

## Estado atual e aplicabilidade clínica da punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico\*

Current status and clinical applicability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

Viviane Rossi Figueiredo, Márcia Jacomelli, Ascédio José Rodrigues, Mauro Canzian, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, Fábio Biscegli Jatene

### Resumo

*Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) tem desempenhado um papel fundamental no diagnóstico de lesões mediastinais, paratraqueais e peribrônquicas, assim como no estadiamento linfonodal da neoplasia pulmonar. Por se tratar de exame endoscópico minimamente invasivo cujo rendimento diagnóstico tem se mostrado comparável aos métodos cirúrgicos estabelecidos, o procedimento de EBUS-TBNA ganhou espaço rapidamente e já se encontra integrado à rotina de investigação em serviços de referência. Para a realização de EBUS-TBNA, é importante o planejamento prévio ao procedimento, que deve incluir uma análise minuciosa dos exames radiológicos e cuidado especial com a coleta e preparo do material, além do domínio da técnica e conhecimento de eventuais complicações inerentes ao procedimento. As principais indicações para a realização de EBUS-TBNA são o estadiamento linfonodal da neoplasia pulmonar e a investigação diagnóstica de massas e linfonodomegalias mediastinais ou hilares. Recentemente, iniciou-se a identificação de biomarcadores tumorais em amostras neoplásicas; essa análise molecular no material coletado durante o procedimento de EBUS-TBNA provou ser totalmente possível. Até o momento, o procedimento de EBUS-TBNA não consta nas tabelas de procedimentos médicos da Associação Médica Brasileira. O procedimento de EBUS-TBNA tem se mostrado seguro e eficaz no estadiamento e reestadiamento de neoplasia de pulmão e no esclarecimento diagnóstico de lesões ou linfonodomegalias mediastinais, paratraqueais e peribrônquicas.*

**Descritores:** Biópsia por agulha fina; Neoplasias pulmonares; Estadiamento de neoplasias.

### Abstract

Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) has played a key role in the diagnosis of mediastinal, paratracheal, and peribronchial lesions, as well as in lymph node staging for lung cancer. Despite its minimally invasive character, EBUS-TBNA has demonstrated a diagnostic yield comparable with that of established surgical methods. It has therefore gained credibility and has become a routine procedure at various referral centers. A successful EBUS-TBNA procedure requires careful planning, which includes a thorough review of the radiological imaging and special care during specimen collection and preparation, as well as technical expertise, experience with the procedure itself, and knowledge of the potential complications inherent to the procedure. The most common indications for EBUS-TBNA include lymph node staging for lung cancer and the diagnostic investigation of mediastinal/hilar masses and lymph node enlargement. Recently, tumor biomarkers in malignant samples collected during the EBUS-TBNA procedure have begun to be identified, and this molecular analysis has proven to be absolutely feasible. The EBUS-TBNA procedure has yet to be included on the Brazilian Medical Association list of medical procedures approved for reimbursement. The EBUS-TBNA procedure has shown to be a safe and accurate tool for lung cancer staging/restaging, as well as for the diagnosis of mediastinal, paratracheal, and peribronchial lesions/lymph node enlargement.

**Keywords:** Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration; Lung neoplasms; Neoplasm staging.

\* Trabalho realizado no Serviço de Endoscopia Respiratória, Divisão de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Viviane Rossi Figueiredo. Serviço de Endoscopia Respiratória, Instituto do Coração, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco 1, 7º Andar, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 2661-5612 . E-mail: vivianerossi@ig.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação: 7/12/2012. Aprovado, após revisão, 10/1/2013.

## Introdução

A broncoscopia flexível tem seu papel bem definido, tanto na abordagem diagnóstica de massas e nódulos pulmonares, quanto na punção de lesões e linfonodomegalias mediastinais. Apesar de exames radiológicos, como a TC de tórax e a *positron emission tomography* (PET/CT, tomografia por emissão de prótons) serem capazes de demonstrar a presença de lesões pulmonares ou mediastinais, na maioria das vezes, a coleta de material celular ou tecidual é obrigatória para definir a conduta terapêutica.

Durante a broncoscopia flexível, podem ser realizados a biópsia endobrônquica (BE) e o escovado citológico para lesões visíveis endoscopicamente, assim como a biópsia transbrônquica (BTB) para lesões de parênquima (guiadas ou não por fluoroscopia) e a punção aspirativa com agulha fina para as lesões mediastinais e linfonodomegalias subcarinais.<sup>(1)</sup>

O *American College of Chest Physicians* realizou uma revisão de trabalhos entre 1971 e 2004 e observou uma sensibilidade geral da broncoscopia convencional no diagnóstico de neoplasia de pulmão para carcinoma central e para carcinoma periférico, respectivamente, de 88% (variação: 67-97%) e 78% (variação: 36-88%).<sup>(2)</sup>

Cada procedimento de coleta de material possui sua eficácia específica. O rendimento exclusivo da BTB no diagnóstico de neoplasia pulmonar situa-se entre 25% e 58% em nódulos menores que 2 cm, aumentando para 60-83% em nódulos maiores que 2 cm.<sup>(3)</sup> Da mesma forma, o rendimento diagnóstico da punção aspirativa por agulha fina em massas ou linfonodos mediastinais irá variar de acordo com o tamanho das lesões a serem puncionadas. Será maior se houver abaulamento da árvore traqueobrônquica ou alargamento de carina e septos interlobares.<sup>(4)</sup>

Novos equipamentos e tecnologias avançadas têm sido desenvolvidos com o objetivo de melhorar a eficácia dos métodos broncoscópicos no diagnóstico de patologias pulmonares e mediastinais. Nesse contexto, a navegação eletromagnética e *endobronchial ultrasound-guide sheath*, ou ecobroncoscopia radial, foram desenvolvidos para guiar biópsias de nódulos periféricos, enquanto o *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) é utilizado na

abordagem diagnóstica do mediastino e no estadiamento de neoplasia pulmonar. Dentre esses novos métodos, o EBUS-TBNA tem desempenhado um papel fundamental no diagnóstico de lesões mediastinais, paratraqueais ou peribrônquicas, assim como no estadiamento linfonodal de neoplasia pulmonar. Por se tratar de um exame endoscópico minimamente invasivo e cujo rendimento tem se mostrado comparável aos métodos cirúrgicos estabelecidos,<sup>(5)</sup> o EBUS-TBNA ganhou espaço rapidamente entre os novos métodos em broncoscopia e já se encontra integrada à rotina de investigação em serviços de referência. A experiência com a implantação da EBUS-TBNA em nosso meio trouxe à luz algumas dificuldades e particularidades que merecem discussão.

