



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Guilherme Zappellini Zanette

**ANÁLISE DA REPRODUTIBILIDADE E ACURÁCIA DO EXAME
CITOPATOLÓGICO DO LAVADO BRONCOALVEOLAR PARA O
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PULMÃO**

Florianópolis
2020

Guilherme Zappelini Zanette

**ANÁLISE DA REPRODUTIBILIDADE E ACURÁCIA DO EXAME
CITOPATOLÓGICO DO LAVADO BRONCOALVEOLAR PARA O
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PULMÃO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação
em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do título de mestre em Ciências
Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Sherley Casimiro
Onofre

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Zanette, Guilherme Zappelini
Análise da reprodutibilidade e acurácia do exame
citopatológico do lavado broncoalveolar para diagnóstico de
câncer de pulmão / Guilherme Zappelini Zanette ;
orientador, Alexandre Sherlley Casimiro Onofre, 2020.
41 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Neoplasias pulmonares. 3.
Broncoscopia. 4. Reprodutibilidade dos testes. I. Onofre,
Alexandre Sherlley Casimiro. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas-Novo. III. Título.

Guilherme Zappelini Zanette

**Análise da reprodutibilidade e acurácia do exame citopatológico do lavado
broncoalveolar para o diagnóstico de câncer de pulmão**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Fabio May

Universidade Federal de Santa Catarina

Membro da banca

Prof. Dr. Leonardo De Lucca Schiavon

Universidade Federal de Santa Catarina

Membro de banca

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi
julgado adequado para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre

Orientador

Florianópolis, 2020

Dedico este trabalho à minha esposa, Pollyana, que brotou em mim a fértil semente da ciência.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida.

Aos meus pais Márcio B. Zanette e Paula Zappellini por estruturar amor e educação nas bases da minha construção pessoal.

À minha esposa Pollyana, que me permitiu conhecer e dividir sua vida comigo. Contigo aprendi a não soltar a mão da ciência em minha trajetória profissional. Teu exemplo e dedicação científica me inspiram. Você é o Sol.

Ao meu filho Bernardo por dia após dia me inspirar a ser um homem melhor. Descobri contigo que de todas as finitudes da vida, amor não é uma delas.

Ao meu avô, Dr. Clito Zappellini Neto, por ter sido o exemplo que guiou meus passos nesta bela profissão e ao meu tio, Carlos Alberto Zappellini, que foi e permanece sendo meu mestre.

Ao meu orientador, Alexandre, por acreditar neste projeto, pela ética de trabalho e por todos os incentivos neste período. Não posso deixar de mencionar a atenção e respeito que dispensaste a mim quando fui até a UFSC apenas com a vontade em minha bagagem.

Ao Dr. Fabio May e Dr. Leonardo De Lucca Schiavon por aceitarem compor a banca e engrandecer este trabalho com vossos conhecimentos.

A todos os colaboradores dos hospitais, laboratórios e universidades. Com toda certeza sem vocês este projeto não seria possível.

“ O homem não é nada além daquilo que a educação faz dele”

Immanuel Kant

RESUMO

Introdução: Dentre os exames para o diagnóstico de câncer de pulmão, a broncoscopia flexível ou fibrobroncoscopia tem sido usada para identificação e localização das lesões, obtenção de amostra tecidual, lavados brônquico/broncoalveolar e escovado brônquico. **Objetivo:** Avaliar a reprodutibilidade do lavado broncoalveolar a partir dos resultados citopatológicos de três avaliadores distintos e determinar o desempenho do lavado broncoalveolar para o diagnóstico de câncer. **Metodologia:** Tratou-se de uma pesquisa transversal do tipo exploratória, a amostra foi composta pelos pacientes submetidos fibrobroncoscopias entre julho de 2017 a julho de 2019. As lâminas contendo amostras de tecido foram analisadas pelos avaliadores em momentos distintos e realizadas às cegas, no qual somente o pesquisador teve acesso à origem do resultado de cada lâmina. As análises foram realizadas por meio de estatística descritiva e inferencial. **Resultados:** Foram incluídos 28 pacientes. A idade média foi de 63 anos; maioria do sexo feminino (57,1%); tabagista (87,5%); com carga tabágica superior ou igual a 30 anos/maço (85,8%); com média de exposição ao tabaco foi de 52,66 anos/maço. A análise do grau de concordância inter-examinadores encontrou um percentual global de concordância de 88,10% e um valor de *kappa* de 0,76 – sendo classificado como “boa concordância” (IC95%: 0,57-0,95). **Conclusões:** O Lavado Broncoalveolar, possui boa especificidade, boa reprodutibilidade e alta concordância inter-examinadores, possuindo, assim, papel fundamental na rotina diagnóstica do câncer de pulmão.

Palavras-chave: Neoplasias Pulmonares, Broncoscopia, Reprodutibilidade dos testes.

ABSTRACT

Introduction: Among the tests for the diagnosis of lung cancer, flexible bronchoscopy or fibrobronchoscopy has been used to identify and locate lesions, obtain tissue samples, bronchial / bronchoalveolar lavages and bronchial brushing. **Objective:** To evaluate the reproducibility of the bronchoalveolar lavage from the cytopathological results of three different evaluators and to determine the performance of the bronchoalveolar lavage for the diagnosis of cancer. **Methodology:** This was a cross-sectional exploratory study, the sample was composed of patients undergoing fibrobronchoscopy between July 2017 and July 2019. The slides containing tissue samples were analyzed by the evaluators at different times and performed blindly, in which only the researcher had access to the origin of the result of each slide. The analyzes were performed using descriptive and inferential statistics. **Results:** 28 patients were included. The average age was 63 years; most women (57.1%); smoker (87.5%); with smoking load greater than or equal to 30 years / pack (85.8%); with an average exposure to tobacco was 52.66 years / pack. The analysis of the degree of inter-examiner agreement found an overall percentage of agreement of 88.10% and a kappa value of 0.76 - being classified as "good agreement" (95% CI: 0.57-0.95). **Conclusions:** The Bronchoalveolar Lavage has good specificity, good reproducibility and high inter-examiner agreement, thus having fundamental role in the routine diagnosis of lung cancer.

