



O papel da aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica na linfonodomegalia intratorácica isolada em pacientes não neoplásicos: um dilema comum na prática clínica

Líliã Maia Santos^{1,2} , Viviane Rossi Figueiredo³ , Sergio Eduardo Demarzo³ , Addy Lidvina Mejia Palomino³ , Márcia Jacomelli³ 

1. Programa Complementar em Endoscopia Respiratória, Serviço de Endoscopia Respiratória, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Unidade de Pneumologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.
3. Serviço de Endoscopia Respiratória, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 18 junho 2018.

Aprovado: 20 abril 2019.

Trabalho realizado no Serviço de Endoscopia Respiratória, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar o rendimento diagnóstico da *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica) em pacientes não neoplásicos com linfonodomegalia intratorácica (LI) isolada. **Métodos:** Estudo retrospectivo com pacientes com LI isolada encaminhados para EBUS-TBNA. Foram calculados a sensibilidade, especificidade, precisão, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da EBUS-TBNA no diagnóstico de linfadenopatia granulomatosa, reacional e neoplásica. Em casos de granulomas inespecíficos, linfadenopatia reacional ou resultados inconclusivos, o diagnóstico definitivo foi estabelecido por meio de outros procedimentos diagnósticos ou ao longo de pelo menos 18 meses de acompanhamento. **Resultados:** Nos 58 pacientes incluídos, a EBUS-TBNA permitiu que se estabelecesse o diagnóstico de doença granulomatosa em 22 (38%), linfadenopatia reacional em 15 (26%), câncer em 8 (14%) e outras doenças em 3 (5%). Os resultados foram inconclusivos em 10 (17%), nos quais o diagnóstico foi feito por meio de outros procedimentos broncoscópicos, em 2 (20%), ou de procedimentos cirúrgicos, em 8 (80%). O diagnóstico final de linfadenopatia reacional foi feito em 12. Destes, 11 (92%) receberam confirmação diagnóstica durante o acompanhamento e 1 (8%), por meio de mediastinoscopia. Em outros 3, o diagnóstico final foi sarcoidose ou neoplasia. Para o diagnóstico de doença granulomatosa, câncer e linfadenopatia reacional, a EBUS-TBNA apresentou sensibilidade de 73%, 68% e 92%, respectivamente; especificidade de 100%, 100% e 93%, respectivamente; precisão de 86%, 93% e 93%, respectivamente; VPP de 100%, 100% e 80%, respectivamente; VPN de 78%, 92% e 98%, respectivamente. **Conclusões:** Em pacientes não neoplásicos, doenças granulomatosas e linfadenopatia reacional parecem ser causas comuns de LI isolada. A EBUS-TBNA apresenta resultados promissores como procedimento diagnóstico minimamente invasivo de primeira linha. Os resultados obtidos pela EBUS-TBNA podem ser otimizados pelos achados clínicos e radiológicos durante o acompanhamento ou pela comparação com os resultados de outros métodos broncoscópicos.

Descritores: Aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico; Linfadenopatia/diagnóstico; Neoplasias.

INTRODUÇÃO

A linfonodomegalia intratorácica (LI) isolada pode ser causada por doenças malignas ou benignas, e muitas vezes é difícil estabelecer o diagnóstico definitivo minimamente invasivo.⁽¹⁾ Tuberculose, sarcoidose e outras doenças inflamatórias são as doenças benignas mais comuns e apresentam uma sobreposição clínica e diagnóstica considerável; como essas demandam regimes terapêuticos totalmente diferentes, isso cria um dilema para patologistas e clínicos.⁽¹⁻³⁾ Portanto, a confirmação histopatológica/microbiológica é essencial para o diagnóstico diferencial.⁽²⁾

Os linfonodos podem aumentar em resposta a comorbidades pulmonares ou cardiovasculares subjacentes;

nesses casos, a linfonodomegalia é denominada linfadenopatia reacional.⁽⁴⁾ A linfadenopatia reacional está presente em quase 50% dos pacientes com DPOC e em 35-66% daqueles com insuficiência cardíaca crônica.⁽⁴⁾ Outras doenças crônicas, tais como bronquiectasias, hipertensão arterial pulmonar e doença do tecido conjuntivo, também se relacionam com a linfadenopatia reacional.⁽⁴⁾

A *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica) é um procedimento diagnóstico útil e minimamente invasivo que permite que se realize amostragem citológica sob visualização ultrassonográfica em tempo real, o que resulta

Endereço para correspondência:

Márcia Jacomelli. Serviço de Endoscopia Respiratória, Instituto do Coração, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco I, 8º andar, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5612. E-mail: marcia.jacomelli@hc.fm.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

em maior precisão e segurança durante a amostragem de linfonodos.^(1-3,5) Atualmente, a EBUS-TBNA tem um papel estabelecido na avaliação da LI, particularmente no diagnóstico e estadiamento de pacientes com câncer e no diagnóstico de doença granulomatosa, com precisão comparável à da mediastinoscopia.^(4,5) No entanto, sabe-se menos sobre o papel da EBUS-TBNA na LI inespecífica.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o rendimento diagnóstico da EBUS-TBNA em pacientes não neoplásicos com LI isolada.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo com pacientes com LI isolada submetidos a EBUS-TBNA e atendidos no Serviço de Endoscopia Respiratória da Disciplina de Pneumologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP), entre agosto de 2011 e abril de 2017. Os dados foram extraídos do banco de dados da instituição. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas (Protocolo n. 1.630.604).