O presente artigo de revisão teve por objetivo descrever o EBUS-TBNA, o equipamento utilizado, as indicações do exame, a técnica de execução e os resultados recentes.

## Equipamento de EBUS-TBNA

Na última década, equipamentos de EBUS, que permitem a punção aspirativa por agulha, foram desenvolvidos com pequenas alterações entre os mesmos.

Nesse momento, estão disponíveis no Brasil:

- BF-UC180F (Olympus Medical Systems, Tóquio, Japão), utilizado com a processadora de ultrassom Olympus EU-ME1 ou ProSound Alpha 5 (Aloka, Tóquio, Japão).
- EB-530US (Fujifilm Corporation, Tóquio, Japão), utilizado com a processadora Fujinon SU-8000 (Fujifilm Corporation).

A partir de 2013, também estará disponível no Brasil o equipamento EB-1970UK (Pentax Medical Company, Montvale, NJ, EUA), utilizado com a processadora de ultrassom Hitachi EUB-5500 (Hitachi Medical Corporation, Kashiwa, Japão).

O equipamento é específico para EBUS-TBNA, possuindo um diâmetro distal de 6,3-6,9 mm (dependendo da marca) e canal de trabalho de 2 mm, capaz de acomodar uma agulha de punção 19G ou 22G. A imagem endoscópica é oblíqua (35°-45°), ao invés de frontal. A geração de imagem pode ser por videoendoscopia ou do tipo híbrida, com a transmissão por fibra ótica até o sensor de captura de imagens, situado na extremidade proximal do aparelho.

O aparelho possui um transdutor ultrassonográfico convexo (*probe*) integrado

em sua extremidade distal, com varredura de 60°. Os equipamentos fornecem diferentes frequências (5-12 MHz), com variações entre as marcas disponíveis. Como a profundidade da varredura no tecido é tanto maior quanto menor a frequência, o uso de frequências maiores resulta em uma melhor qualidade de imagem nos planos mais superficiais. A função Doppler do equipamento permite identificar a estrutura vascular, conferindo maior segurança durante a punção de lesões ou linfonodos mediastinais. As imagens endoscópicas e ecográficas podem ser visualizadas simultaneamente na mesma tela, acionando o mecanismo *picture in picture* da processadora endoscópica.<sup>(6)</sup>

O *probe* localizado na extremidade distal do equipamento deverá ser vestido com um balão de látex específico do equipamento e, durante o procedimento, esse balão deverá ser preenchido com água destilada no momento da visualização ultrassonográfica da estrutura a ser puncionada (Figuras 1 e 2).

A agulha de punção do EBUS-TBNA disponível no Brasil é específica (22G), descartável e compatível com o equipamento utilizado, além de possuir ranhuras em sua extremidade distal, permitindo sua visualização ecográfica. Juntamente com a agulha de punção, encontra-se uma seringa com dispositivo a vácuo e uma válvula específica para acoplar a agulha ao canal de trabalho do equipamento de EBUS.<sup>(6)</sup>

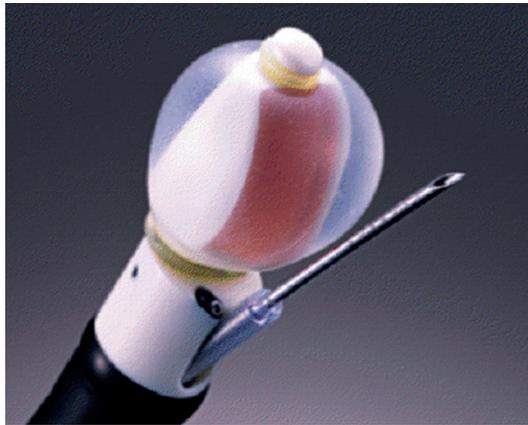
## Procedimento para a realização do EBUS-TBNA

### Planejamento

Independentemente do objetivo do procedimento, é essencial a análise minuciosa dos exames radiológicos tomográficos e/ou da PET/CT. O local das punções e o sequenciamento das mesmas devem ser definidos antes do início do procedimento.

Nos casos de estadiamento linfonodal (estadiamento N) do câncer de pulmão, a sistematização sequencial é muito importante, pois na maioria dos centros onde o EBUS-TBNA faz parte da rotina de atendimento, utiliza-se apenas uma agulha de punção aspirativa em todo o procedimento.<sup>(6)</sup>

A sequência das punções aspirativas deve ser sempre iniciada nas cadeias linfonodais mais



**Figura 1** - Ecobroncoscópio Olympus. Cortesia de Olympus Medical Systems.



**Figura 2** - Ecobroncoscópio Pentax. Cortesia de Pentax Medical Company.

distantes ao tumor (cadeias N3), seguindo para as mais próximas ao tumor (N1). Nos casos em que o tumor primário ainda não possui um diagnóstico histológico e for acessível à punção, esse deverá ser puncionado em último lugar. Assim sendo, deve-se manter a sequência de punções para se evitar que as células neoplásicas presentes na agulha de punção apresentem resultados falso-positivos em cadeias mais distantes do tumor.<sup>(6,7)</sup>

### Técnica de realização do EBUS-TBNA

O procedimento pode ser realizado em sala cirúrgica ou em sala de endoscopia para atendimento ambulatorial. Em quaisquer dos casos, é necessário um ambiente adequado à realização de exames de endoscopia e mobiliário específico, com espaço para circulação da equipe médica e paramédica. A sala deve estar equipada com uma unidade móvel de anestesia e material de emergência.

