



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LUIS MIGUEL VAZ RODRIGUES

Abordagem da Patologia Pleural na Era da Toracoscopia semi-flexível - comparação de dados de eficácia e segurança entre Toracoscopia semi-flexível e Biópsia Pleural por Agulha "às cegas".

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JORGE FERREIRA

ABRIL DE 2019

TÍTULO

Abordagem da Patologia Pleural na Era da Toracoscopia semi-flexível - comparação de dados de eficácia e segurança entre Toracoscopia semi-flexível e Biópsia Pleural por Agulha "às cegas".

Luís Vaz Rodrigues^{1,2}, António Jorge Ferreira^{1,3}

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
2. Serviço de Pneumologia da Unidade Local de Saúde da Guarda
3. Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Contactos:

Aluno: Luís Miguel Vaz Rodrigues

Endereço eletrónico: luis.vaz.rodrigues@gmail.com

LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

ADA	Adenosina Desaminase
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
BPA	Biópsia Pleural por Agulha
DP	Desvio Padrão
LDH	Lactato Desidrogenase
LP	Líquido Pleural
Mt	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
TM	Toracoscopia Médica
TMsf	Toracoscopia Médica semi-flexível
SPSS®	<i>Statistical Package for the Social Sciences®</i>
ULSG	Unidade Local de Saúde da Guarda

LEGENDAS DE TABELAS E FIGURAS

1. Tabelas

- a. Tabela I - Características do líquido pleural da população do estudo
- b. Tabela II - Diagnósticos obtidos por BPA e TMsf
- c. Tabela III - Complicações relacionadas com BPA e TMsf

2. Figuras

- a. Figura 1 - Distribuição do valor de ADA no LP nos grupos BPA e TMsf
- b. Figura 2 - Proposta de árvore de decisão para escolha de metodologia diagnóstica mais adequada para investigação de LP exsudativo em diferentes contextos clínicos.

RESUMO

Introdução: A toracoscopia médica (TM) é uma técnica de elevada rentabilidade e segurança, constituindo o *goldstandard* no estudo da patologia pleural. A mais recente variante de TM semi-flexível (TMsf) surge na literatura médica desde 2002 com características operacionais comparáveis à TM clássica (com instrumentação rígida). No entanto existe escassa literatura comparando a TMsf com métodos alternativos de obtenção de biópsias pleurais, como a biópsia pleural por agulha (BPA).

Objetivos: Comparar o desempenho em termos de rentabilidade diagnóstica e perfil de segurança da TMsf com a BPA.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo baseado na consulta de processo clínico de todos os pacientes que efetuaram BPA ou TMsf para estudo de derrame pleural exsudativo, no Serviço de Pneumologia da Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG) entre janeiro de 2010 e dezembro de 2018. Recolhemos dados demográficos; exame bioquímico, citológico e bacteriológico do líquido pleural; resultado anatomopatológico, imunohistoquímico, microbiológico e estudo molecular das biópsias pleurais; rentabilidade e complicações do procedimento; demora média de drenagem pleural e duração global de internamento, quando apropriado. A análise estatística foi efetuada com recurso ao *software* SPSS® v23, considerando um nível de significância de 5%.

Resultados: Incluímos um total de 80 pacientes (40 avaliados por BPA e 40 por TMsf) com derrame pleural exsudativo. Do ponto de vista demográfico os grupos eram globalmente semelhantes, com predomínio do género masculino (75% na BPA e 67.5% na TMsf) e mediana de idades de 73 anos (min: 36; máx: 93) para BPA e 72 anos (min: 19; max: 87) para TMsf. O pneumotórax foi a complicação mais frequente (10%) da BPA, enquanto o enfisema subcutâneo foi a complicação mais frequente (10%) da TMsf. Não ocorreram mortes associadas a qualquer dos procedimentos. As demoras médias de drenagem pleural e de internamento foram significativamente mais elevadas no grupo de TMsf [4.78 dias (DP:+-3.02) vs 0.62 dias (DP:+-1.2), $p=7.20 \times 10^{-12}$ para drenagem e 7.80 dias (DP:+-4.37) vs 1.40 dias (DP:+-1.95), $p=5.45 \times 10^{-13}$ para internamento]. A rentabilidade diagnóstica da BPA foi de 35%, enquanto a da TMsf foi de 85% ($p=3 \times 10^{-5}$).