Foram incluídos no estudo os pacientes encaminhados para avaliação de LI isolada. A LI foi caracterizada pela presença de pelo menos um linfonodo mediastinal ou hilar > 1 cm de diâmetro no eixo curto com base na TC ou com valor padronizado de captação > 2,5 na *positron emission tomography* (PET, tomografia por emissão de pósitrons)/TC. Os critérios de exclusão foram os seguintes: presença de lesão endobrônquica durante a broncoscopia videoassistida convencional realizada imediatamente antes da EBUS-TBNA, história ou suspeita de câncer e perda de seguimento.

Para localizar linfonodos aumentados, a TC ou PET/TC de tórax foi avaliada antes do procedimento. O mapa linfonodal recomendado pela *International Association for the Study of Lung Cancer* (Associação Internacional de Estudo do Câncer de Pulmão) foi usado para padronizar a nomenclatura das cadeias linfonodais em todos os procedimentos e facilitar a comunicação.⁽⁶⁾

Todos os procedimentos foram realizados com anestesia tópica — lidocaína a 1% aplicada por meio da técnica “*spray-as-you-go*” — e sedação moderada com midazolam (5 mg), fentanil (100 µg) e infusão lenta de propofol (aproximadamente 200 mg). A EBUS-TBNA foi precedida por broncoscopia videoassistida convencional (BF-Q180; Olympus Medical Systems Corp., Tóquio, Japão) para acessar as vias aéreas e identificar lesões endobrônquicas passíveis de serem submetidas a biópsias. Todos os procedimentos de EBUS com sonda convexa foram realizados através de orifícios naturais (nariz ou boca) por um broncoscopista experiente treinado em broncoscopia convencional e intervencionista. Em todos os casos, foram usados um broncoscópio de EBUS (BF-UC180F; Olympus Medical Systems, Tóquio, Japão) e uma agulha descartável de calibre 22 compatível com o broncoscópio: NA-201SX-4022 (Olympus Medical Systems),

ECHO-HD-22-EBUS-O (Cook Medical, Winston-Salem, NC, EUA) ou GUS-45-18-022 (Medi-Globe, Achenmühle, Alemanha).

A TBNA foi realizada com uma agulha de calibre 22 e com pressão negativa, e a coleta de amostras seguiu protocolos de rotina padronizados. Os aspirados obtidos por meio da TBNA foram imediatamente montados em lâminas e fixados em etanol a 95% para citologia; o restante do aspirado foi fixado em formaldeído a 10% e embebido em parafina para a análise de blocos celulares. Quando havia suspeita de doença granulomatosa, a amostra obtida por meio de TBNA era também descarregada em um recipiente estéril com solução salina normal e enviada para cultura de fungos e micobactérias; realizava-se biópsia transbrônquica (BTB), fixando a amostra em formaldeído a 10% e embebendo-a em parafina para análise histológica; coletava-se o lavado broncoalveolar, que era então enviado para análise microbiológica e citológica. Quando havia suspeita de tuberculose, os espécimes obtidos eram submetidos a coloração de Ziehl-Neelsen e enviados para cultura de micobactérias em meio Löwenstein-Jensen. Não se realizou *rapid on-site evaluation* (ROSE, avaliação rápida no local).

Quando a EBUS-TBNA indicava granulomas inespecíficos, linfonodos reacionais ou resultados inconclusivos, o diagnóstico definitivo era feito por meio de outros procedimentos endoscópicos, de procedimentos cirúrgicos ou de acompanhamento clínico e radiológico durante pelo menos 18 meses. Os critérios diagnósticos foram os seguintes: presença de granulomas caseosos ou não caseosos consistentes com tuberculose, doença fúngica, sarcoidose ou outras doenças granulomatosas; cultura positiva para um microrganismo específico na amostra de linfonodo e presença de células neoplásicas no material aspirado.

A EBUS-TBNA era considerada diagnóstica se resultasse no diagnóstico específico de doença maligna ou inflamatória. Um linfonodo era considerado reacional se uma investigação minuciosa assim o demonstrasse ou se ele permanecesse estável na TC e na avaliação clínica durante pelo menos 18 meses de acompanhamento.