Se possível, o procedimento de EBUS-TBNA deverá ser precedido por broncoscopia convencional para a avaliação de toda a árvore respiratória, evitando-se punções aspirativas em locais com lesões endoluminais, o que poderia gerar resultados falso-positivos pela presença de células neoplásicas no trajeto da punção.<sup>(8)</sup>

A preparação do equipamento inclui o acoplamento do balão de látex no *probe* ultrassonográfico e o teste de preenchimento do balão com água destilada, retirando-se qualquer bolha de ar que prejudique a formação da janela ultrassonográfica. O preparo da mesa de exame inclui material para anestesia tópica, agulha específica de punção por EBUS-TBNA, seringa a vácuo, lâminas para citologia e frascos para emblocados celulares.

O EBUS-TBNA pode ser realizado sob anestesia geral ou sob sedação, à semelhança do que se pratica em endoscopia respiratória convencional.<sup>(9-12)</sup> A anestesia tópica deve ser realizada com xilocaína a 1% ou 2%. Independentemente da opção quanto à anestesia geral ou sedação, o equipamento de EBUS deverá ser introduzido por via oral, uma vez que seu diâmetro impede a sua introdução pelas cavidades nasais.<sup>(9,10,12)</sup>

A passagem do aparelho pela laringe deverá ser realizada com cautela, uma vez que o equipamento possui visão oblíqua e o *probe* ultrassonográfico encontra-se posterior à visão endoscópica. Em seguida, deve-se procurar a imagem ultrassonográfica da lesão a ser diagnosticada ou a primeira cadeia linfonodal a ser puncionada. Após o contato entre a extremidade do equipamento e a parede traqueobrônquica, o balão deverá ser preenchido com água destilada, de forma que o *probe* ultrassonográfico fique totalmente encostado à parede traqueal ou brônquica, buscando-se assim a melhor janela ecográfica para a visualização da lesão ou do linfonodo antes da punção. A profundidade ultrassonográfica de 3 ou 4 cm é suficiente para o objetivo do exame. A partir desse momento, o ganho, o contraste e o brilho da imagem ultrassonográfica podem ser ajustados objetivando a melhor definição de imagem da lesão ou estrutura. O uso de Doppler é recomendado para a diferenciação entre estruturas sólidas (linfonodo ou tumor) e estruturas vasculares (Figura 3).<sup>(6)</sup>

Para a localização das cadeias linfonodais hilares e mediastinais, é necessário o conhecimento das referências anatômicas entre as estruturas da



**Figura 3** - Imagem ecográfica de linfonodo e vaso com função Doppler ativada. Cortesia do Serviço de Endoscopia Respiratória do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

árvore traqueobrônquica e o mediastino, além do posicionamento dessas cadeias linfonodais a serem mapeadas. O mapa linfonodal descrito por Yasufuku et al. é uma ferramenta útil.<sup>(13)</sup>

Para o estadiamento de neoplasia pulmonar, recomenda-se uma abordagem sistematizada dos linfonodos mediastinais e hilares. Uma técnica envolve o mapeamento ecográfico de todos os linfonodos acessíveis, prosseguindo-se com a punção somente após o mapeamento completo. Dessa forma, é priorizada a punção de linfonodos com um maior índice de suspeição de neoplasia, os quais consequentemente possuem um maior impacto no estadiamento e na mudança de conduta.<sup>(10)</sup> Outra técnica de abordagem é a punção simultânea ao mapeamento, escolhendo-se os linfonodos com características sugestivas de malignidade.<sup>(14)</sup> Por último, pode-se puncionar qualquer linfonodo, com diâmetro acima de 5 mm, visualizado durante o procedimento, respeitando-se a sequência que se inicia das estações N3 para as N1.<sup>(15)</sup>

Para priorizar a punção de linfonodos com suspeita de neoplasia, a morfologia ultrassonográfica tem sido estudada para identificar os fatores preditivos de metástase. Fujiwara et al. analisaram as dimensões do linfonodo (maior ou menor que 10 mm no menor eixo), sua forma (arredondada ou ovalada), definição das margens, ecogenicidade (heterogêneo ou homogêneo), presença ou não de hilo linfonodal e presença ou ausência de necrose. A acurácia para a presença de metástase em cada parâmetro estudado oscilou entre 63,8% e 86,0%. A análise multivariada

revelou que o formato arredondado, margens definidas, ecogenicidade heterogênea e presença de necrose foram fatores preditivos de metástase linfonodal. Dos linfonodos comprovadamente metastáticos, pelo menos uma dessas quatro características estava presente, ao passo que 96% dos linfonodos comprovadamente benignos não apresentavam tais características.<sup>(14)</sup>

O padrão vascular do linfonodo foi investigado por Nakajima et al. recentemente.<sup>(16)</sup> Os achados do arranjo vascular linfonodal foram classificados em quatro graus: grau 0, ausência de vasos no seu interior; grau I, linfonodos com vasos pequenos em direção ao hilo linfonodal; grau II, linfonodos com vasos puntiformes ou pequenos vasos em curva; e grau III, linfonodos com vários vasos tortuosos de diferentes diâmetros. Definindo-se os graus 0 e I como benignos e os graus II e III como malignos, os autores observaram sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica de 87,7%, 69,6% e 78,8%, respectivamente.

Outro aspecto importante diz respeito ao diâmetro dos linfonodos. Ao contrário do que se convencionou em relação aos métodos de imagem utilizados no estadiamento radiológico de neoplasia de pulmão, os achados do EBUS-TBNA têm demonstrado que linfonodos com diâmetro inferior a 10 mm à TC podem ser metastáticos, mesmo na ausência de captação a PET/CT. O EBUS-TBNA é capaz de detectar metástase em linfonodos entre 5 e 10 mm com sensibilidade de 89% e valor preditivo negativo (VPN) de 98,9%.<sup>(17)</sup>