Conclusões: Na nossa amostra, a TMsf foi significativamente superior à BPA em termos de rentabilidade diagnóstica. O perfil de segurança das duas técnicas foi globalmente comparável. Consideramos que, quando disponível, a TMsf deve ser privilegiada no estudo de derrame pleural exsudativo, face a BPA.

INTRODUÇÃO

1. Conceitos gerais acerca de fisiopatologia das doenças pleurais

A patologia pleural integra um grupo heterogéneo de entidades etio-patológicas muito frequente, estimando-se que afete mais de 3000 indivíduos por milhão de habitantes a cada ano (1) sendo por esta razão um dos principais motivos de consulta em Pneumologia.

O líquido pleural constitui essencialmente um ultrafiltrado plasmático que existe fisiologicamente numa quantidade 0.5 a 2 mL, no adulto normal, possibilitando uma perfeita justaposição dos folhetos pleurais e promovendo o seu deslizamento no decurso dos movimentos respiratórios. No seu *turnover* diário estão envolvidos a rede capilar dos folhetos pleurais e um conjunto de *stomata* que se localizam preferencialmente nas regiões caudais dos folhetos parietais da pleura e que drenam subseqüentemente para a circulação linfática. Para que haja acumulação de líquido pleural em quantidades superiores à fisiológica tem que estar presente um de três mecanismos: 1. aumento da produção; 2. diminuição da re-absorção linfática; 3. um misto de ambos os anteriores (2).

Qualquer das circunstâncias anteriores leva ao aparecimento de uma condição clínica conhecida como Derrame Pleural que, como facilmente se depreende, terá diferentes origens causais e conseqüentemente diferentes características (desde logo macroscópicas, celulares e bioquímicas).

2. Abordagem diagnóstica das doenças pleurais

Como na generalidade dos processos patológicos, a primeira abordagem diagnóstica é a história clínica e o exame físico que desde logo podem ser indiciadores de causas prováveis para o derrame pleural (de que constitui claro exemplo o conjunto de estigmas de sugestivos de insuficiência cardíaca – tríade de dispneia de esforço, ortopneia e dispneia paroxística noturna, no doente que se apresenta com ingurgitamento jugular e muitas vezes com pronunciados edemas periféricos – e que muitas vezes cursa com derrame pleural pelo simples aumento de pressão hidrostática capilar associado à falência do mecanismo de bomba cardio-circulatória).

Depois de recolhidos os dados clínicos, três questões são colocadas ao pneumologista que aborda um derrame pleural: 1. Deve efetuar-se recolha do líquido (toracocentese)?; 2. Se a toracocentese for efetuada quais são as características do líquido pleural?; 3. Finalmente, conhecidas as características do líquido pleural, necessitamos de outros exames para a sua caracterização etiológica? (3).

A resposta à primeira questão terá em linha de conta a quantidade e localização do líquido pleural e o seu enquadramento clínico (um derrame pleural bilateral de pequenas a moderadas dimensões que surge num doente com clínica sugestiva de insuficiência cardíaca não compensada) dificilmente motivará questões diagnósticas imediatas e a conduta habitual passa pela otimização de terapêutica diurética com controlo subsequente de resposta (clínica e imagiológica). O mesmo se coloca se estivermos perante um derrame de dimensões reduzidas (estimadas no radiograma torácico em decúbito lateral sobre o hemitórax afetado que mostra distancias inferiores a 10mm entre o limite externo do pulmão arejado e o contorno interno da caixa torácica ou através de ecografia torácica em decúbito dorsal em que a espessura de líquido é inferior a 15mm) (4).