Keywords: Lung neoplasms, Bronchoscopy, Reproducibility of results.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição dos percentuais de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN por avaliador	28
Gráfico 2 - Curva ROC e AUC relativas ao desempenho total do LBA no presente estudo .	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos participantes da pesquisa quanto as variáveis idade, sexo, tabagismo e carga tabágica.	25
Tabela 2 - : Relação entre as características da lesão e desfecho CP e LBA positivo	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBNPC – Carcinoma Bronquico de Não Pequenas Células

CEC – Carcinoma Escamocelular

CPC – Carcinoma de Pequenas Células

CP - Câncer de Pulmão

FBC - Fibrobroncoscopia

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LBA - Lavado Broncoalveolar

VPP – Valores Preditivos Positivos

VPN – Valores Preditivos Negativos

TD – Teste Diagnóstico

PPT - Probabilidade Pré Teste

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL.....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
4. METODOLOGIA.....	20
4.1 DESENHO DO ESTUDO	20
4.2. LOCAL DE ESTUDO.....	20
4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	21
4.3.1- Critérios de inclusão.....	21
4.3.2- Critérios de exclusão	21
4.4 VARIÁVEIS.....	21
4.5 ANÁLISE DOS DADOS	22
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	22
5. RESULTADOS.....	23
6 DISCUSSÃO	27
7. CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS	34
APÊNDICE A	34
APÊNDICE B.....	38

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão (CP) é o tumor maligno mais comum, constituindo a principal causa de morte por câncer em todo mundo (PÉREZ-CALLEJO *et al.*, 2016) (27% das mortes câncer-relacionadas) (PÉREZ-RAMÍREZ *et al.*, 2016) e seu subtipo não-pequenas células (CBNPC) o responsável pela maioria dos casos (75 a 80% dos novos diagnósticos). Em termos de incidência, é a neoplasia mais frequente (1,2 milhões de novos casos por ano) e a que possui os mais elevados índices de mortalidade (1,2 milhões de mortes por ano) (PÉREZ-CALEJO *et al.*, 2016). Estima-se um aumento anual de sua incidência mundial em torno de 2% e possui alta letalidade, com sobrevida média cumulativa em 5 anos variando entre 13 a 21%. Ao final do século XX o câncer de pulmão se tornou uma das principais causas de mortes evitáveis no mundo (INCA, s/d).

O tabaco permanece como o principal fator de risco associado com o desenvolvimento de CP embora número significativo de pacientes não tenha história de uso do cigarro. A proporção de pacientes não fumantes com câncer de pulmão tende a aumentar nos próximos anos em virtude do sucesso dos programas de cessação do tabagismo (NORONHA *et al.*, 2012).

Em estágios precoces, a cirurgia com ressecção completa é a forma de tratamento que oferece as melhores chances de cura, com sobrevida em 5 anos de até 75% (GOLDSTRAW *et al.*, 2007). O sucesso da ressecção é baseado na avaliação patológica da margem de ressecção brônquica, vascular e mediastinal do espécime cirúrgico, bem como na dissecação mediastinal linfonodal (RAMI-PORTA *et al.*, 2005). Assim, acredita-se que o diagnóstico precoce possui um importante papel da redução da morbimortalidade por este tipo de neoplasia (RONG *et al.*, 2016).

Para o diagnóstico definitivo, existe uma variedade de técnicas disponíveis (citologia do escarro, fibrobroncoscopia, broncoscopia com navegação eletromagnética, punção transtorácica, etc.). O que deve ser levado em consideração na opção por um ou outro método é a maximização do rendimento do procedimento selecionado tanto para o diagnóstico quanto para o estadiamento da lesão e a proteção do paciente contra testes invasivos desnecessários (RIVERA *et al.*, 2013).

Quanto à broncoscopia flexível ou fibrobroncoscopia (FBC), esta tem sido usada para identificação e localização das lesões na árvore traqueobrônquica, possibilitando a obtenção de espécimes no intuito de realizar o diagnóstico, como amostra tecidual, lavados brônquico/broncoalveolar e escovado brônquico. Alguns pacientes possuem um risco

aumentado para a realização de biópsia via FBC, como os portadores de enfisema com bolhas pulmonares. Assim, em muitas ocasiões o examinador se utiliza da coleta dos lavados (brônquico e broncoalveolar) para análise posterior e diagnóstico definitivo (RIVERA *et al.*, 2013).

Neste contexto, a citologia vem ganhando importância e sendo cada vez mais utilizada para o diagnóstico das neoplasias pulmonares a partir de diversas técnicas disponíveis para obtenção de material, como a citologia esfoliativa (escarro induzido), citologia abrasiva (escovado brônquico, lavado brônquico, lavado broncoalveolar) e citologia obtida de aspiração por agulha fina (guiada por ultrassom transesofágico ou tomografia computadorizada) (IDOWU *et al.*, 2010).

O diagnóstico citomorfológico do câncer de pulmão nem sempre é fácil em virtude de armadilhas e mimetizações que podem resultar em falso-positivos, gerando morbidade e mortalidade ou falso-negativos, incorrendo em atraso no diagnóstico e tratamento (IDOWU *et al.*, 2010). Em mãos de citopatologistas experientes, a taxa de falso-positivo é de aproximadamente 1% (THIVOLET-BÉJUI, 1197).

Desta forma, este estudo tem por objetivo avaliar a reprodutibilidade (grau de concordância inter-examinadores) do lavado broncoalveolar a partir dos resultados citopatológicos de 3 avaliações distintas bem como determinar o desempenho do lavado broncoalveolar (LBA) para o diagnóstico de CP.

2.2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a acurácia e reprodutibilidade da análise citopatológica do lavado broncoalveolar para o diagnóstico de CP.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a população amostral no que tange sexo, faixa etária e quantificação da exposição ao tabaco;
- Avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do exame citopatológico para o diagnóstico de neoplasia pulmonar coletado através de exame de fibrobroncoscopia;
- Relacionar o resultado do LBA com visibilidade, tamanho e posição da lesão suspeita de CP;

3 REVISÃO DE LITERATURA

O CP é a neoplasia mais diagnosticada no mundo desde 1985 e a principal causa de morte câncer-relacionada (INCA, s/d), sendo responsável por mais mortes anuais que neoplasias de cólon, mama e próstata juntas (SHUKLA *et al.*, 2015). Em 2018 foram estimados 2,1 milhões de novos casos em todo o mundo, o que equivale a 18,4% dos diagnósticos totais de câncer com 1,8 milhões de óbitos (TOMAR; YIJAY; DIXIT, 2016). Em homens é o tipo de câncer que mais mata, assim como em mulheres em países desenvolvidos e o segundo em mulheres em países em desenvolvimento. No Brasil, o CP é a principal causa de morte no gênero masculino e a segunda no feminino, sendo responsável por 16.139 mortes em homens e 11792 mortes em mulheres no ano de 2017 (TRAVIS *et al.*, 2015). Segundo estimativa do INCA (2020), para cada ano do triênio 2020 – 2022 são esperados 17.760 novos casos de CP em homens e 12.440 em mulheres no Brasil, correspondendo a um risco estimado de 16,99 novos casos a cada 100 mil homens e 11,56 para cada 100 mil mulheres. Mais especificamente, em se tratando dos municípios que compõem a Foz do Rio Itajaí (AMFRI), houve 111 mortes em 2017 secundárias ao CP (DATASUS, 2020).

Quanto à agressividade, o CP possui uma razão mortalidade/incidência (M/I) de, aproximadamente, 90%. Em função de sua alta letalidade, o perfil geográfico da incidência pode ser observado pela mortalidade, principalmente em lugares onde não existe informação de casos novos. A sobrevida em cinco anos é baixa na maioria das populações do mundo, cerca de 10% a 15%. Isso porque, em geral, esse tipo de câncer é detectado em estágios avançados, uma vez que não são observados sintomas em seus estágios iniciais (THIVOLET-BÉJUI, 1197).

O principal fator de risco para o CP permanece sendo o uso do tabaco. O risco atribuível ao cigarro na carcinogênese do CP é de aproximadamente 90%, e outros fatores ambientais (exposição ao amianto, cromo, níquel, arsênio, etc.) correspondem aos 10% restantes (INCA, 2020). O padrão da ocorrência desse tipo de neoplasia, em geral, reflete o consumo de cigarros da sua região. As mais altas taxas de incidência são observadas na Europa e na Ásia Oriental (MALTA *et al.*, 2016; NORONHA *et al.*, 2012).