A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN) e a precisão diagnóstica para cada doença foram calculados com base no número de diagnósticos bem-sucedidos feitos pela EBUS-TBNA e no número de procedimentos de EBUS-TBNA. Foram considerados casos verdadeiros positivos aqueles em que a EBUS-TBNA estabeleceu o diagnóstico correto. Foram considerados casos falsos positivos aqueles em que o diagnóstico foi feito e depois alterado em virtude de outros procedimentos ou durante o período de acompanhamento. Casos verdadeiros negativos foram aqueles em que não foi diagnosticada doença por meio de EBUS-TBNA, outros procedimentos ou acompanhamento. Casos falsos negativos foram aqueles em que não foi possível estabelecer o diagnóstico por meio de EBUS-TBNA, sendo, portanto, necessários outros procedimentos ou acompanhamento. As variáveis foram descritas em forma de frequência absoluta e relativa.

Todas as análises foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 para Windows (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Durante o período de estudo, um total de 196 pacientes foram submetidos a EBUS-TBNA para o diagnóstico de LI isolada. Destes, 138 foram excluídos: 132 em virtude de história ou suspeita de câncer, 3 em virtude de lesão endobrônquica detectada durante a broncoscopia convencional e 3 em virtude de perda de seguimento (Figura 1). Portanto, foram incluídos 58 pacientes, 33 (56,9%) dos quais eram do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 53 ± 15 anos. As comorbidades mais comuns foram infecção por HIV e/ou HCV e doença autoimune, seguidas de DPOC. Todos os exames de TC revelaram LI. Os achados tomográficos mais comuns foram nódulos pulmonares, massas pulmonares, derrame pleural e infiltrados pulmonares. Um total de 159 linfonodos foram avaliados por EBUS; destes, 79 (49,7%) foram amostrados por EBUS-TBNA. Dos linfonodos amostrados, a média do diâmetro no eixo curto foi de $17,8 \pm 6,6$ mm, e a maioria era subcarinal ou paratraqueal. A média de punções realizadas em cada linfonodo foi de $3,5 \pm 1,5$. Essas características encontram-se resumidas na Tabela 1.

A EBUS-TBNA diagnosticou doença granulomatosa em 22 pacientes (38%), linfonodos reacionais em 15 (26%), neoplasias em 8 (14%) e outras doenças em 3 (5%). Em 10 casos (17%), as amostras obtidas por meio de EBUS-TBNA não foram adequadas para a histopatologia. Das 10 amostras, 8 também foram encaminhadas para cultura e análise microbiológica, cujos resultados foram negativos e, portanto, inconclusivos (Figura 1). Nenhuma complicação importante foi registrada.

No tocante a doenças granulomatosas, a EBUS-TBNA identificou micobacteriose em 5 pacientes (22,7%), histoplasmose em 1 (4,5%), sarcoidose em 1 (4,5%) e silicose em 1 (4,5%; Figura 1). Tuberculose foi diagnosticada em 4 pacientes (granulomas caseosos identificados por análise de blocos celulares em 2 e resultado positivo para BAAR no esfregaço do material aspirado em 2). Todos os 4 responderam ao tratamento da tuberculose. *Mycobacterium kansasii* foi isolada em cultura do material aspirado em 1 paciente. Nos demais 14 pacientes com granulomas inespecíficos pela EBUS-TBNA (63,6%), o diagnóstico definitivo foi feito por meio da associação com outros métodos broncoscópicos, em 6 (42,9%), por meio de biópsia cirúrgica, em 3 (21,4%), e durante o acompanhamento, em 5 (35,7%; Tabela 2).

Dos 15 pacientes que receberam diagnóstico de linfadenopatia reacional, 12 (80%) tiveram seu diagnóstico confirmado posteriormente. Destes, 11 (92%) tiveram seu diagnóstico confirmado durante o período de acompanhamento e 1 (8%), por meio de mediastinoscopia. Os outros 3 pacientes (20%) receberam diagnóstico de sarcoidose (durante o período de acompanhamento), hemangioendotelioma epitelióide

Tabela 1. Características gerais dos pacientes, achados radiológicos e linfonodos amostrados por aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica (N = 58).^a

Característica	Resultado
Sexo	
Masculino	25 (43,1)
Feminino	33 (56,9)
Idade, anos	53 ± 15
Comorbidades	
HCV/HIV	3 (5,2)
Doença autoimune	3 (5,2)
DPOC	2 (3,4)
Tuberculose pleural	1 (1,7)
Cicatrizes de tuberculose pulmonar	1 (1,7)
Derrame pericárdico	1 (1,7)
Transplante de coração	1 (1,7)
Diabetes	1 (1,7)
Hipertensão arterial	1 (1,7)
Achados tomográficos	
Linfonodos	58 (100)
Nódulos pulmonares	12 (20,7)
Bilaterais	9 (15,5)
LSD	2 (3,4)
LSD + LSE	1 (1,7)
Tamanho, mm	14 ± 8
Massas	4 (6,9)
Mediastinais	2 (3,4)
Paratraqueais	1 (1,7)
Hilares	1 (1,7)
Tamanho, mm	64 ± 14
Micronódulos pulmonares	1 (1,7)
Derrame pleural	4 (6,9)
Infiltrados pulmonares	3 (5,2)
Enfisema	1 (1,7)
Atelectasia pulmonar	1 (1,7)
Opacidades em vidro fosco	1 (1,7)
Linfonodos amostrados	79 (49,7)
Localização	
Paratraqueal	27 (34,2)
Subcarinal	41 (51,9)
Hilar	2 (2,5)
Interlobar	9 (11,4)
Tamanho, mm	$17,8 \pm 6,6$
Número de punções	$3,5 \pm 1,5$

LSD: lobo superior direito; e LSE: lobo superior esquerdo. ^aValores expressos em forma de n (%) ou média \pm dp.