No entanto, perante cenários clínicos menos claros e com quantidade suficiente de líquido pleural, haverá lugar a abordagem direta da cavidade pleural com recolha de amostra de líquido que se submeterá em primeiro lugar a avaliação macroscópica. Em função das características (coloração, textura, cheiro) do líquido recolhido assim se procederá a investigação adicional. Tipicamente o primeiro exame efetuado é a avaliação bioquímica do líquido no sentido de o estratificar em um de dois tipos de líquido pleural: transudato (geralmente devido a um processo extra-pleural que leva a aumento da produção de líquido pleural, de que é exemplo a insuficiência cardíaca congestiva) ou exsudato (geralmente remetendo para patologia pleuro-pulmonar primária que interfere com um ou ambos dos mecanismos de *turnover* do líquido pleural de modo intrínseco). Para tal estão validadas várias medidas diagnósticas, sendo as mais utilizadas pela elevada sensibilidade (5, 6), o conteúdo proteico (e a sua relação com o conteúdo proteico plasmático) e o título de lactato desidrogenase (LDH) em valor absoluto e em relação com a mesma medida mas no plasma, globalmente conhecidos como critérios de Light (7). Valores de relação proteínas do líquido pleural / proteínas séricas superiores a 0.5 ou valores de relação LDH do líquido pleural / LDH sérica superiores a 0.6 ou valores absolutos de LDH do líquido pleural superiores a 2/3 do limite superior do normal do valor de LDH sérica (habitualmente 200UI/L) permitem caracterizar o líquido pleural como exsudato e remetem habitualmente para a necessidade de investigação etiológica adicional pleuro-pulmonar (7).

Depois de estabelecido o diagnóstico de exsudato, a busca pela causa passará novamente pela associação de dados clínicos e em primeira instância por avaliações adicionais que podem ser obtidas através do líquido pleural recolhido na toracocentese diagnóstica.

Usualmente é efetuada caracterização do conteúdo celular, sendo que um líquido que mostre predominantemente células polimorfonucleares se relacionará com um processo agudo (geralmente infecção pleuro-parenquimatosa, embolia pulmonar ou menos frequentemente carcinomas broncogénicos). Se por outro lado o predomínio é de células mononucleares os diagnósticos mais frequentes serão de patologia neoplásica (metastática ou primária pleural) ou pleurisia tuberculosa. Finalmente a presença de eosinófilos em percentual superior a 10% poderá estar relacionada com a presença de sangue ou ar na cavidade pleural, com associação de derrame pleural em patologias sistémicas que cursam com hipereosinofilia (paragonimíase, vasculite granulomatosa eosinofílica) ou menos frequentemente com toxicidade farmacológica (dantroleno, bromocriptina, nitrofurantoina) (3).

Na suspeita de derrame pleural em contexto de infecção pleuro-pulmonar é habitualmente efetuado estudo microbiológico do líquido pleural, nas vertentes de exame direto (coloração Gram e Zhiel Nielsen ou imunofluorescência para pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* - Mt), cultural (para gérmes banais e Mt) e estudo molecular para pesquisa de ácido desoxirribonucleico (ADN) de Mt, pese embora a baixa rentabilidade e a longa demora na obtenção de resultados (no caso dos exames culturais) obtidos através desta investigação (8, 9).

Outros estudos serão conduzidos em situações específicas, nomeadamente avaliação citológica do líquido pleural para pesquisa de células malignas, que usualmente não ultrapassam os 60% de rentabilidade, considerando inclusivamente amostras repetidas (1, 10) ou doseamento de adenosina desaminase (ADA) no líquido pleural perante suspeita de pleurisia tuberculosa (que mostra elevado valor preditivo negativo para o diagnóstico de tuberculose pleural perante valores inferiores a 35UI/L) (11).