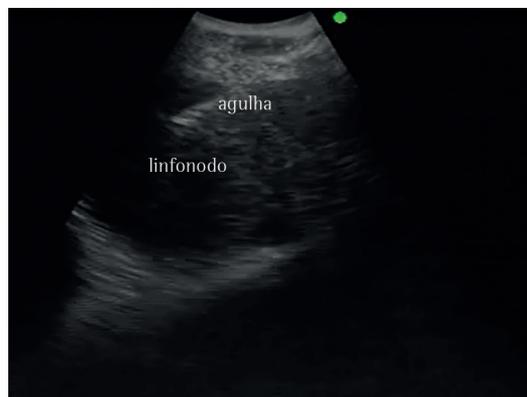
### **Coleta do material**

A punção transtraqueal/transbrônquica com agulha de Wang de diâmetro 21G ainda é muito utilizada na broncoscopia convencional por sua praticidade, segurança e baixo custo; entretanto, essa chega a fornecer até 43% de material insatisfatório para o diagnóstico.<sup>(18)</sup> As agulhas de punção para EBUS, disponíveis no Brasil, possuem diâmetro de 22G, são acondicionadas em uma bainha protetora, possuem exposição de aproximadamente 4 cm e têm de duas a três travas de segurança para reduzir o risco de acidentes de punção (vasos e outras estruturas mediastinais) e de perfuração do canal de trabalho do aparelho. O conjunto da agulha contém uma válvula específica que se encaixa na entrada do canal de trabalho do aparelho, permitindo assim o acoplamento dessa ao equipamento de

EBUS. Uma vez introduzida no canal de trabalho, a agulha deve ser posicionada até o encaixe completo na válvula acoplada ao aparelho e o travamento da agulha com o equipamento. A bainha deve ser exposta até sua visualização endoscópica e, só então, a trava de segurança da agulha pode ser liberada. A agulha deverá ser avançada pela parede traqueobrônquica visando à punção do linfonodo ou da lesão paratraqueal ou peribrônquica (Figura 4).

No que se refere à técnica de punção, a literatura sugere pelo menos três punções por linfonodo ou lesão, realizando-se várias passagens (10-15 movimentos da agulha) por punção para se obter material suficiente na ausência de um citopatologista na sala de exame. Yasufuku et al. recomendam no máximo cinco punções por linfonodo, mesmo com a presença de um citopatologista em sala.<sup>(6)</sup> Os mesmos autores consideram que, caso nenhuma das punções obtenha material adequado, esse material deverá ser considerado inconclusivo para o diagnóstico.

Na prática clínica, temos observado que o número de passagens por punção pode ser adaptado conforme o caso. Punções de linfonodos muito vascularizados frequentemente resultam em amostras repletas de sangue, dificultando a análise do material pelo citopatologista. Nesses casos, poucas passagens por punção (de 3 a 7) são geralmente suficientes para que o interior da agulha não se preencha de sangue. Outra situação particular que temos observado é durante a punção de linfonodos hilares e mediastinais pós-quimioterapia. Nesses casos



**Figura 4** - Imagem ecográfica de punção aspirativa linfonodal com agulha fina. Cortesia do Serviço de Endoscopia Respiratória do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

de suspeita de recidiva mediastinal da neoplasia ou no reestadiamento mediastinal após a terapia neoadjuvante, a exemplo de como se procede à mediastinoscopia/toracoscopia, deve-se obter material da periferia do linfonodo, evitando-se assim sua região central, que usualmente concentra a maior área de necrose.

Outra observação interessante refere-se à forma pela qual a agulha é introduzida no linfonodo, visando uma coleta de material “mais histológico do que citológico”. Para tanto, uma vez que a agulha esteja no interior do linfonodo, e após ser retirado o fio guia, conecta-se a seringa a vácuo e realizam-se as passagens de forma rápida e enérgica (*jab*) durante a introdução, aspirando-se assim fragmentos linfonodais.<sup>(6)</sup>

Para a posterior análise citológica e/ou histológica, o material deverá ser colocado em lâminas (a seco ou em álcool 99%) e em formol (emblocado celular). Quando há suspeita de quadro infeccioso (por exemplo, tuberculose ou infecção fúngica), uma parte das amostras deverá ser enviada para a análise microbiológica (em soro fisiológico estéril para pesquisas e culturas de bactérias, fungos e BAAR).<sup>(8,12)</sup>

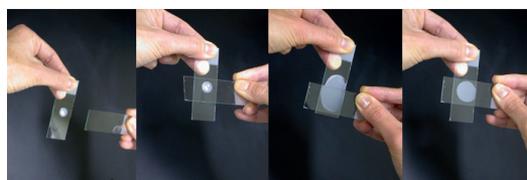
### **Preparo do material coletado**

A elaboração adequada dos preparados citológicos é fundamental no bom rendimento diagnóstico do EBUS-TBNA. Usualmente, o material obtido na punção consiste de uma fase líquida (uma gota espessa ou fluida, com ou sem sangue), uma fase semissólida e uma amostra sólida.

Após a deposição da gota espessa ou fluida sobre a lâmina de citologia, outra lâmina ou laminula é apoiada sobre a primeira lâmina em um ângulo de 45° ou em paralelo, sendo delicadamente arrastada por toda a lâmina de base até a sua extremidade oposta, permitindo que a amostra líquida se espalhe uniformemente (Figura 5). Para amostras semissólidas, procede-se de forma semelhante, com o cuidado de que grumos e pequenos fragmentos sólidos que restem ao final da gota sejam delicadamente comprimidos ou retirados da lâmina com uma agulha e colocados em líquido fixador para o emblocado celular em parafina.

Amostras sólidas são colocadas em frasco com líquido fixador e posteriormente centrifugadas, concentrando o material celular que estava em suspensão após a lavagem da seringa e agulha.

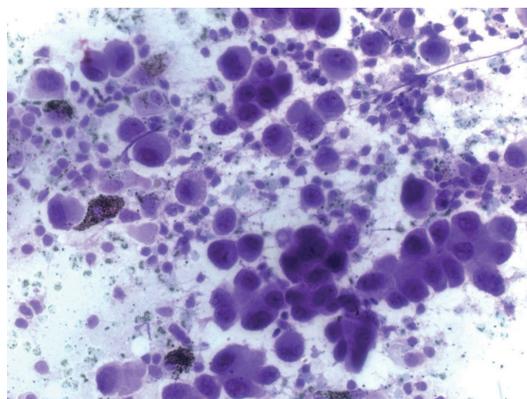
Os fragmentos juntamente com o sedimento resultante (*pellet*) são emblocados em parafina como “mini-biópsias” (emblocado celular; Figura 6), propiciando a elaboração de cortes histológicos que serão submetidos a métodos histoquímicos (colorações de rotina, H&E ou colorações específicas) ou imuno-histoquímicos (Figura 7).<sup>(8)</sup>