(por meio de BTB) ou linfoma (por meio de análise do líquido cefalorraquidiano; Tabela 2). Comorbidades subjacentes estiveram presentes em 83% dos 12 pacientes com um diagnóstico definitivo de linfadenopatia reacional: doença infecciosa/inflamatória (tuberculose pleural em tratamento, pneumonia em organização ou miocardite), em 25%, e doenças crônicas (infecção por HIV, hepatite C, doença autoimune, DPOC, regurgitação mitral grave ou hipotireoidismo), em 58%.

Dos 8 resultados neoplásicos, a EBUS-TBNA estabeleceu o diagnóstico definitivo em 4: adenocarcinoma, em 2, e carcinoma pulmonar de células não pequenas, em 2. A histopatologia levantou a suspeita de linfoma não Hodgkin em 3 casos, todos os quais foram confirmados por biópsia cirúrgica dos linfonodos. O diagnóstico de carcinoma indiferenciado permaneceu o mesmo após

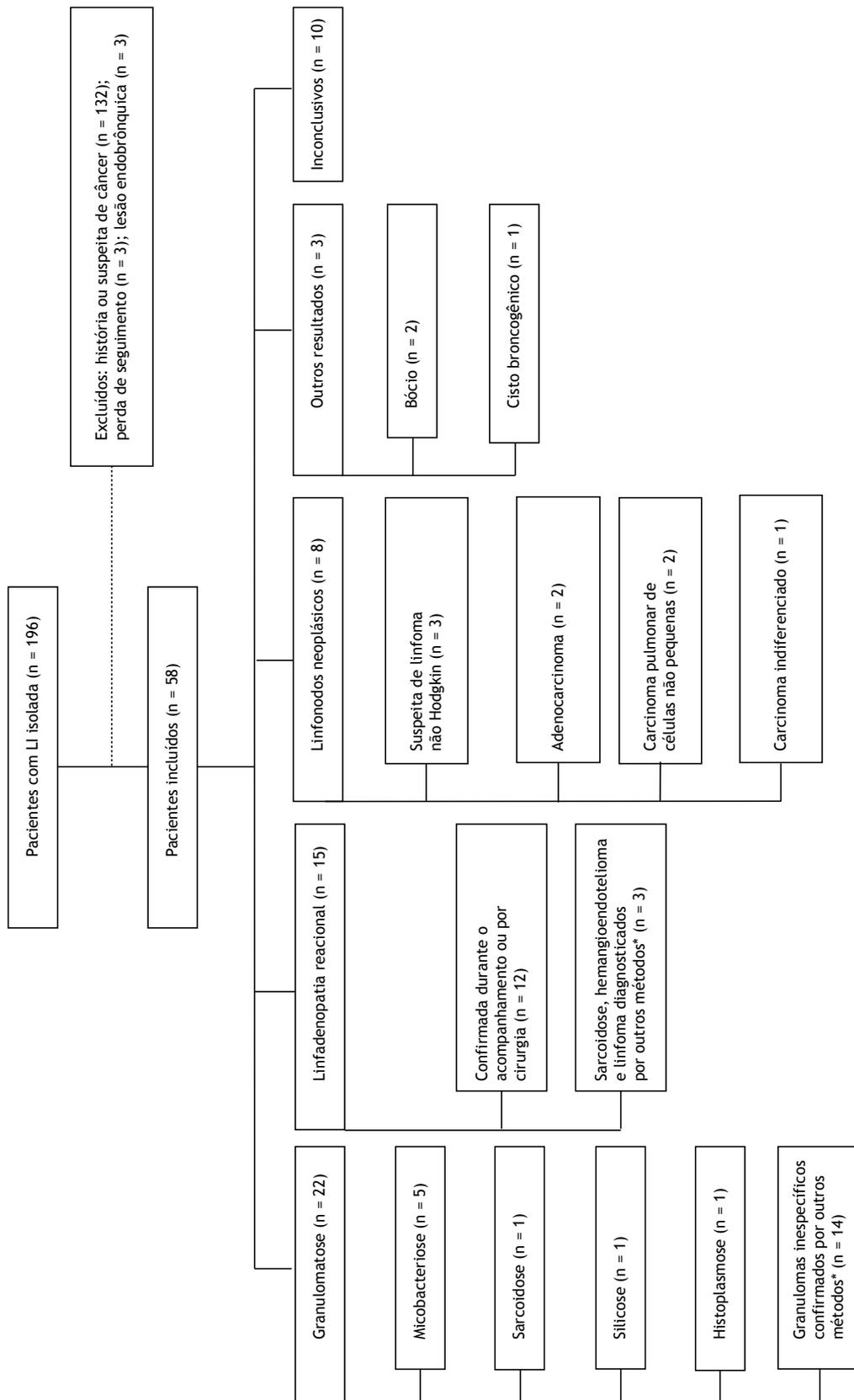


Figura 1. Fluxograma dos pacientes submetidos a aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica para o diagnóstico de linfonodomegalia intratorácica isolada. LI: linfonodomegalia intratorácica. *Outros métodos (broncoscopia, cirurgia ou análise do líquido cefalorraquidiano).

Tabela 2. Métodos diagnósticos além da aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica que estabeleceram o diagnóstico em casos de granulomas inespecíficos, linfonodos reacionais e resultados inconclusivos.

Método diagnóstico	Granulomas inespecíficos	Resultados inconclusivos	Linfonodos reacionais
LBA	Sarcoidose (n = 1) (mais achados clínicos e radiológicos)	Aspergilose (n = 1)	
Biópsia transbrônquica	Sarcoidose (n = 5) (linfocitose no lavado broncoalveolar e/ou CD4/CD8 elevada)	Sarcoidose (n = 1) (linfocitose no lavado broncoalveolar e/ou CD4/CD8 elevada) <i>M. tuberculosis</i> (n = 1)	Hemangioma epiteloide (n = 1)
Mediastinoscopia	<i>M. avium</i> (n = 1)	Sarcoidose (n = 1) Histoplasmose (n = 1) Mediastinite fibrosante (n = 1)	
Biópsia cirúrgica de linfonodos extratorácicos	<i>M. tuberculosis</i> (n = 1) Cútis laxa granulomatosa (n = 1)	Linfadenopatia reacional (n = 1) Sarcoidose (n = 2)	
Biópsia transtorácica		Linfoma (n = 1)	
Análise do líquido cefalorraquidiano			Linfoma (n = 1)
Acompanhamento	Sarcoidose (n = 5)		Sarcoidose (n = 1)

a biópsia cirúrgica de linfonodos em 1 paciente. Além disso, a EBUS-TBNA estabeleceu o diagnóstico de bócio mergulhante em 2 pacientes e de cisto broncogênico em 1.