Interrupção do tabagismo é a principal medida para prevenir o carcinoma brônquico de não pequenas células (CBNPC). A maneira mais efetiva de reduzir morbidade e mortalidade relacionadas ao CP é a conscientização da população: descontinuar tabagismo atual e prevenir novos tabagistas (MOYER, 2014).

O câncer de pulmão é geralmente classificado em dois grupos: o carcinoma de pequenas células (carcinomas *oat-cell*) e o CBNPC. Dentro desse segundo grupo, estão incluídos o

adenocarcinoma, o carcinoma escamocelular (CEC) e o carcinoma de grandes células (ZHANG *et al.*, 2020). No início da década de 70, o CEC era o subtipo histológico mais comum entre os CBNPC, seguido pelo adenocarcinoma, mas, atualmente, observa-se uma inversão deste padrão, que fora iniciada por volta de 1975 com um importante aumento na incidência de adenocarcinomas (MALTA *et al.*, 2016).

De acordo com Gray & Kocjan (2010), as características morfológicas citológicas para diferenciar o carcinoma escamoso são: células escamosas anormais com núcleo aumentado e picnótico com intensidade de coloração variável; formas celulares bizarras, queratinização anormal, dissociação celular, especialmente em tumores diferenciados e diátese tumoral.

De acordo com os mesmos autores, as características morfológicas do carcinoma de pequenas células são agrupamentos alongados de células tumorais pequenas dissociadas, citoplasma escasso, núcleo irregular amoldado, cromatina granular com espaços paracromatínicos, nucléolos de difícil visualização e alterações degenerativas comuns (GRAY & KOCJAN, 2010).

Já o adenocarcinoma é diferenciado pelos agregados celulares com características próprias, núcleos pleomórficos excêntricos aumentados, nucléolo proeminente e citoplasma claro ou vacuolizado abundante, e seu subtipo, o adenocarcinoma *in situ* (antigo carcinoma bronquioloalveolar) apresenta grupos glandulares coesivos numerosos, células redondas regulares com amplo citoplasma não-fagocítico, mínimo aumento da relação núcleo/citoplasma e hipercromasia ou núcleo vesicular com nucléolo proeminente e fundo da lâmina mucóide claro (GRAY & KOCJAN, 2010).

O carcinoma de células grandes apresenta grupos desorganizados de células evidentemente malignas grandes, população de células isoladas pleomórficas, citoplasma variável, alta relação núcleo/citoplasma, neutrófilos intracitoplasmáticos e fundo da lâmina necrótico (GRAY & KOCJAN, 2010).

O CBNPC corresponde a 75-80% dos casos de CP recém-diagnosticados e em geral sua distinção com o Carcinoma de Pequenas Células (CPC) pode ser presumida através dos achados clínicos e de exames de imagem. Caso a suspeita seja CPC, o diagnóstico deve ser preferencialmente firmado por meios menos invasivos (citologia de escarro, toracocentese, etc). No caso de CBNPC, o método diagnóstico será definido pelo estágio presumido da doença buscando métodos com relação risco-benefício mais favoráveis (FBC, punção percutânea, etc.) (NOVAES *et al.*, 2008).

Apenas 20% dos casos de CP são diagnosticados em fase precoce. A maior parte dos diagnósticos é feita em estágios avançados, quando a possibilidade de cura é menor (MOYER,

2014). A suspeita inicial de CP se dá, geralmente, através de uma radiografia de tórax anormal associada a sintomas locais ou sistêmicos secundários ao tumor. A partir desta suspeita inicial, a modalidade selecionada para o diagnóstico deve levar em conta o tamanho e a localização da lesão no pulmão, bem como seu potencial metastático (SCHREIBER; MCCRORY, 2003). As principais formas de diagnóstico são a citologia do escarro, broncoscopia (associada à suas diferentes técnicas auxiliares – biópsia, escovado brônquico, lavado brônquico/broncoalveolar), biópsias transtorácicas com agulha e biópsias cirúrgicas. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é método útil tanto para diagnóstico quanto para estadiamento do CP e vem sendo cada vez mais utilizada nos últimos anos (SCHREIBER; MCCRORY, 2003).

O *US Preventive Services Task Force* atualmente recomenda o *screening* de CP com tomografia computadorizada com baixa dosagem de radiação, anual, para indivíduos assintomáticos na faixa etária entre 55 e 80 anos, que tenham exposição tabágica mínima de 30 anos/maço (que não tenham parado de fumar por período superior a 15 anos) (MOYER, 2014).

A broncoscopia é o principal método diagnóstico para CP em pacientes com lesões endoscópicas visíveis (KJETIL *et al*, 2008) e fornece visualização direta da árvore traqueobrônquica, permitindo amostragem focal das lesões com considerável representatividade tecidual e celular. As lavagens brônquicas são realizadas por instilação de solução salina nos brônquios principais com posterior retirada por sucção. O escovado brônquico é obtido pelo esfregaço da escova diretamente na lesão tumoral sob visualização direta. O LBA permite a coleta de exsudatos celulares provenientes das vias periféricas e espaços alveolares por instilação e aspiração também de solução salina (TOMAR; YIJAY; DIXIT, 2016). Diversos estudos desde 1970 vêm sendo realizados para determinar o desempenho deste exame. Para lesões endobrônquicas, a biópsia tem melhor sensibilidade (aprox. 74%), seguida pelo escovado brônquico (59%) e lavados (48%), gerando uma sensibilidade global de 88% (SCHREIBER; MCCRORY, 2003).

Em face ao bom rendimento para lesões endobrônquicas, a sensibilidade para lesões periféricas é menor (62%), sendo que nestes casos o desempenho do escovado brônquico (52%) é melhor, seguido pela biópsia transbrônquica (46%) e lavado brônquico/broncoalveolar (43%) (KJETIL *et al.*, 2008).

A utilidade do lavado broncoalveolar no diagnóstico de CP foi primeiramente descrito por volta de 1980, sendo confirmada por estudos subsequentes nos anos que se seguiram. Diagnósticos de adenocarcinoma *in situ* (antigo carcinoma bronquioloalveolar) foram os primeiros realizados, muito provavelmente por se manifestar como infiltrado semelhante à pneumonia (característica deste subtipo histológico) (MOYER, 2014) e até os dias atuais

permanecem como melhor desempenho diagnóstico do LBA (sensibilidade 93% contra 50% para carcinoma escamoso) (ZHANG *et al.*, 2020). Estudos mais antigos encontram na combinação de citologia de escarro, lavado brônquico e lavado broncoalveolar uma sensibilidade global de 75% para diagnóstico de linfangite carcinomatosa (LEVY; HORAK; LEWIS, 1988). Em geral, o rendimento diagnóstico do lavado broncoalveolar fica próximo a 50%, variando entre 35% a 69% em algumas séries (REMARD, 1990).

