 2016. (<https://www.uptodate.com/contents/large-volume-thoracentesis#H25574975>). Acesso em: 18.12.17

JIMÉNEZ, D. et al. Determining the optimal number of specimens to obtain with needle biopsy of the pleura. **Respiratory medicine**, v. 96, n. 1, p. 14-17, 2002.

LEE, Y.C.G.; Diagnostic evaluation of pleural effusion in adults: Additional tests for undetermined etiology. UpToDate. 2013. Disponível em (http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-pleural-effusion-in-adults-additional-tests-for-undetermined-etiology?source=see_link) Acesso em: 18.12.2017

LIANG, Q. et al. Diagnostic precision of tumor markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. **Thorax**, 2008.

LIGHT, R.W. Pleural effusion. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 25, p. 1971-1977, 2002.

LODDENKEMPER, R. Thoracoscopy--state of the art. **European Respiratory Journal**, v. 11, n. 1, p. 213-221, 1998.

MISEROCCHI, G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. **European Respiratory Journal**, v. 10, n. 1, p. 219-225, 1997.

MORRONE, N.; ALGRANTI, E.; BARRETO, E. Pleural biopsy with Cope and Abrams needles. **Chest**, v. 92, n. 6, p. 1050-1052, 1987.

PINHO, B.V.P.; et al. Derrame Pleural. Acesso em 18.12.17 disponível em (<http://www2.unifesp.br/dmed/pneumo/Download/Derrame%20pleural.pdf>), Publicação out-2000 Revisão: Fev-2004

PORCEL, J. M. et al. Useful tests on pleural fluid that distinguish transudates from exudates. **Annals of clinical biochemistry**, v. 38, n. 6, p. 671-675, 2001.

PERFEITO, J.A.J.; CUKIER, A.; NAKATANI, J.; MORRONI, N. Técnicas cirúrgicas de pleurodese nas afecções pleurais – Punção e drenagem pleural. *Pneumologia: atualização e reciclagem*. São Paulo, Ateneu, 1997. P.609-15.

QUINT, L.E. Thoracic complications and emergencies in oncologic patients. **Cancer Imaging**, v. 9, n. Special issue A, p. S75, 2009.

SAHN, S.A. The differential Diagnosis of Pleural Effusions. **Western Journal of Medicine** 1982, 137(2):99-108.

SALES, R.; ONISHI, R. Toracocentese e biópsia pleural Thoracentesis and pleural biopsy **J Bras Pneumol**. vol 32 n. 170 p. 3, 2006

SILVA, G.A. Derrames pleurais: fisiopatologia e diagnóstico. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 31, n. 2, p. 208-215, 1998.

DA SILVA JUNIOR, CYRO T. et al. Rendimento da atividade da adenosina desaminase comparado com histopatológico de biópsia pleural fechada em pacientes com tuberculose pleural. **Pulmão RJ**, v. 14, n. 3, p. 214-19, 2005.

STARK, P. Imaging of pleural effusions in adults. UpToDate. 2014. Disponível em (<https://www.uptodate.com/contents/imaging-of-pleural-effusions-in-adults>). Acesso em: 18.12.17.

TEIXEIRA, L.R.; MARCHI, E.; PINTO, J.A.F. Derrame pleural neoplásico. **J. bras. pneumol**, v. 32, n. supl. 4, p. s182-s189, 2006.