3. Métodos disponíveis para obtenção de biópsias pleurais

De acordo com a maioria dos algoritmos e *guidelines* (1, 4) os estudos subsequentes, envolvendo exame de tecido pleural (biópsias) são geralmente reservados para as situações em que o diagnóstico não foi esclarecido pelos meios menos invasivos que se descreveram.

Para obtenção de tecido pleural, o pneumologista tem ao seu recurso essencialmente dois tipos de abordagens: 1. Biópsia pleural por agulha (“às cegas” ou guiada por sistema de imagem); 2. Biópsia pleural sob visualização direta (por toracoscopia médica).

3.1. Biópsia pleural por agulha (BPA)

Este método foi introduzido em 1958 por Leon D. Abrams, que deu o seu nome ao sistema de agulhas de corte que possibilitavam a obtenção de tecido pleural de forma minimamente invasiva, embora envolvendo punções repetidas sempre que necessários mais do que um fragmento (12). Com este método demonstrou-se uma rentabilidade diagnóstica de apenas 57% para patologia maligna (13) e 79% para pleurisia tuberculosa (14) com a ressalva de que os melhores resultados para esta última patologia se situariam em regiões de elevada prevalência de tuberculose. As complicações deste procedimento incluem dor no local da punção (1 - 15%), pneumotórax (3 - 15%); reações vaso-vagais (1-5%) e hemotórax (<2%) (13). Não existem publicações que abordem a curva de aprendizagem desta técnica, nem o número de procedimentos necessário para manutenção de proficiência o que por si constituirá um viés na interpretação de resultados, nem sempre passíveis de serem reproduzidos em diferentes localizações consoante a experiência dos utilizadores e volume de procedimentos efetuados. O procedimento parece beneficiar de controlo imagiológico (ecografia ou tomografia computadorizada do tórax) embora os estudos existentes sejam muito operador-dependentes e desse modo insuficientes para extração de conclusões (1, 15).

3.2. Biópsia pleural por toracoscopia médica (TM)

A toracoscopia médica (na literatura também designada por toracoscopia ou pleuroscopia) conta com mais de 100 anos de utilização tendo os seus princípios básicos sido introduzidos por Hans Christian Jacobeus em duas publicações que remontam a 1911 (16, 17). Desde a sua introdução, a história deste procedimento fez-se de avanços e recuos. Após um período de entusiasmo inicial muito à custa das suas potencialidades terapêuticas numa época de elevada prevalência de tuberculose (18) a utilização desta técnica decaiu na segunda metade do século XX, devido ao advento de quimioterapia efetiva para a tuberculose e talvez por interferência dos métodos de punção por agulha que então se difundiam na literatura médica. Ainda assim, a técnica

permaneceu no arsenal de alguns centros (maioritariamente europeus, sobretudo em França e Alemanha) e no final do século XX as suas características operacionais são extensivamente caracterizadas em duas publicações de referência (19, 20) que ainda hoje constituem os fundamentos essenciais da técnica.

As suas rentabilidades ficam nessa data bem estabelecidas: 100% para tuberculose pleural e 97% para patologia maligna (21).

Embora com variantes de execução dependendo do operador e local de execução, o procedimento é habitualmente efetuado com recurso a anestesia local e sedação consciente, utilizando uma porta de entrada transtorácica (para passagem de trocar de 10mm) através da qual é introduzido o sistema ótico e o restante equipamento de trabalho).

Além de eficaz e bem tolerada, a técnica tem um perfil de complicações escasso que incluem: Fístula persistente (2%), Enfisema sub-cutâneo (2%), Febre pós-procedimento (16%), Infecção – septicemia / empiema (<1%). Tem igualmente uma ínfima mortalidade associada (0,24%) o que a permite afirmar como um procedimento seguro (22, 23). O seu perfil de treino e proficiência está igualmente estabelecido, defendendo-se a realização de 20 exames como número mínimo para aquisição de competência e um mínimo de 10 exames / ano para manutenção de proficiência (24), o que torna possível a sua replicação em diferentes centros com maior garantia de reprodutividade de resultados.