Desde 1950 pode-se observar o desenvolvimento e melhoria das várias técnicas de citologia respiratória, como citologia do escarro, escovação brônquica através de FBC, LBA e punção por agulha fina. Para cada tipo histológico, o tipo de apresentação difere: CEC e CPC tem preferência pelos brônquios principais, acessíveis à FBC, enquanto adenocarcinoma e carcinoma de grandes células se desenvolvem na periferia da árvore traqueobrônquica, além dos limites de alcance do aparelho de broncoscopia (THIVOLET-BÉJU, 2010).

Atualmente, o tratamento do CP varia entre cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia alvo (TA) e terapia biológica. Para os tumores localizados, sem disseminação extrapulmonar (Estágios I e II), o tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica com boa perspectiva de cura. Para os tumores em estágio III, a quimioterapia neoadjuvante é o tratamento de escolha, seguida ou não de cirurgia de resgate (ZHANG *et al.*, 2020).

Em se tratando de CP avançado, especificamente CBNPC, houve recente progresso terapêutico, o qual é atribuído ao conhecimento molecular, novas tecnologias e desenvolvimento de novas drogas que atuam em anormalidades moleculares específicas (TA). Para estes pacientes com CP avançado e que não são candidatos à TA, o tratamento de primeira linha permanece sendo a quimioterapia baseada em platina, com ou sem bevacizumab (GOLDSTRAW *et al.*, 2016).

4. METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

A pesquisa foi transversal do tipo exploratória. As fibrobroncoscopias foram realizadas sem interferência dos pesquisadores. Em cada local de realização do exame fora adicionado o questionário de pesquisa (QP) (anexo A) para que fosse respondido pelo médico responsável pela realização do referido exame. A partir da chegada dos materiais e QP no laboratório de escolha do examinador, os mesmos foram analisados à luz das informações clínicas obtidas, sendo esta primeira avaliação tabulada para a pesquisa. Quando da retirada do resultado no laboratório, o paciente foi orientado sobre a pesquisa (objetivos, aspectos éticos, etc.) e convidado a participar do projeto e, conforme aceitação, assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A partir disto, as lâminas e o QP foram enviados até Florianópolis (Laboratório de Citologia da UFSC) e analisados pelo segundo e terceiro avaliador. As análises foram realizadas às cegas, ou seja, somente o pesquisador teve acesso à origem do resultado de cada lâmina.

4.2. LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi desenvolvido em dois laboratórios de anatomia patológica situados em Itajaí/SC e Balneário Camboriú/SC os quais realizam sistematicamente exames citopatológicos e anatomopatológicos de diversas neoplasias incluindo as intratorácicas. Estes serviços atendem aos municípios integrantes da Associação dos Municípios da Foz do Rio Itajaí (AMFRI).

O terceiro local de análise das amostras foi o Laboratório de Citologia Clínica do Departamento de Análises Clínicas, do centro de Ciências da Saúde da UFSC.

Vale ressaltar que os locais de estudo foram eleitos pela expertise de seus analisadores na interpretação de citologia pulmonar, principalmente no quesito malignidades intratorácicas.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população alvo foram os pacientes que realizaram fibrobroncoscopias por suspeita de CP no período de julho de 2017 a julho de 2019.

A amostra se deu por conveniência, e foi composta pelos pacientes que foram submetidos à coleta de lavado broncoalveolar passíveis de análise citopatológica, respeitando os critérios de inclusão e exclusão.

4.3.1- Critérios de inclusão

- Coleta de amostra de lavado broncoalveolar passível de análise citopatológica;
- Autorização manifesta pelo paciente em forma de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice B).

4.3.2- Critérios de exclusão

- Impossibilidade técnica de avaliação da amostra de lavado brônquico pelos analisadores.
- Pacientes cujo diagnóstico final não foi identificado até a conclusão da fase de coleta da pesquisa

4.4 VARIÁVEIS

As variáveis foram organizadas em três grupos que seguem: características do paciente, características do material obtido (lavado broncoalveolar) e características da doença de base.

Nesta direção, seguem-se a descrição das variáveis que fizeram parte deste estudo de acordo com cada grupo supracitado:

4.4.1- Quanto às características dos pacientes:

- **Sexo:** feminino e masculino;
- **Idade:** idade em anos completos;

- **Tempo de tabagismo:** expresso em anos/maço;

4.4.2 - Quanto às características do lavado broncoalveolar:

- **Presença de células atípicas:** Positivo e negativo para neoplasia;

4.4.3 - Quanto às características da doença de base:

- **Lesão visível à fibrobroncoscopia:** presença ou não de lesão endobrônquica identificável ao exame;

- **Tamanho da lesão ao exame de imagem:** classificada em menor que 2 cm ou maior/igual a 2 cm segundo laudo de radiologista responsável, tomando por base o último exame de imagem antes da fibrobroncoscopia;

- **Posição da lesão:** Central ou periférica de acordo com laudo radiológico;

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram tabulados em planilhas do *Excel for Windows*® versão 1902 e analisados por meio de estatística descritiva, considerando nível de significância de 95%. Os testes de qui-quadrado e exato de Fisher, cálculos de Razões de Chances (*Odds Ratio*), curvas de características operacionais relativas ao receptor (*Receiver Operating Characteristics – ROC curve*) assim como seus parâmetros [sensibilidade, especificidade e área sob a curva (AUC)] foram aplicados nestas avaliações utilizando o programa *MedCalc Statistical Software*, versão 19.1.5 (*MedCalc Software bv, Ostend, Belgium*). O grau de concordância inter-examinadores (reprodutibilidade) foi estimado utilizando o coeficiente *Kappa de Fleiss*, que mede a concordância entre avaliações múltiplas.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Os princípios éticos da pesquisa foram seguidos em todas as fases do estudo, de acordo com a Resolução CNS Nº 466, de 12 de dezembro de 2012⁽²⁸⁾, recebendo parecer positivo pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina sob parecer 71103117.6.0000.0121

5. RESULTADOS

Foram selecionados 41 pacientes que realizaram fibrobroncoscopia por suspeita de câncer de pulmão. Destes, 13 (31,7%) foram excluídos de acordo com os critérios de inclusão/exclusão estabelecidos, resultando, assim, em 28 pacientes incluídos na presente pesquisa.

A idade média foi de 63 anos (desvio padrão de ± 9 ; variância 45-83; moda 59). A maioria dos pacientes era do sexo feminino 16 (57,1%) e tabagista 21 (87,5%) com carga tabágica superior ou igual a 30 anos/maço 21 (85,8%), sendo que a média de exposição ao tabaco foi de 52,66 anos/maço. A tabela 1 detalha os dados relacionados à caracterização da amostra.

Tabela 1: Distribuição dos participantes da pesquisa quanto as variáveis idade, sexo, tabagismo e carga tabágica.