Na citologia, a presença de hemácias (n = 9) e poucas células linfóides (n = 1) tornaram as amostras inadequadas para o diagnóstico, o que poderia explicar os resultados inconclusivos. Em 8 desses casos, as amostras foram também enviadas para análise microbiológica, mas os resultados foram negativos. O diagnóstico definitivo dos resultados inconclusivos da EBUS-TBNA foi estabelecido por meio de outros métodos broncoscópicos, em 2 casos (20%), e por meio de biópsia cirúrgica, em 8 casos (80%; Tabela 2).

A realização de LBA ou BTB com EBUS-TBNA ajudou a alcançar o diagnóstico definitivo de granuloma inespecífico, linfadenopatia reacional ou resultado "inconclusivo" por EBUS-TBNA em 33,3% dos casos.

A sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e precisão da EBUS-TBNA para o diagnóstico de granulomatose, neoplasia e linfadenopatia reacional estão especificados na Tabela 3. O rendimento diagnóstico global foi de 77,6%, e os possíveis resultados falsos foram de 5%.

DISCUSSÃO

Em nossa amostra, composta por pacientes sem história ou suspeita de câncer, a LI isolada revelou principalmente doenças benignas, o que está de acordo com a literatura.^(1,7) A EBUS-TBNA apresentou alta sensibilidade e eficácia relativa ao custo na investigação de primeira linha, tornando desnecessária a mediastinoscopia em 87% dos pacientes com LI.⁽⁴⁾ Nosso estudo mostrou que a EBUS-TBNA é uma ferramenta útil para o diagnóstico diferencial de LI isolada, uma etapa importante que fornece orientação a respeito da utilidade e aplicabilidade de diferentes opções terapêuticas.

As doenças granulomatosas — tuberculose, infecções fúngicas e sarcoidose — são as mais comuns causas benignas de LI e, da mesma forma, foram as doenças mais comumente diagnosticadas pela EBUS-TBNA em nosso estudo, correspondendo a 38% dos casos.^(4,7) As doenças granulomatosas têm várias características clínicas, radiológicas e patológicas em comum, o que às vezes torna sua diferenciação árdua, aumentando a importância do diagnóstico tecidual.⁽⁸⁾ A relação entre características morfológicas dos granulomas — não caseosos na sarcoidose e caseosos na tuberculose e em infecções fúngicas — e achados clínicos e radiológicos pode ajudar a diferenciar essas doenças. Esfregaço e cultura de material aspirado podem confirmar causas infecciosas e excluir a sarcoidose.⁽⁸⁻¹¹⁾