3.2.1. Toracoscopia médica semi-flexível (TMsf)

Após descrições de utilização experimental de videobroncofibroscópios esterilizados no estudo da cavidade pleural (25, 26) é finalmente introduzido em 1998 o primeiro protótipo de um toracoscópio semi-flexível (27). Este equipamento conjuga uma peça proximal em tudo semelhante a um videobroncofibroscópio, conjugada com um introdutor com porção proximal rígida e extremidade distal flexível (com amplitude de angulação próxima dos 180º) comandada proximalmente num processo em tudo idêntico à manipulação do videobroncofibroscópio. Nesta primeira versão o diâmetro limitado do canal de trabalho mostrou-se o principal inconveniente para a realização de procedimentos acessórios, pelo que na versão definitiva introduzida em 2002 (28) o canal de trabalho surge já com 2.8 mm de diâmetro possibilitando a passagem de fórceps de biópsia com pás de 2.4mm de diâmetro e comprimento de 3,5mm. Nesta variante da técnica, para além das características já descritas do equipamento, também a abordagem da cavidade pleural se pode fazer através de trocar de material plástico

com extremidade distal perfurante não cortante, com diâmetro de 9 mm – o que na prática se traduz pela necessidade de uma única porta de entrada na cavidade pleural com menores dimensões – muito próximo do que é necessário para a colocação de um dreno torácico de calibre pequeno (18 a 20F).

Estudos de validação desta nova modalidade de TMsf, mostram eficácia comparável à da toracoscopia com instrumentação rígida (rentabilidade diagnóstica de 100 vs 97,5% entre TM e TMsf num estudo e 97.8% vs 73.3% entre TM e TMsf no segundo estudo) (29, 30). No entanto, pesa sobre estes estudos um possível viés de dimensão amostral (154 pacientes avaliados num dos estudos e 79 pacientes no segundo estudo). Para além disso, ambos os estudos são monocêntricos e de alguma forma condicionados pela experiência do operador, sendo que em ambos se avalia a técnica em centros de elevado volume de procedimentos e com operadores amplamente experientes.

A introdução do toracoscópio semi-flexível, para além do menor grau de invasibilidade (porta única de menores dimensões e utilização de material apenas perfurante de menor resistência global na abordagem da cavidade torácica) trouxe a vantagem, pelo menos teórica, de aproximar a técnica de toracoscopia à da videobroncofibroscopia, uma vez que o equipamento é em tudo semelhante a um videobroncofibroscópio em termos de manipulação, articulação com interface ótico e torre de videoprocessamento de imagem. Esta familiaridade acrescida com o equipamento poderá traduzir-se em curvas de aprendizagem menores, algo que ainda permanece por provar, uma vez que não há estudos que avaliem o processo de aprendizagem TMsf.

O que podemos afirmar com segurança, uma vez que estão publicadas casuísticas com amostras de dimensões significativas, é que a TMsf é um procedimento amplamente seguro. O maior estudo retrospectivo publicado até ao momento dando conta da experiência de utilização do toracoscópio semi-flexível (31), incluiu um total de 833 pacientes e nesta amostra descreveram-se como complicações dor torácica transitória (no local de abordagem torácica) em 43.9%; enfisema subcutâneo auto-limitado em 8.5%; hemorragia *minor* em 6.4% e febre transitória pós-procedimento em 5.6%. Não houve relatos de mortalidade relacionada com o procedimento. Em linha com estes dados, uma publicação prévia do nosso grupo de trabalho (32) dá conta de uma rentabilidade global de 93.3% e um perfil de complicações igualmente baixo (apenas enfisema sub-cutâneo auto-limitado em 13.3%). Tratando-se de uma publicação em que se incluíram apenas os primeiros 30 procedimentos efetuados pelo grupo de trabalho, os resultados padecem do mesmo efeito que vimos discutindo de dependência de experiência prévia do operador (estudo monocêntrico muito dependente de um operador