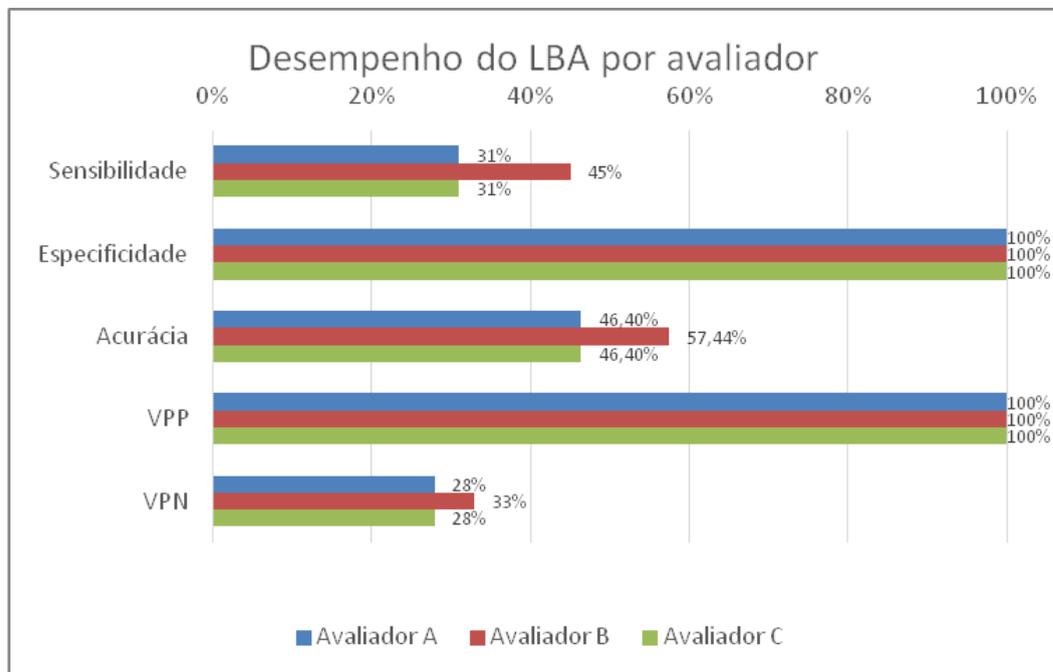
N=28			
Variáveis	N	%	P*
Sexo			
Masculino	12	42,86	
Feminino	16	57,14	0,4497
Idade			
≤ 60 anos	10	35,71	
> 60 anos	18	64,29	0,1306
Tabagista			
Sim	21	87,50	
Não	3	12,50	0,0002
Carga tabágica			
< 30 anos/maço	3	12,50	
≥ 30 anos/maço	21	87,50	0,0143

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

A análise do grau de concordância inter-examinadores (reprodutibilidade) dos diagnósticos citopatológicos encontrou um percentual global de concordância de 88,10% e um valor de *kappa* de 0,76 – sendo classificado como “boa concordância” (IC95%: 0,57-0,95).

Quanto ao desempenho do lavado broncoalveolar para o diagnóstico de câncer de pulmão, estratificou-se os resultados para cada avaliador independente. Os avaliadores A e C apresentaram o mesmo desempenho: sensibilidade 31%, especificidade 100%, valor preditivo positivo 100%, valor preditivo negativo 28% e acurácia 46,4%. O avaliador B obteve desempenho ligeiramente superior, com sensibilidade de 45%, especificidade 100%, Valor Preditivo Positivo 100% e Valor Preditivo Negativo 33%, o que resultou em uma acurácia de 57%, conforme demonstrado no gráfico 1.

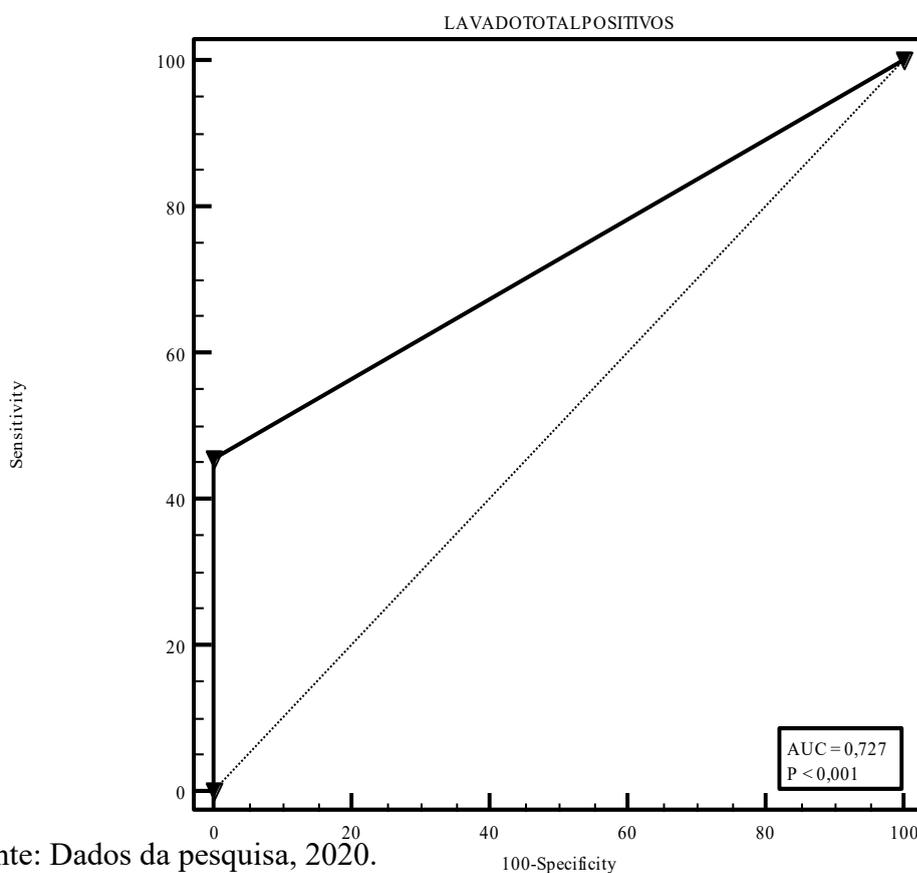
Gráfico 1: Distribuição dos percentuais de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN por avaliador.



Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Analisando de forma mais detalhada estes dados relativos ao desempenho do LBA, realizamos a sobreposição das 3 avaliações citopatológicas para determinar a curva ROC, o que resultou em uma AUC de 0,72 (IC 95% 0,52 – 0,87; $p < 0,0001$), como demonstrado no gráfico 2.

Gráfico 2: Curva ROC e AUC relativas ao desempenho total do LBA no presente estudo.



Dentre os pacientes incluídos no estudo, 22 (78,5%) tinham lesões maiores ou iguais a 2 cm e eram únicas em 23 (82,1%) dos casos. Quanto à posição das lesões, 18 (66,6%) pacientes tinham lesão central, enquanto 9 (33,3%) apresentavam lesões periféricas e apenas 1 paciente apresentou lesões tanto centrais quanto periféricas.

Em se tratando de visibilidade da lesão ao exame de FBC, em 12 (44,4%) dos pacientes foi observada lesão endobrônquica e destes, 11 (91,6%) foram diagnosticados com neoplasia (ao exame ou posteriormente).

A tabela 2 demonstra a relação entre as características da lesão com a positividade do LBA e o diagnóstico de CP.