Foi relatado que a sensibilidade da EBUS-TBNA para o diagnóstico de doença granulomatosa varia de 64,0% a 80,9%, com precisão de 70,0-83,3% e VPN de 33,0-42,8%^(7,12); os maiores resultados foram apresentados em um estudo prospectivo realizado por Çağlayan et al.,⁽⁷⁾ no qual foram incluídos 72 pacientes com suspeita de doença granulomatosa. Em nosso estudo, encontramos valores de sensibilidade dentro da faixa relatada na literatura atual, excelente especificidade e VPP, além de alto VPN e precisão. Esses resultados foram alcançados não obstante a natureza retrospectiva de nosso estudo e de uma menor suspeita de doença granulomatosa do que a relatada no estudo supracitado.⁽⁷⁾

A sarcoidose é uma doença multissistêmica que afeta os pulmões e os linfonodos em quase todos os pacientes.^(13,14) Seu diagnóstico baseia-se em achados clínicos e radiológicos, na relação CD4/CD8 (> 3,5) no lavado broncoalveolar, na confirmação tecidual de granulomas não caseosos de células epiteloideas e na exclusão de doenças infecciosas e malignas.⁽¹³⁻¹⁵⁾ O rendimento diagnóstico da broncoscopia flexível para a sarcoidose pulmonar é de cerca de 70%, e o da EBUS-TBNA pode chegar a 86%.⁽¹⁵⁾ Um ensaio clínico multicêntrico randomizado que incluiu 304

Tabela 3. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e precisão da aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica para o diagnóstico de doença granulomatosa, neoplasias e linfonodos reacionais.

Diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Precisão
Granulomatose	73,3	100	100	77,8	86,2
Neoplasias	66,7	100	100	92,0	93,1
Linfonodos reacionais	92,3	93,3	80,0	97,7	93,1

VPP: valor preditivo positivo; e VPN: valor preditivo negativo.

pacientes com sarcoidose mostrou que o rendimento diagnóstico global da BTB foi de 53%, com resultados melhores em pacientes no estágio II da doença (66%) do que naqueles no estágio I (38%).⁽¹³⁾ No entanto, o rendimento diagnóstico global da EBUS-TBNA foi maior (80%), com resultados melhores em pacientes no estágio I da doença (84%) do que naqueles no estágio II (77%).⁽¹³⁾ Uma revisão sistemática e meta-análise da eficácia e segurança da EBUS-TBNA na sarcoidose revelou um rendimento diagnóstico global de 79%.⁽¹⁴⁾ Segundo relatos, a sensibilidade da EBUS-TBNA para o diagnóstico de sarcoidose é de 64-84%.^(7,12) Esses resultados excelentes e o fato de que a combinação de EBUS-TBNA com BTB e biópsias endobrônquicas pode aumentar significativamente o rendimento diagnóstico sugerem que a EBUS-TBNA deveria ser rotineiramente empregada para o diagnóstico de sarcoidose sempre que disponível. Em nosso estudo, a EBUS-TBNA possibilitou o diagnóstico definitivo em apenas 1 paciente; os demais diagnósticos foram confirmados por meio de outros métodos broncoscópicos, tais como linfocitose no lavado broncoalveolar, relação CD4/CD8 elevada e/ou granuloma não caseoso na BTB; em outros casos, achados clínicos e radiológicos contundentes sugeriram o diagnóstico de sarcoidose, o qual foi confirmado durante o acompanhamento dos pacientes. Embora a EBUS-TBNA isoladamente não tenha sido capaz de estabelecer o diagnóstico diferencial em 14 casos de doença granulomatosa em nosso estudo, ela foi capaz de detectar granulomas em 11 casos com diagnóstico de sarcoidose, e seus resultados foram inconclusivos ou indicaram linfonodos reacionais em apenas 5 casos.

A LI é a forma mais comum da tuberculose extrapulmonar, correspondendo a 30-40% dos casos.⁽⁹⁾ Infelizmente, seu diagnóstico é desafiador porque não há características clínicas e radiológicas específicas e porque são comuns os resultados negativos de baciloscopia e cultura de escarro em virtude da ausência de envolvimento parenquimatoso.⁽⁹⁻¹¹⁾ Demonstrou-se que a EBUS-TBNA é uma ferramenta diagnóstica eficaz na tuberculose extrapulmonar, com alta sensibilidade e rendimento diagnóstico de 80-94%, pois pode alcançar linfonodos mediastinais e hilares comumente envolvidos para que as amostras possam ser enviadas para análise citológica e microbiológica.^(10,11,16-18) No entanto, a taxa de cultura positiva para tuberculose nesse tipo de amostra é, segundo se relata, de 14-62%, o que pode ser devido à escassez de BAAR nos linfonodos ou à falta de material celular adequado nas amostras obtidas a partir de tecido necrótico.^(9,16,18,19) Em nosso estudo, a EBUS-TBNA diagnosticou tuberculose em 4 casos, metade dos quais foi diagnosticada em esfregaços

de material aspirado em conjunto com granulomas necrosantes ou linfonodos reacionais. Infelizmente, em virtude do pequeno número de diagnósticos de tuberculose em nosso estudo, não podemos comparar nossos resultados com os de outros estudos.