**Figura 5** – Preparo de lâmina para citologia. Cortesia da Dra. Cristina Mitteldorf.



**Figura 6** – Bloco de parafina com material de punção aspirativa linfonodal. Cortesia da Dra. Cristina Mitteldorf.



**Figura 7** – Fotomicrografia de lâmina de citologia de punção aspirativa linfonodal indicando adenocarcinoma (H&E; aumento 400x). Cortesia do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A presença do médico ou técnico citopatologista em sala é importante para avaliar se o material é adequado ou não e para a triagem das amostras em análises complementares (imuno-histoquímica, pesquisa de mutação genética, culturas, etc.).<sup>(19)</sup> Alguns estudos, entretanto, não têm observado uma melhora do rendimento diagnóstico de EBUS-TBNA com um citopatologista em sala, o que pode ser padronizado depois de vencida a curva de aprendizado de todos os profissionais relacionados ao procedimento.<sup>(20)</sup>

Em nossa experiência inicial com 50 procedimentos, observamos a coleta de material inadequado em aproximadamente 26% das punções,<sup>(21)</sup> situando-se em 13% atualmente (dados não publicados).

## Indicações de EBUS-TBNA

As principais indicações para a realização de EBUS-TBNA são o estadiamento linfonodal da neoplasia pulmonar e a investigação diagnóstica de massas e linfonodomegalias mediastinais ou hilares.

### *Estadiamento de neoplasia pulmonar*

As recomendações atuais para o estadiamento mediastinal invasivo com amostragem de cinco estações linfonodais incluem todos os casos de neoplasia pulmonar diagnosticada sem doença metastática à distância, à exceção dos casos de estadiamento clínico/radiológico Ia com resultado negativo no mediastino por PET/CT.<sup>(22)</sup>

Vários métodos têm sido utilizados para o estadiamento da neoplasia pulmonar, auxiliando na decisão terapêutica e no prognóstico do paciente. A TC e a PET/CT são amplamente utilizadas com esse objetivo. Um estudo prospectivo com 102 pacientes comparou a acurácia na detecção de metástases linfonodais na neoplasia pulmonar por TC, PET/CT e EBUS-TBNA. Com exceção dos pacientes com N2 extenso (*bulky disease* ou múltiplas estações linfonodais ipsilaterais acometidas) e N3 por EBUS-TBNA, os demais foram submetidos à lobectomia com esvaziamento linfonodal, possibilitando a confirmação do achado cito-histológico de EBUS-TBNA. As acurácias diagnósticas de TC, PET/CT e EBUS-TBNA foram, respectivamente, de 60,6%, 72,5% e 98,0%, sendo as diferenças entre os métodos significativas ( $p < 0,0001$ ).<sup>(23)</sup>

Herth et al. questionaram o padrão da TC e da PET/CT na detecção de metástases linfonodais.

Os autores submeteram 97 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células confirmado e com resultados de TC e PET/CT sem alterações linfonodais sugestivas de metástase ao EBUS-TBNA. Foram puncionados linfonodos com 5-10 mm de diâmetro nas cadeias 2, 4, 7, 10 e 11, e posteriormente todos os pacientes foram submetidos ao estadiamento cirúrgico. Foram detectadas metástases linfonodais em 9 pacientes no estadiamento cirúrgico, 8 dos quais haviam sido identificados por EBUS-TBNA. A sensibilidade na detecção das metástases mediastinais foi de 89%, enquanto a especificidade e o VPN foram de 100% e 99%, respectivamente.<sup>(17)</sup>

Outra questão amplamente discutida é o valor do EBUS-TBNA quando comparado ao da mediastinoscopia no estadiamento linfonodal de neoplasia pulmonar. Um estudo prospectivo incluiu 59 pacientes e comparou o rendimento diagnóstico do EBUS-TBNA e da mediastinoscopia cervical na detecção de metástases linfonodais de neoplasia pulmonar. Apesar de os resultados do EBUS-TBNA no rendimento geral por linfonodo terem sido melhores que os da mediastinoscopia (98% vs. 78%;  $p = 0,007$ ), quando a avaliação foi realizada por paciente, não houve diferenças significativas entre os métodos (sensibilidade, 87%; especificidade, 100%; e VPN, 78% para EBUS-TBNA vs. sensibilidade, 68%; especificidade, 100%; e VPN, 59% para mediastinoscopia).<sup>(24)</sup>

Outro estudo prospectivo mais recente comparando EBUS-TBNA e mediastinoscopia demonstrou uma concordância nos resultados de ambos os métodos em 91% pacientes estudados em relação ao estadiamento mediastinal. A sensibilidade, VPN e a acurácia diagnóstica foram de 81%, 91% e 93% para o EBUS-TBNA, enquanto esses foram de 79%, 90% e 93% para a mediastinoscopia, respectivamente, sem diferenças estatisticamente significativas entre os métodos.<sup>(5)</sup>

### *Reestadiamento de neoplasia pulmonar após neoadjuvância*

Para o reestadiamento da neoplasia de pulmão após neoadjuvância, é necessária a identificação dos pacientes que obtiveram redução do estágio original e que, conseqüentemente, se beneficiarão potencialmente do tratamento cirúrgico. Muitos são os critérios de resposta, a maioria dos quais se baseiam em métodos de imagem.

Um estudo multicêntrico envolvendo 124 pacientes com neoplasia de pulmão, estágio

IIIa (N2), observou a persistência de metástase linfonodal (N2) no EBUS-TBNA em 72% dos pacientes. Nos pacientes restantes (sem metástase linfonodal) que foram submetidos à toracotomia, os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), VPN e acurácia diagnóstica do EBUS-TBNA foram de, respectivamente, 76%, 100%, 100%, 20% e 77%. Os autores acreditam que o baixo VPN foi devido a erros na amostragem linfonodal e não na detecção. Assim sendo, recomendaram que, na presença de reestadiamento por EBUS-TBNA, os achados sejam confirmados com reestadiamento cirúrgico antes da toracotomia.<sup>(25)</sup>