Tabela 2: Relação entre as características da lesão e desfecho CP e LBA positivo

Diagnóstico de CP			
Variáveis	Odds ratio CP	95% IC	P valor
Posição da lesão (central x periférica)	22,5000	2,0311 - 249,2500	0,0112
Tamanho da lesão (≥ 2 cm x < 2 cm)	6,3333	0,8478 - 47,3111	0,072
Visibilidade da lesão (visível x não visível)	5,5000	0,5451 - 55,4959	0,1483
LBA Positivo			
Variáveis	Odds ratio LBA	95% IC	P valor
Tamanho da lesão (≥ 2 cm x < 2 cm)	3,4615	0,3439 to 34,8441	0,2919
Posição da lesão (central x periférica)	2,5455	0,4139 to 15,6526	0,3134
Visibilidade da lesão (visível x não visível)	1,4286	0,2968 to 6,8769	0,6564

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

O OR para lavado brônquico positivo foi de 1,42 (0,29-6,87) em relação à visibilidade da lesão; 7,20 (0,74-69,38) em relação à posição central da lesão; 3,46 (0,34-34,84) em relação ao tamanho da lesão maior ou igual a 2 centímetros. Já no que se refere ao desfecho CP, o OR foi de 5,50 (0,54-55,49) em relação à visibilidade da lesão; 22,50 (2,03-249,25) em relação à posição central da lesão; 6,33 (0,84-47,31) em relação ao tamanho da lesão maior ou igual a 2 centímetros.

6 DISCUSSÃO

Escolher um teste diagnóstico (TD) muitas vezes é tarefa difícil. Além de seu desempenho, fatores como disponibilidade e custos devem ser levados em consideração pelo médico no processo de tomada de decisão. Há que se respeitar uma hierarquia para tal: 1) Capacidade e performance diagnóstica; 2) Disponibilidade e aceitação; 3) Custos (FARDY; BARRET, 2015).

De fato, sensibilidade e especificidade, são úteis na avaliação do desempenho de um método, porém falham em determinar a importância ou o significado de um resultado positivo ou negativo para o paciente, desta forma, utilizam-se os valores preditivos positivos (VPP) ou negativos (VPN) de um TD. Além disso, a reprodutibilidade de um teste diagnóstico, principalmente quando se utiliza uma avaliação subjetiva dos resultados, deve ser avaliada através uma medida apropriada como o índice *kappa*, que revela o grau de concordância inter ou intra-examinadores (FARDY; BARRET, 2015).

A broncoscopia flexível ou fibrobroncoscopia para o diagnóstico de câncer de pulmão (CP) foi introduzida inicialmente por Ikeda e a biópsia realizada através dela era, e permanece sendo, a principal técnica para obtenção de material para o diagnóstico (RADHA; AFROZ; PRASAD, 2014; RABAHI *et al*, 2012). A utilização do lavado broncoalveolar (LBA) para o diagnóstico de câncer de pulmão tem seus primeiros relatos por volta de 1980 e é considerado útil e seguro para coleta de elementos celulares do pulmão (RADHA; AFROZ; PRASAD, 2014), além de diversos estudos na literatura demonstrarem um benefício na associação deste com o exame histopatológico obtido por biópsia endobrônquica ou transbrônquica (RADHA; AFROZ; PRASAD, 2014; RABAHI *et al*, 2012).

No que tange a diferenciação por sexo, verificou-se que esta pesquisa diferiu de estudos similares, pois a prevalência foi do sexo feminino (M=42,9%; F=57,1%), enquanto nas outras pesquisas a prevalência foi do sexo masculino (M=67,1%; F=32,9%) (LORENZONI; DONATTI; MULLER; DOBASHI, 2001)/ (M=60,9%; F=39,1%) (VIJAY; NUWAL; DIXIT, 2016). Este padrão de predomínio feminino na amostra estudada pode ser explicado pelo gradativo aumento da incidência de câncer de pulmão nas mulheres, relação esta que no século passado era de 10 homens para cada mulher segundo Roth *et al*. (2008) e atualmente a estimativa para novos casos em 2020 se encontra em 1,42 homens para cada mulher (INCA, 2020). Outra relação pode ser feita com a distribuição de gênero na principal cidade do estudo – Itajaí. Segundo dados do IBGE (2020), na faixa etária dos 40 aos 84 anos, há um predomínio

de mulheres na população, mesmo fenômeno observado em Balneário Camboriú, outra cidade em que o estudo foi desenvolvido.

Quanto ao consumo de tabaco, os resultados foram congruentes com os achados de Novaes *et al.* (2008), que identificaram o consumo de tabaco em 89,4% dos casos avaliados e uma média de exposição de 47,02 anos/maço (87,5% prevalência e média de 52,66 do presente estudo). A relação entre o tabagismo e CP é bem consolidada na literatura desde 1950. Ainda segundo Novaes *et al.* (2008), o risco de morte de um paciente tabagista por CP é 20 – 30 vezes maior do que na população que não possui tal hábito.

Embora vários estudos tenham desempenhado com sucesso o papel de avaliar o rendimento do LBA para o diagnóstico de CP, até o presente momento, nenhum dado acerca da reprodutibilidade do exame para este fim foi encontrado na literatura. Desta forma, a boa reprodutibilidade encontrada no presente trabalho (κ 0,76 – concordância 88,10%) vem agregar à qualidade já conhecida do referido exame e ratificar seu papel na investigação diagnóstica do CP.

Em se tratando do desempenho do LBA para diagnóstico de CP, os valores encontrados pelo avaliador principal (tomamos como base para comparação aquele com melhor desempenho) no presente estudo (S=45,45%; E=100%; VPP=100%; VPN=33,33%) se assemelham aqueles já amplamente divulgados por inúmeros estudos a partir de 1980. É importante ressaltar que o VPP tem relação direta com a prevalência da doença na amostra, portanto, espera-se que seja alto naqueles pacientes que realizam a broncoscopia por suspeita de CP. Ainda, os valores preditivos encontrados em um estudo não podem ser aplicados à qualquer paciente caso a probabilidade pré-teste (PPT) deste difira da PPT da amostra estudada. Já a acurácia (AC) do exame em nossa casuística (57,14%) pouco difere de outro estudo (VIJAY; NUWAL; DIXIT, 2016), que foi de 44,77% para o LBA, e também se aproxima da AC de outros métodos testados neste estudo, como o escovado brônquico, que foi de 65,67%.

Tomar *et al.* ⁽²³⁾ selecionaram 67 pacientes, todos com suspeita de CP, para realização de FBC e encontraram uma prevalência da doença de 94% em sua amostra. Roth *et al.* (2008), analisando retrospectivamente 1438 fibrobroncoscopias, encontraram 493 pacientes onde a indicação do exame foi suspeita de CP e destes, 74,44% confirmaram o diagnóstico. Rong *et al.* (2016), em estudo conduzido no *Gansu Provincial Hospital and Affiliated Hospital of Jining Medical University*, na China, selecionaram 127 pacientes com lesões periféricas suspeitas de malignidade, submetendo-os à coleta histológica previamente à FBC, e encontraram uma prevalência de CP de 67,7% em sua amostra. Análogo às pesquisas citadas, o presente estudo obteve uma prevalência de 78,5% de CP na amostra. É importante ressaltar que a prevalência

alta nestes estudos muito provavelmente está relacionada à seleção dos pacientes, a qual se deu pela suspeita de neoplasia de pulmão e não de forma aleatória na população geral.