A taxa de pacientes com diagnóstico de linfadenopatia reacional por EBUS-TBNA no presente estudo foi considerável (26%), sendo que linfonodos reacionais foram a segunda causa mais comum de LI isolada. O rendimento diagnóstico da EBUS-TBNA foi bom; 80% dos diagnósticos de linfadenopatia reacional foram confirmados, a maioria (92%) durante o período de acompanhamento. Apenas 1 caso foi confirmado por meio de mediastinoscopia. Apenas 2 pacientes com linfonodos reacionais não apresentaram comorbidades associadas. A sensibilidade e o VPN para esse diagnóstico por meio de EBUS-TBNA foram de 92,3% e 91,1%, respectivamente. Esses resultados nos permitem confiar na EBUS-TBNA quando ela indica linfonodos reacionais, especialmente em pacientes com outras doenças inflamatórias ou crônicas e na ausência de um alto grau de suspeita de doença maligna ou outro diagnóstico. Alguns estudos relataram uma incidência de LI de aproximadamente 35% em pacientes com HIV com base nos achados da TC, e isso pode ser um desafio para os clínicos em virtude da variedade de diagnósticos diferenciais.⁽²⁰⁾ Embora a EBUS-TBNA possa ajudar os pacientes a evitar procedimentos cirúrgicos em casos assim, poucos estudos avaliaram sua utilidade nesses pacientes. Segundo Han et al.,⁽²⁰⁾ a EBUS-TBNA pode prevenir a mediastinoscopia em 89% dos casos; dispensa anestesia geral e hospitalização na maioria dos centros e apresenta baixa taxa de grandes complicações e mortalidade. Em nosso estudo, houve apenas 2 pacientes com HIV: 1 recebeu diagnóstico de linfadenopatia reacional confirmado durante o período de acompanhamento e 1 recebeu diagnóstico de granuloma inespecífico que mostrou ser devido a *Mycobacterium avium*, por meio de mediastinoscopia.

Em nosso estudo, a EBUS-TBNA apresentou especificidade muito boa em doenças benignas; quase todos os casos foram confirmados sem necessidade de procedimentos mais invasivos. Além disso, pode-se melhorar a precisão da EBUS-TBNA por meio de outros procedimentos broncoscópicos, tais como LBA, BTB e biópsia endobrônquica, realizados durante o mesmo procedimento quando há infiltrados ou secreções pulmonares e especialmente quando há granulomas inespecíficos, linfonodos reacionais ou resultados inconclusivos. Em nosso estudo, a EBUS-TBNA permitiu que se estabelecesse o diagnóstico definitivo em um

terço de casos quando associado a outros procedimentos broncoscópicos.

O linfoma é uma causa comum de tumores mediastinais; entretanto, apenas 10% são linfomas mediastinais primários em adultos.⁽²¹⁾ Embora a sensibilidade da EBUS-TBNA para detectar linfomas seja relativamente mais baixa — porque muitas vezes são necessárias amostras grandes para alcançar a celularidade adequada e avaliar a arquitetura tecidual — a EBUS-TBNA tem, segundo relatos, sensibilidade de 76,0-90,9% e especificidade de 100% quando usada com a citometria de fluxo e a análise imuno-histoquímica.^(1,22) Em um estudo realizado por Nunez et al.,⁽²²⁾ 89% dos pacientes com linfadenopatia profunda foram diagnosticados por meio de biópsia por aspiração com agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica ou por EBUS. Os autores também observaram que pelo menos duas passagens adicionais podem fornecer um número adequado de células para a análise de citometria de fluxo, e a maioria dos pacientes submetidos a essa modalidade diagnóstica não precisou ser submetida a excisão cirúrgica de linfonodos.⁽²²⁾ Em nosso estudo, a EBUS-TBNA não foi capaz de estabelecer o diagnóstico definitivo de linfoma; ela levantou a suspeita de linfoma

em 2 casos, posteriormente confirmados por meio de biópsia cirúrgica dos linfonodos. Esse achado pode ser explicado pela baixa suspeita de linfoma no momento do procedimento e, conseqüentemente, pela ausência de análise de citometria de fluxo e imuno-histoquímica.⁽¹⁾

As limitações de nosso estudo são as típicas de qualquer estudo retrospectivo. Além disso, nossa população foi relativamente pequena, e alguns subgrupos (em particular, casos de doença maligna) ficaram sub-representados. Finalmente, a ROSE não estava disponível em nossa rotina. Entendemos que a ROSE é importante para levantar a suspeita de um diagnóstico específico e direcionar a análise do material coletado (cultura, citometria de fluxo ou outras).