principal) no entanto trazem o valor acrescido de mostrar a exequibilidade do procedimento em níveis de diferenciação hospitalar mais baixos (o estudo foi levado a cabo numa unidade hospitalar estratificada em nível I da classificação nacional vigente ao momento da redação deste artigo no nosso país), por contraponto com a maioria das publicações que se vem referenciado neste texto, habitualmente referentes a hospitais de maior nível de diferenciação.

Uma segunda publicação recente do nosso grupo de trabalho (33) vem, de forma indireta, confirmar esta maior aproximação da TMSf a diferentes níveis de diferenciação hospitalar. Neste trabalho mostramos que, em Portugal Continental, o toracoscópio semi-flexível tem vindo a ser privilegiado pelos hospitais de menor diferenciação e que curiosamente são precisamente aqueles que vem reportando um maior número global de procedimentos efetuados, o que pode corroborar a hipótese acima discutida que a técnica, nesta vertente, é efetivamente mais acessível ao utilizador menos experiente.

Esta segunda publicação aborda ainda dois tópicos de alto interesse para a presente dissertação: 1. A toracosopia médica (em geral) parece ser um exame relativamente acessível em Portugal Continental, com 29 centros (76.3%) com acesso a este procedimento (52.% acesso direto e 23.7% com acesso mediante referência); 2. Nem todos os doentes candidatos a toracosopia médica são efetivamente referenciados a esta técnica existindo um número considerável de centros (que não dispõem de toracosopia médica) que referenciam os seus pacientes para cirurgia torácica vídeo-assistida.

No que diz respeito à comparação da TM com técnicas alternativas de obtenção de tecido pleural, a literatura é ainda parca. Um estudo aleatorizado comparou a TM (clássica) com a BPA (sistema Abrams) mostrando uma rentabilidade significativamente superior para a primeira (86.2% vs 62.1%) e um perfil de complicações mais desfavorável à segunda (10.3% vs 17.2%) (34). Mais uma vez falamos de um estudo com apenas 58 pacientes, desenvolvido num único centro e com grande dependência da experiência do operador. Em relação à comparação da TMSf com a BPA, apenas uma publicação datada de 1998 (27), fazendo uso da versão inicial do toracoscópio semi-flexível dá conta de resultados significativamente superiores para a rentabilidade diagnóstica da TMSf (81% vs 62%) numa amostra total de apenas 24 pacientes. Neste estudo não são apresentadas informações adicionais referentes a complicações de qualquer dos procedimentos. Curiosamente todos os resultados positivos da BPA disseram respeito a patologia oncológica. No entanto entre 1998 e o presente os desenvolvimentos patologia maligna pulmonar (diagnóstico e terapêutica molecular do

cancro do pulmão) tornam cada vez mais necessária a caracterização tecidual adequada destas patologias (35) e fica a dúvida se os resultados obtidos nesta pequena amostra seriam reprodutíveis nos dias de hoje em que o pneumologista é frequentemente confrontado com a necessidade de recolha de amostras pleurais com maior dimensão e com maior preservação arquitetural de modo a possibilitar toda a investigação adicional além do diagnóstico histopatológico.

HIPÓTESE EM ESTUDO

Apesar da súmula de publica es (incluindo a publica o da nossa própria casuística) retratando a TMsf como um procedimento altamente rentável, seguro e exequível em diferentes cenários de diferencia o técnica, continuamos a verificar amplas assimetrias na utiliza o desta técnica.