No presente estudo as chances de obtenção de um LBA positivo foram maiores quando a lesão era visível à FBC [OR 1,42 (0,29-6,87) p=0,65], central [OR 2,54 (0,41 – 15,65) p=0,31] e com tamanho maior ou igual a 2cm [OR 3,46 (0,34-34,84) p=0,29]. Estes achados vão ao encontro dos dados apresentados por Roth *et al.* (2008), que associaram um maior rendimento diagnóstico não só do LBA mas também do escovado, biópsia transbrônquica e biópsia endobrônquica tanto nas lesões maiores quanto naquelas visíveis. Da mesma forma, Lorenzoni *et al.* (2001), estudando 89 pacientes com diagnósticos de CP que foram submetidos à FBC, e dividindo a amostra em dois grupos de acordo com a visibilidade da lesão, encontrou um maior rendimento diagnóstico deste exame combinando citologia e histopatologia no subgrupo de lesão visível. Estes achados são compatíveis com o que é observado na rotina clínica, porém, se faz necessário a realização de estudos específicos que correlacionem estes fatores diretamente à positividade do LBA.

Uma limitação do presente estudo foi o tamanho amostral, o qual poderia ter sido maior, caso não tivéssemos perdido aproximadamente 30% dos pacientes pela falta de coleta do lavado broncoalveolar pelo médico broncoscopista. Ainda, é importante ressaltar que a não coleta do LBA em favorecimento apenas da realização da biópsia é prática que vem crescendo, principalmente quando há visibilidade da lesão e não se justifica, uma vez que, conforme dados expostos anteriormente, a associação dos dois métodos resulta em um maior percentual de positividade (RABAH *et al.*, 2012).

7. CONCLUSÃO

O LBA, possui boa especificidade, VPP e acurácia, além de boa reprodutibilidade, com uma alta concordância inter-examinadores, portanto, ainda possui papel fundamental na rotina diagnóstica do CP durante a realização de FBC em combinação com o exame histopatológico. Tamanho, visibilidade e posição da lesão parecem influenciar no rendimento do LBA, no entanto, sugere-se novos estudos com uma amostra mais ampla a fim de ratificar estes achados.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução n. 466 de 12 de dezembro de 2012**. Dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012, 12p.

DATASUS. Sistema de Informação sobre Mortalidade. 2017. Acesso em fevereiro de 2020.

FARDY, J.M; BARRETT, B.J. Evaluation of diagnostic tests. **Methods Mol Biol**. V. 1281, p. 289-300. 2015.

GOLDSTRAW, P; CHANSKY, K; CROWLEY, J; RAMI-PORTA, R; ASAMURA, H; EBERHARDT, W.E; NICHOLSON, A.G; GROOME, P; MITCHELL, A; BOLEJACK, V. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009. PubMed PMID: 26762738.

GOLDSTRAW, P; *et al*. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours *Journal of Thoracic Oncology*. V. 2, N. 8, 2007.

GRAY, W; KOCJAN, G. **Diagnostic cytopathology** – 3rd ed. 2010.

IDOWU, M.O; CELESTE, N. Lung cancer cytology: potential pitfalls and mimics - a review. **Int J Clin Exp Pathol**. V3(4), p:367-385. 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Informações sobre municípios. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/itajai/panorama>. Acesso em Fevereiro 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Website: estatísticas do câncer de pulmão, s/d.

KJETIL, R; JON, A.H; ALF, H; ANDREASSEN, L; FRIEDEMANN, L; TOMAS, M.L. Predictors of diagnostic yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques. **BMC Pulmonary Medicine**. P: 8:2. 2008.

LEVY, H; HORAK, D.A; LEWIS, M.I. The value of bronchial washings and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. **Chest**.V. 94(5). P:1028-30. 1988.

LORENZONI, P.F.; DONATTI, M.I; MULLER, P.T; DOBASHI, P.N. Endoscopia respiratória em 89 pacientes com neoplasia pulmonar. **J. Pneumologia**. V.27(2). P: 83-88. 2001. Disponível em: [tp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862001000200005&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862001000200005&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000200005>.

MALTA, D.C; ABREU, D.M; MOURA, L.D; LANA, G.C; AZEVEDO, G; FRANÇA, E. Trends in corrected lung cancer mortality rates in Brazil and regions. **Rev Saude Publica**. V. 27. 2016.

MOYER, V.A. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. **Ann Intern Med**. V.4;160(5). p:330-8. 2014.

NORONHA, V; DIKSHIT, R; RAUT, N; JOSHI, A; PRAMESH, C.S; GEORGE, K; AGARWAL, J.P.; MUNSHI, A; PRABHASH, K. Epidemiology of Indian lung cancer. **Indian Journal of Cancer**. Volume 49. Issue 1. 2012.

NOVAES, F.T; CATANEO, D.C; RUIZ JUNIOR, RL; DEFAVERI, J; MICHELIN, O.C; CATANEO, A.J.M. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. **J. bras. pneumol**. V.34(8). P: 595-600. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008000800009&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000800009>.

PÉREZ-CALLEJO, D; ROMERO, A; PROVENCIO, M; TORRENTE, M. Liquid biopsy based biomarkers in non-small cell lung cancer for diagnosis and treatment monitoring. **Transl Lung Cancer Res**. V 5(5). p:455-465. 2016.

PÉREZ-RAMÍREZ, C.; CAÑADAS-GARRE, M; ROBLES, A.I; MOLINA, M.A; FAUS-DÁDER, M.J; CALLEJA-HERNÁNDEZ, M.A. Liquid biopsy in early stage lung cancer. **Transl Lung Cancer Res**. v5(5). p:517-524. 2016.

POLETTI, G; MURER, B; SARAGONI, L; CHILOSI, M.; *et al*. Bronchoalveolar Lavage in Malignancy. **In: Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**. volume 28, number 5. 2007.

RABAH, M.F.; FERREIRA, A.A.; RECIPUTTI, B.P.; MATOS, T.O.; PINTO, S.A. Achados de fibrobroncoscopia em pacientes com diagnóstico de neoplasia pulmonar. **J. bras. pneumol**. v 38(4). P: 445-451. 2012. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000400006&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400006>. PubMed PMID: 1643916.

RADHA, S; AFROZ, T; PRASAD, S; RAVINDRA, N. Diagnostic utility of bronchoalveolar lavage. **J Cytol**. V.31(3). p:136-8. 2014. doi: 10.4103/0970-9371.145636. PMID: 25538381; PMCID: PMC4274523.

RAMI-PORTA, R; *et al*. Complete resection in lung cancer surgery. **Lung Cancer**. V. 49. P: 25-33. 2005.

RERMARD, S.I. Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Cancer. **Lung** . V.Suppl. P:1035-1040. 1990.

RIVERA, P; MEHTA A; WAHIDI, M.W. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer. **American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**. 3rd ed. 2013.

RONG, B; et al. Increased level of Hsp90-beta in bronchoalveolar lavage fluid correlates with lymphatic invasion and advanced stage of lung cancer patients. **Am J Transl Res**. V.8(10). P:4147-59, 2016.