Em suma, linfonodos inflamatórios e infecciosos foram os achados mais comuns em nossos pacientes não neoplásicos com LI isolada. A EBUS-TBNA apresentou boa sensibilidade e alto VPN e deve, portanto, ser considerada um procedimento diagnóstico minimamente invasivo de primeira linha nesses casos. A precisão pode ser otimizada usando adequadamente os achados clínicos e radiológicos para orientar a avaliação complementar, o acompanhamento e o uso de métodos broncoscópicos.

REFERÊNCIAS

- Yang H, Wang S, Teng J, Han B, Sun J. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing non-specific inflammatory intrathoracic lymphadenitis. *Clin Respir J*. 2018;12(2):691-698. <https://doi.org/10.1111/crj.12580>
- Wang L, Wu W, Teng J, Zhong R, Han B, Sun J. Sonographic Features of Endobronchial Ultrasound in Differentiation of Benign Lymph Nodes. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(12):2785-2793. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.07.019>
- Ayub II, Mohan A, Madan K, et al. Identification of specific EBUS sonographic characteristics for predicting benign mediastinal lymph nodes. *Clin Respir J*. 2018;12(2):681-690. <https://doi.org/10.1111/crj.12579>
- Evison M, Crosbie PA, Morris J, Martin J, Barber PV, Booton R. A study of patients with isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA [published correction appears in *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):e000040corr1]. *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):e000040. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2014-000040>
- Korrungruang P, Boonsangskul V. Diagnostic value of endobronchial ultrasound elastography for the differentiation of benign and malignant intrathoracic lymph nodes. *Respirology*. 2017;22(5):972-977. <https://doi.org/10.1111/resp.12979>
- Rusch WW, Asamura H, Watanabe H, 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):568-577. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e>
- Çağlayan B, Salepci B, Fidan A, Kiral N, Cömert SS, Yavuzer D, et al. Sensitivity of convex probe endobronchial sonographically guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of granulomatous mediastinal lymphadenitis. *J Ultrasound Med*. 2011;30(12):1683-1689. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.12.1683>
- Dhooria S, Gupta N, Bal A, Sehgal IS, Aggarwal AN, Sethi S, et al. Role of Xpert MTB/RIF in differentiating tuberculosis from sarcoidosis in patients with mediastinal lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA: a study of 147 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;33(3):258-266.
- Kiral N, Çağlayan B, Salepci B, Torun Parmaksiz E, Fidan A, Comert SS, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. *Med Ultrason*. 2015;17(3):333-338. <https://doi.org/10.11152/med.2013.2066.173.nki>
- Ye W, Zhang R, Xu X, Liu Y, Ying K. Diagnostic Efficacy and Safety of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Intrathoracic Tuberculosis: A Meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2015;34(9):1645-1650. <https://doi.org/10.7863/ultra.15.14.06017>
- Navani N, Molyneaux 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):889-893. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200063>
- Low SY, Koh MS, Ong TH, Phua GC, Anantham D. Use of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the diagnosis of granulomatous mediastinal lymphadenopathy. *Ann Acad Med Singapore*. 2014;43(5):250-254.
- von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, Eberhardt R, Herth FJ, in 't Veen JC, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(23):2457-2464. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5823>
- Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2012;106(6):883-892. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.02.014>
- Dziedzic DA, Peryt A, Orlowski T. The role of EBUS-TBNA and standard bronchoscopic modalities in the diagnosis of sarcoidosis. *Clin Respir J*. 2017;11(1):58-63. <https://doi.org/10.1111/crj.12304>
- Li W, Zhang T, Chen Y, Liu C, Peng W. Diagnostic Value of Convex Probe Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Mediastinal Tuberculous Lymphadenitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2015;21:2064-2072. <https://doi.org/10.12659/MSM.894526>
- Madan K, Mohan A, Ayub II, Jain D, Hadda V, Khilani GC, et al. Initial experience with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) from a tuberculosis endemic population. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2014;21(3):208-214. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000080>
- Geake J, Hammerschlag G, Nguyen P, Wallbridge P, Jenkin GA, Korman TM, et al. Utility of EBUS-TBNA for diagnosis of mediastinal tuberculous lymphadenitis: a multicentre Australian experience. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):439-448.
- Thangakunam B, Isaac BTJ, Christopher DJ. Endobronchial ultrasound experience in a high tuberculosis prevalence setting. *Indian J Tuberc*. 2017;64(3):196-200. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2016.11.035>
- Han AY, Tan AH, Koh MS. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Biomed Res Int*. 2015;2015:257932. <https://doi.org/10.1155/2015/257932>
- Senturk A, Babaoglu E, Kilic H, Hezer H, Dogan HT, Hasanoglu HC, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(10):4169-4173. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.10.4169>
- Nunez AL, Jhala NC, Carroll AJ, Mikhail FM, Reddy VV, Xian RR, et al. Endoscopic ultrasound and endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of deep-seated lymphadenopathy: Analysis of 1338 cases. *Cytojournal*. 2012;9:14. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.95845>