Assim sendo, entendemos que se torna necessário esclarecer qual o posicionamento adequado desta técnica no estudo diagnóstico do paciente com derrame pleural e entendemos que um contributo válido para este posicionamento passa pela compara o mais detalhada desta técnica na sua “nova” vertente semi-flexível com os métodos alternativos de obten o de tecido (nomeadamente a biópsia pleural por agulha) por forma a discriminar o desempenho de ambas, tanto em termos de rentabilidade como de segurança.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Desenho do estudo e metodologia de análise estatística

Conduzimos um estudo retrospectivo baseado na consulta de processo clínico de todos os pacientes que efetuaram BPA ou TMsf para estudo diagnóstico de derrame pleural exsudativo, no Serviço de Pneumologia da Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG) entre janeiro de 2010 e dezembro de 2018. Para todos os pacientes incluídos recolhemos dados demográficos; clínicos; de exames bioquímico, citológico e bacteriológico do líquido pleural; anatomopatológicos, imunohistoquímicos, microbiológico e estudo molecular das biópsias pleurais; rentabilidade e complicações do procedimento; demora média de drenagem pleural e duração global de internamento, quando apropriado.

Efetuamos análise estatística descritiva para todos os dados recolhidos, apresentando-se os resultados em frequências, percentagens, média e desvio padrão, quando apropriado. Efetuamos pontualmente análise estatística inferencial na comparação de resultados médios obtidos pelos dois procedimentos em estudo. Utilizamos para análise inferencial o teste t-de student para comparação de médias de variáveis quantitativas com distribuição normal e o teste de U-Mann-Whitney para variáveis quantitativas sem distribuição normal. A normalidade das variáveis foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilk. A comparação de variáveis qualitativas foi efetuada com o Teste Exato de Fisher. Consideramos um nível de significância estatística de 5%. Utilizamos o *software* SPSS® v23 para análise estatística.

2. Descrição sumária dos métodos de recolha de biópsia pleural

2.1. Biópsia pleural por agulha

Seguindo as descrições de publicações anteriores (12, 36) o procedimento foi efetuado utilizando o sistema de agulhas de Cope, com o paciente sentado com ligeira anteflexão do tronco e apoio dos membros superiores em mesa própria para o efeito.

Após exposição do tronco, inspeção, auscultação e percussão torácicas é decidida a área a abordar (mediante achados estetoacústicos e percutórios) e tendo em consideração o posicionamento expectável da hemicúpula diafragmática (avaliada em teleradiografia de tórax obtido previamente ao procedimento ou, mais recentemente,

mediante realização de ecografia torácica de cabeceira, disponível no serviço desde 2015).

Após assepsia cutânea e anestesia local com solução de lidocaína a 2%, é efetuada inicialmente toracocentese (com vista a recolha de líquido pleural e para confirmação de localização ideal de abordagem) e seguidamente é introduzido trocar de biopsia pleural com peça introdutora corto-perfurante até se atingir a cavidade pleural. Finalmente é introduzida pelo trocar a agulha de biópsias, procedendo-se à recolha, por protocolo de 4 a 6 peças (mediante tolerância do paciente). Também por protocolo se procede à distribuição de 1 a 2 peças para estudo microbiológico (acondicionadas em solução salina a 0,9%) e das restantes para estudo histopatológico (acondicionadas em solução de formaldeído).

No final do procedimento é efetuado controlo com telerradiografia de tórax (atualmente com ecografia torácica em modo M e 2D e apenas na dúvida com telerradiografia de tórax) para exclusão de pneumotórax pós procedimento.

2.2. Biópsia pleural por toracosopia médica semi-flexível

A descrição detalhada do método de execução de TMSf adotada pelo nosso grupo de trabalho encontra-se disponível na nossa recente publicação sobre este tema (32). Em sumário, o procedimento é feito com sedação consciente com recurso a bólus inicial de 0,03 a 0,3mg/Kg de midazolam administrado por via endovenosa, seguido de anestesia local com solução de lidocaína a 2% e com posterior administração de perfusão endovenosa de midazolam a ritmo de 0,01 a 0,5mg/Kg/h mediante tolerância do paciente.