ROTH, K; HARDIE, J.A; ANDREASSEN, A.H; LEH, F; EAGAN, T.M. Predictors of diagnostic yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques. **BMC Pulm Med**. V.26. P:82. 2008.

SCHREIBER, G; MCCRORY, D.C. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. **Chest**. V.123(1 Suppl). P:115S-128S. 2003.

SHUKLA, S; MALHOTRA, K.P; HUSAIN, N; GUPTA, A; ANAND, N. The utility of cytology in the diagnosis of adenocarcinoma lung: a tertiary care center study. **J Cytol**. V.32(3). P:159-64. 2015.

THIVOLET-BÉJUI, F. Cytological pitfalls in bronchopulmonary tumors. **Diagn Cytopathol**. V.17(6). P:412-6. 1997.

TOMAR, V; YIJAY, N.P; DIXIT, R. Comparative study of bronchoalveolar lavage, bronchial brushing, and FNAC in diagnosing malignant neoplasms of lungs. **J Cytol**. V.33(4). P:210-213. 2016.

TRAVIS, W.D.; BRAMBILLA, E; NICHOLSON, A.G.; YATABE, Y; AUSTIN, J.H.; BEASLEY, M.B; CHIRIEAC, L.R; DACIC, S; DUHIG, E; FLIEDER, D.B; GEISINGER, K; HIRSCH, F.R; ISHIKAWA, Y; KERR, K.M; NOGUCHI, M; PELOSI, G; POWELL, C.A.; TSAO, M.S; WISTUBA, I; WHO, P. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. **J Thorac Oncol**. V.10(9). P:1243-60. 2015.

Vijay N, Nuwal P, Dixit R. Comparative study of bronchoalveolar lavage, bronchial brushing, and FNAC in diagnosing malignant neoplasms of lungs. *J Cytol*. 2016 Oct-Dec;33(4):210-213. doi: 10.4103/0970-9371.190448. PMID: 28028336; PMCID: PMC5156984.

ZHANG, B.B.; ZHU, W; TAO, J; LI, Y; DU, C.C.; CHEN, Y.X.; LIU, Y.D. Short-term Efficacy of Different First-Line Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. **Clin Transl Sci**. 2020.

APÊNDICE A

Dados a serem preenchidos pelo prontuário do paciente

Nome: _____ **Idade:** _____

Sexo: _____ **Data:** _____

Tempo Tabagismo (anos/maço): _____

História Clínica:

Material Coletado: Lavado Brônquico Lavado Broncoalveolar Biópsia Endobrônquica/Transbrônquica

Lesão Visível à Fibrobroncoscopia: SIM NÃO

Tamanho da Lesão (Último exame de Imagem): Menor 2cm Maior ou igual 2cm

Posição da lesão (Exame de Imagem): Central Periférica

Múltiplas Lesões: SIM NÃO

Exame solicitado: Anatomopatológico Citopatológico

Assinatura

APÊNDICE B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “ANÁLISE DA REPRODUTIBILIDADE E ACURÁCIA DO EXAME CITOPATOLÓGICO DO LAVADO BRONCOALVEOLAR PARA O DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PULMÃO”. Esta pesquisa está sendo desenvolvida pelo médico cirurgião Dr. Guilherme Zappellini Zanette, mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da UFSC, sob a orientação do Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre. Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo este documento. Sua participação não implica em qualquer custo e, reforçamos, também, que não haverá nenhum tipo de compensação financeira por aceitar a participar. A equipe deste estudo responderá a suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo) e assume o compromisso de proporcionar informações atualizadas obtidas durante o estudo. Os resultados da pesquisa estarão a sua disposição quando finalizada. Você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga algum prejuízo ou penalidade, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis. Sua identidade será tratada com padrões profissionais de sigilo durante todas as etapas da pesquisa, inclusive na divulgação dos resultados em artigos e apresentação em congressos científicos. No caso de aceitar fazer parte do estudo, rubrique todas as folhas e assine ao final deste documento. Este documento possui um total de duas páginas e está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável que será arquivada no Laboratório de Citologia Clínica, localizado no Departamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina.

Objetivo: Esta pesquisa tem como objetivo geral avaliar e comparar a acurácia dos exames citopatológicos no diagnóstico de câncer de pulmão entre dois serviços distintos.

Metodologia: O(a) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar desse trabalho pois realizou um exame chamado fibrobroncoscopia. Assinando esse termo o(a) Sr.(a) está permitindo o acesso ao resultado dos exames, assim como ao material pertencente ao senhor(a) (lâmina citológica do lavado brônquico ou broncoalveolar), além das informações que estão nas fichas dos exames realizados com os respectivos resultados. Para isso precisamos ter acesso ao seu prontuário. O(a) Sr.(a) não precisará realizar nenhum procedimento adicional.

Benefício: Não haverá nenhum benefício direto ao Sr.(a) por sua participação na pesquisa. Como benefício da pesquisa, poderemos verificar a reprodutibilidade dos exames citológicos.

Desconfortos/Riscos: Durante a pesquisa serão apenas utilizadas as lâminas confeccionadas do lavado brônquico ou broncoalveolar e seu prontuário. Como haverá acesso aos seus dados, há um risco de perda de sigilo dessas informações, mas os pesquisadores garantem que tomarão todos os cuidados para evitar que isso ocorra. Como possíveis riscos: constrangimento com possíveis resultados citológicos; falta de privacidade; quebra de sigilo de informações.

Outras informações: O(A) Sr(a) tem a garantia que receberá respostas ou esclarecimentos a todas as suas perguntas sobre os assuntos relacionados à pesquisa, por meio do contato com os pesquisadores, que assumem o compromisso de proporcionar informações atualizadas obtidas durante o estudo. O Sr(a) não terá nenhuma despesa decorrente desta pesquisa e tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, sem qualquer represália/prejuízo a seu atendimento, através do telefone (47) 99116-6308 (pesquisador) ou e-mail guilherme2z@hotmail.com. Os pesquisadores declaram que cumprirão as exigências contidas na Resolução CNS 466/2012 (especialmente nos itens IV.3 e IV.4), que o sigilo/privacidade dos participantes será garantido durante todas as etapas da pesquisa, inclusive na divulgação dos resultados, que os participantes terão direito ao ressarcimento de eventuais despesas e indenização diante de eventuais danos produzidos pela pesquisa.

Dúvidas sobre a pesquisa envolvendo princípios éticos poderão ser questionadas diretamente ao Dr. Guilherme Zappelini Zanette ou ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFSC localizado no prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis. Telefone para contato: 3721-6094.

O retorno sobre o estudo ocorrerá em dezembro de 2018, com a finalização do mesmo, onde serão expostas as respostas mencionadas pelo participante na entrevista, porém, como citado acima, seu sigilo e privacidade será preservada a todo o momento.

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DO SUJEITO

Eu, _____, RG _____, CPF _____ abaixo assinado, concordo em participar do presente estudo como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção do meu acompanhamento/tratamento médico.

Florianópolis-SC, _____ de _____ de 20_____

Nome: _____

Assinatura do participante ou responsável: _____

Telefone para contato: _____

Alexandre Sherlley Casimiro Onofre

Guilherme Zappelini Zanette

Responsável pela Pesquisa

Pesquisador Participante