Outro estudo prospectivo incluiu 61 pacientes portadores de neoplasia pulmonar IIIa e IIIb estadiados por EBUS-TBNA após quimioterapia neoadjuvante, com TC de tórax apresentando linfonodos estáveis ou com resposta parcial após a quimioterapia em condições clínicas para a ressecção cirúrgica. Todos foram submetidos ao reestadiamento por EBUS-TBNA. Os pacientes cujo resultado de EBUS-TBNA foi negativo para neoplasia foram submetidos à linfadenectomia mediastinal transcervical estendida para a confirmação histológica. O EBUS-TBNA revelou metástase linfonodal em 18 dos 61 pacientes (30%) e em 22 de 85 linfonodos (26%) punccionados. Nos 43 pacientes submetidos à linfadenectomia mediastinal transcervical estendida, foram identificados linfonodos metastáticos em 9 pacientes (15%), sendo que, em 7 pacientes, as cadeias linfonodais eram acessíveis por EBUS-TBNA (cadeias 2R, 4R e 7) e, em 2 pacientes, a cadeia era inacessível (cadeia 5). Os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN do EBUS-TBNA na detecção de metástase linfonodal no reestadiamento foram de 67%, 86%, 80%, 91% e 78%, respectivamente. Nenhuma complicação foi observada. Os autores concluem que o EBUS-TBNA é um método efetivo e seguro no reestadiamento mediastinal de pacientes com neoplasia de pulmão (não pequenas células) e que o reestadiamento cirúrgico do mediastino pode não ser mandatário nesses casos.<sup>(26)</sup>

### ***Investigação de tumores mediastinais***

Vários estudos têm demonstrado o bom rendimento diagnóstico do EBUS-TBNA em lesões mediastinais ou peribrônquicas sem diagnóstico, sejam elas benignas ou malignas. Yasufuku et al. estudaram 140 pacientes com

tumores mediastinais na ausência de neoplasia pulmonar ou extrapulmonar. O EBUS-TBNA foi diagnóstico em 93,6% de todas as patologias (benignas e malignas).<sup>(27)</sup>

Outro estudo com 60 pacientes observou que o EBUS-TBNA foi capaz de diagnosticar lesões mediastinais com sensibilidade, especificidade e acurácia em 95%, 100% e 98%, respectivamente.<sup>(28)</sup> Na suspeita de timoma, em uma análise retrospectiva de 1.458 procedimentos de EBUS-TBNA, foram encontrados 4 casos de neoplasia tímica, 3 casos de timoma tipo B (um de cada subtipo, B1, B2 e B3, todos diagnosticados por análise citológica) e um caso de carcinoma tímico diagnosticado por análise imunocitoquímica em embocado celular e citometria de fluxo.<sup>(29)</sup>

### ***Investigação de linfonodomegalias de outras etiologias***

O EBUS-TBNA tem sido empregado na investigação de linfonodomegalia mediastinal e hilar, tanto em doença benigna como maligna não pulmonar. Um estudo retrospectivo de linfonodomegalia mediastinal e hilar com EBUS-TBNA observou que, em 95 de 120 pacientes, o material coletado foi diagnóstico. Os diagnósticos incluíram desde hiperplasia linfonodal, linfadenites granulomatosas, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, entre outros. O estudo concluiu que as amostras obtidas por EBUS-TBNA foram suficientes para o diagnóstico e classificação da maioria das patologias em portadores de linfadenopatias mediastinais.<sup>(30)</sup> Outro estudo similar concluiu que, de 33 pacientes portadores de linfonodomegalia mediastinal e hilar a esclarecer submetidos a EBUS-TBNA, 31 tiveram material adequado para o diagnóstico: linfonodos reacionais, em 8; inflamação granulomatosa, em 11; linfomas, em 8; suspeita de linfoma de Hodgkin, em 2; e presença de células atípicas, em 2.<sup>(31)</sup>

### ***Linfomas***

Kennedy et al. avaliaram retrospectivamente 25 pacientes com suspeita de recidiva de linfoma e em investigação de linfonodomegalia mediastinal que se submeteram a EBUS-TBNA. Amostras adequadas para o diagnóstico foram observadas em 24 pacientes (96%), sem qualquer complicação pelo procedimento. Foram identificados linfomas, em 10 pacientes; e doenças benignas, em 14; e falso-negativo para linfoma, em 1 (prevalência de

11/25, 44%). Foi realizado o seguimento clínico por aproximadamente 10 meses, confirmando a regressão das linfonodomegalias em todos os 14 pacientes sem diagnóstico de linfoma, o que foi consistente com o diagnóstico benigno. Os valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para o diagnóstico de linfoma foram de, respectivamente, 90,9%, 100,0%, 100,0% e 92,9%.<sup>(32)</sup>

### *Sarcoidose*

Dentre as linfonodomegalias mediastinais e hilares benignas, a sarcoidose em seus estádios I e II pode ser diagnosticada por EBUS-TBNA. Um estudo prospectivo multicêntrico avaliou 65 pacientes com suspeita de sarcoidose (estádio I e II em 74% e 26%, respectivamente) e adenopatia hilar ou mediastinal à TC. Foram excluídos os pacientes com suspeita de malignidade, aqueles com diagnóstico prévio de sarcoidose e aqueles sem granulomas no material de punção. Os demais foram submetidos a métodos cirúrgicos diagnósticos e acompanhados clinicamente. O diagnóstico definitivo de sarcoidose foi obtido em 61 pacientes (93,8%). Os 4 pacientes restantes foram diagnosticados como portadores de granulomatose de Wegener, em 1; ou indefinido, em 3. Dos 61 pacientes com diagnóstico final de sarcoidose, foi observado granuloma não caseoso de células epitelioides no material de punção em 56 (91,8%). Nenhuma complicação foi relatada, demonstrando que o método é seguro e possui elevado rendimento diagnóstico.<sup>(8)</sup> Navani et al. avaliaram 40 pacientes com quadro clínico e radiológico sugestivo de sarcoidose estádios I e II. Daqueles, 39 pacientes foram submetidos a EBUS-TBNA e broncoscopia convencional com coleta de material por BTB, BE e punção transcarinal às cegas. O material linfonodal foi obtido por mediastinoscopia nos pacientes em que os dois métodos foram inconclusivos. Nos pacientes com diagnóstico de sarcoidose, o EBUS-TBNA teve sensibilidade de 85%, comparada a 35% da broncoscopia convencional com BTB, BE e punção transcarinal às cegas. Quando os dois métodos foram combinados, a sensibilidade elevou-se para 93%.<sup>(33)</sup>

### *Tuberculose ganglionar mediastinal*

A tuberculose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de linfonodomegalia mediastinal e hilar, mesmo na ausência de

alterações pulmonares. Um estudo multicêntrico incluiu 156 pacientes com adenopatia mediastinal à TC de tórax, sendo excluídos os portadores de tuberculose pulmonar ou extratorácica. O EBUS-TBNA foi diagnóstico em 94% dos casos, sendo a cultura positiva em 47%,<sup>(12)</sup> incluindo o diagnóstico de tuberculose multirresistente em 8 casos. A histologia compatível com tuberculose ganglionar no material de punção aspirativa foi observada em 86% dos casos.

### ***Análise do perfil molecular da neoplasia pulmonar***

A análise molecular da amostra neoplásica é essencial na identificação de biomarcadores tumorais. O objetivo é identificar os pacientes que responderão melhor a determinados tipos de quimioterápicos (terapia alvo). O material citológico e histológico coletado através de EBUS-TBNA tem sido utilizado para a análise desses marcadores tumorais.

Em um estudo com 43 pacientes com adenocarcinoma de pulmão submetidos a EBUS-TBNA para estadiamento, as amostras linfonodais coletadas foram analisadas para *epidermal growth factor receptor* (EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico). Em 11 casos, os emblocados celulares foram positivos para EGFR, tendo sido todos os casos confirmados por sequenciamento direto. Em conclusão, o EGFR é facilmente detectado no material coletado por EBUS-TBNA.<sup>(34)</sup> Outro estudo, também com 43 portadores de neoplasia pulmonar não pequenas células, analisou alguns marcadores (mutações em *KRAS*, *EGFR*, *BRAF* e *PIK3CA*) no material coletado por EBUS-TBNA e por *endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration*, conhecido como ecoendoscopia com agulha fina, havendo total concordância entre a análise dos marcadores tumorais realizada nos materiais citológicos aspirados pelos dois métodos e os materiais histológicos obtidos cirurgicamente.<sup>(35)</sup> Os autores concluíram que o material coletado durante a realização de EBUS-TBNA, se adequadamente preparado, possibilita a análise dos marcadores genéticos de neoplasia pulmonar.

### **Complicações da EBUS-TBNA**

Uma recente meta-análise foi realizada avaliando-se a efetividade de EBUS-TBNA no

estadiamento de neoplasia pulmonar. Dentre os 11 trabalhos incluídos, perfazendo um total de 1.299 pacientes, apenas uma complicação maior foi observada (0,07%) em um portador de DPOC grave e hipoxemia, que foi seguida de pneumotórax, necessitando drenagem.<sup>(36)</sup>

Em grupo de 156 pacientes investigados por linfonodomegalia mediastinal a esclarecer, 1 paciente apresentou um quadro de septicemia dois dias após a realização de EBUS-TBNA (estreptococo  $\beta$  hemolítico do grupo G). Não houve complicações durante os procedimentos.<sup>(12)</sup> Esse quadro infeccioso sugere ter havido a entrada de material intratraqueal para o mediastino. Esse mecanismo já havia sido descrito na literatura em um estudo com 45 pacientes investigados quanto a bacteremia (7% dos pacientes) após a realização de EBUS-TBNA (mesma incidência após a broncoscopia convencional).<sup>(37)</sup>

Em uma revisão recente de 14 estudos com 1.627 pacientes submetidos a EBUS-TBNA, não foram observadas complicações maiores durante ou logo após o procedimento.<sup>(38)</sup>

Em nossa experiência, observamos um único caso de sangramento endobrônquico moderado, controlado com medidas locais durante a realização de EBUS-TBNA em um grupo de 50 pacientes.<sup>(21)</sup>

## Custos e reembolso

Até o momento, em nosso meio, não há um estudo de custos do uso de EBUS-TBNA, nem um estudo comparativo financeiro entre o procedimento de EBUS-TBNA e a mediastinoscopia. Um estudo britânico recente observou que o custo total do procedimento de EBUS-TBNA foi de US\$ 2.998,00, inferior ao da mediastinoscopia, cujo custo era de US\$ 5.115,00.<sup>(39)</sup> Um artigo de revisão com dados norte-americanos<sup>(40)</sup> relatou que o valor do endoscópico de EBUS, excluídas as processadoras endoscópicas e ultrassonográficas, foi de aproximadamente US\$ 44.800,00. Cada agulha de punção específica para a realização de EBUS-TBNA teve um custo de aproximadamente US\$ 90,00.

Esses custos não são reprodutíveis em nosso meio. Isso se deve, em parte, ao elevado valor dos impostos de importação sobre os equipamentos e agulhas de punção. O valor praticado no Brasil para o equipamento EBUS, excluídas as processadoras endoscópicas e ultrassonográficas, tem sido, até o momento, de aproximadamente US\$ 73.000,00 para importação direta (preço

*free on board*, ou seja, sem taxa de transporte e sem impostos de importação). Já as agulhas de punção para EBUS-TBNA custam aproximadamente R\$ 1.200,00 (por unidade) para a compra no mercado nacional.

Até o momento, o EBUS-TBNA ainda não consta nas tabelas de procedimentos médicos da Associação Médica Brasileira. Esse fato restringe a disponibilidade do procedimento apenas para pacientes particulares ou para aqueles em hospitais que subsidiam a diferença que o Sistema Único de Saúde paga para uma broncoscopia convencional.

## Considerações finais

O procedimento EBUS-TBNA é eficaz no estadiamento e reestadiamento de neoplasia de pulmão e no esclarecimento diagnóstico de lesões ou linfonodomegalias mediastinais, paratraqueais e peribrônquicas.

Um único procedimento de EBUS-TBNA pode ser diagnóstico para neoplasias pulmonares paratraqueais e peribrônquicas e pode realizar o estadiamento linfonodal em um mesmo momento, sobretudo se realizado de forma planejada, padronizada e sequencial.

O preparo adequado do material coletado nas punções, além de proporcionar o diagnóstico citológico, pode proporcionar uma avaliação do material condensado através do embocado celular. Isso permite a análise genética de marcadores tumorais, como também o armazenamento do material para avaliações futuras com os novos métodos de análise.

A implantação de EBUS-TBNA em nosso meio requer uma reestruturação da área física, aquisição de equipamentos e treinamento de recursos humanos da equipe médica multidisciplinar e paramédica. A implantação com sucesso também passa por mudanças na forma da abordagem de pacientes que se beneficiarão do procedimento. Finalmente, para que se amplie e se assegure o acesso a essa tecnologia em nossas instituições, será necessária uma revisão da política de preços e de custos dos equipamentos, bem como de seus respectivos insumos, para que se assegure o acesso a esse tipo de tecnologia em nosso meio.

## Referências

1. Prakash UB, Offord KP, Stubbs SE. Bronchoscopy in North America: the ACCP survey. *Chest*. 1991;100(6):1668-75.

2. Rivera MP, Mehta AC; American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):131S-148S.
3. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest*. 2012;142(2):385-93.
4. Dasgupta A, Mehta AC. Transbronchial needle aspiration. An underused diagnostic technique. *Clin Chest Med*. 1999;20(1):39-51.
5. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(6):1393-400.
6. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;50(3):347-54.
7. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568-77.
8. Bolliger C, Mathur P, editors. *Interventional Bronchoscopy*. Basel: Karger; 2000.
9. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1182-6.
10. Nakajima T, Yasufuku K. The techniques of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Innovations (Phila)*. 2011;6(1):57-64.
11. Kurimoto N, Fielding D, Musani A, editors. *Endobronchial ultrasonography*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011.
12. Navani N, Molyneux PL, Breen RA, Connell DW, Jepson A, Nankivell M, et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: a multicentre study. *Thorax*. 2011;66(10):889-93.
13. Yasufuku K. EBUS-TBNA bronchoscopy. In: Ernst A, Herth F, editors. *Endobronchial Ultrasound: An Atlas and Practical Guide*. New York: Springer; 2009. p. 119-44.
14. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Yoshida S, Suzuki M, et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest*. 2010;138(3):641-7.
15. Rice DC, Steliga MA, Stewart J, Eapen G, Jimenez CA, Lee JH, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(3):862-8; discussion 868-9.
16. Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, Kimura H, Yoshino I, Yasufuku K. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(6):1009-14.
17. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest*. 2008;133(4):887-91.
18. Lannes D, Monteiro AS, Toscano E, Cavalcanti A, Nascimento M, de Biasi P, et al. Transbronchial needle aspiration of hilar and mediastinal lymph nodes [Article in Portuguese]. *Rev Port Pneumol*. 2007;13(5):651-8.
19. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE. Comparing endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration specimens with and without rapid on-site evaluation. *Cytojournal*. 2012;9:2.
20. Griffin AC, Schwartz LE, Baloch ZW. Utility of on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens. *Cytojournal*. 2011;8:20.
21. Tedde ML, Figueiredo VR, Terra RM, Minamoto H, Jatene FB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of mediastinal lymphadenopathy: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):33-40.
22. Darling GE, Dickie AJ, Malthaner RA, Kennedy EB, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2011;18(6):e304-10.
23. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2006;130(3):710-8.
24. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol*. 2008;3(6):577-82.
25. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3346-50.
26. Szlubowski A, Herth FJ, Soja J, Kołodziej M, Figura J, Cmiel A, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy--a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(5):1180-4.
27. Yasufuku K, Nakajima T, Fujiwara T, Yoshino I, Keshavjee S. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown etiology. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(3):831-6.
28. Zhao H, Wang J, Zhou ZL, Li Y, Bu L, Yang F, et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lesions. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(23):3988-92.
29. Moonim MT, Breen R, Gill-Barman B, Santis G. Diagnosis and subclassification of thymoma by minimally invasive fine needle aspiration directed by endobronchial ultrasound: a review and discussion of four cases. *Cytopathology*. 2012;23(4):220-8.
30. Ko HM, da Cunha Santos G, Darling G, Pierre A, Yasufuku K, Boerner SL, et al. Diagnosis and subclassification of lymphomas and non-neoplastic lesions involving mediastinal lymph nodes using endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Diagn Cytopathol*. 2011. doi: 10.1002/dc.21741. [Epub ahead of print].

31. Marshall CB, Jacob B, Patel S, Sneige N, Jimenez CA, Morice RC, et al. The utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration biopsy in the diagnosis of mediastinal lymphoproliferative disorders. *Cancer Cytopathol.* 2011;119(2):118-26.
32. Kennedy MP, Jimenez CA, Bruzzi JF, Mhatre AD, Lei X, Giles FJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Thorax.* 2008;63(4):360-5.
33. Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Brown JM, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology.* 2011;16(3):467-72.
34. Nakajima T, Yasufuku K, Suzuki M, Hiroshima K, Kubo R, Mohammed S, et al. Assessment of epidermal growth factor receptor mutation by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Chest.* 2007;132(2):597-602.
35. van Eijk R, Licht J, Schrupf M, Talebian Yazdi M, Ruano D, Forte GI, et al. Rapid KRAS, EGFR, BRAF and PIK3CA mutation analysis of fine needle aspirates from non-small-cell lung cancer using allele-specific qPCR. *PLoS One.* 2011;6(3):e17791.
36. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45(8):1389-96.
37. Steinfort DP, Johnson DF, Irving LB. Incidence of bacteraemia following endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Eur Respir J.* 2010;36(1):28-32.
38. Varela-Lema L, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1156-64.
39. Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, Hayward M, McAsey D, Kocjan G, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(3):255-60.
40. Sheski FD, Mathur PN. Endobronchial ultrasound. *Chest.* 2008;133(1):264-70.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Viviane Rossi Figueiredo***

Diretora. Serviço de Endoscopia Respiratória, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

### ***Márcia Jacomelli***

Supervisora. Serviço de Endoscopia Respiratória, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

### ***Ascédio José Rodrigues***

Médico Assistente. Serviço de Endoscopia Respiratória, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

### ***Mauro Canzian***

Médico. Laboratório de Anatomia Patológica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

### ***Paulo Francisco Guerreiro Cardoso***

Professor Doutor. Disciplina de Cirurgia Torácica, Departamento de Cardiopneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

### ***Fábio Biscegli Jatene***

Professor Titular. Disciplina de Cirurgia Torácica, Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.