O paciente encontra-se em posição de decúbito lateral com exposição do hemitórax afetado e a abordagem torácica é sistematicamente guiada por marcação ecográfica (com localização e marcação à superfície cutânea da posição da cúpula diafragmática e com escolha do melhor local de abordagem, habitualmente o local de maior densidade de líquido pleural, sempre que possível no clássico triângulo de segurança circunscrito pelas pregas axilares anterior e posterior).

Por rotina é introduzida agulha de Boutin para realização de pneumotórax artificial no início do procedimento. É necessária a realização de incisão cutânea no espaço intercostal escolhido para abordagem torácica, com dimensão não superior a 10mm seguida de desbridamento por planos até à cavidade pleural. Seguidamente é

introduzido trocar com peça introdutora (ambos semi-flexíveis) e após chegada a cavidade pleural faz-se aspiração de todo o conteúdo líquido pleural com permissão de entrada de ar para compensação de pressões e manutenção de camara de pneumotórax que possibilite a visualização da cavidade pleural.

Uma vez inspecionada toda a cavidade pleural é escolhido o local a abordar e são efetuadas biópsias dirigidas sob observação direta com pinça flexível com pás de 2.4mm de diâmetro e 3.5mm de comprimento. No final do procedimento é conectado dreno torácico 18 a 20F adaptado a sistema de drenagem subaquática até re-expansão pulmonar completa.

Por protocolo são recolhidas no mínimo 6 amostras de pleura por paciente (2 distribuídas para estudo microbiológico e as restantes para estudo histopatológico e molecular, com acondicionamento semelhante ao que se descreveu para a BPA).

3. Consentimento informado e avaliação por Ética Médica

Todos os procedimentos invasivos efetuados na ULSG são alvo de preenchimento de formulário de consentimento livre e informado em vigor na Instituição, devidamente assinado pelo médico proponente e pelo paciente ou seu representante legal, ficando o mesmo disponibilizado em suporte de papel apenso ao processo clínico do doente.

O estudo, tal como o descrevemos, foi apresentado ao Comité de Ética para a Saúde da ULSG e obteve aprovação para execução, com garantia assegurada de anonimato total dos pacientes incluídos.

RESULTADOS

Incluimos na nossa análise um total de 80 pacientes com derrame pleural exsudativo em cuja marcha diagnóstica foi incluída BPA (40 doentes) ou TMsf (40 doentes). Do ponto de vista demográfico não se observaram diferenças significativas entre os grupos em estudo. Em ambos os grupos houve predomínio de pacientes do género masculino (75% na BPA e 67.5% na TMsf). A mediana de idades foi de 73 anos (min: 36; max: 93) para BPA e 72 anos (min: 19; max: 87) para TMsf. A tabela I resume as características bioquímicas e celulares do líquido pleural dos pacientes estudados por BPA e por TMsf.

Tabela I - Características do líquido pleural da população do estudo

	BPA (n=40)	TMsf (n=40)	p
Caraterísticas bioquímicas do líquido pleural			
Proteínas LP (mg/dL)	4.2 (DP: +-0.9)	4.7(DP: +-0.6)	0.006 ^a
Rácio proteico	0.7 (DP: +-0.09)	0.7 (DP: +-0.06)	0.260 ^b
LDH LP (UI/L)	608,5 (DP: +-816.4)	642.9 (DP: +-1099.5)	0.283 ^b
Rácio LDH	1.7 (DP: +-1.2)	1.9(DP: +-1.9)	0.697 ^b
Glicose LP (mg/dL)	111,1 (DP: +-47.8)	109.5 (DP: +- 50.8)	0.891 ^a
ADA LP (UI/L)	12.8 (DP: +-11.6)	25.3 (DP: +-29.2)	0.008 ^b
Aspetto macroscópico do LP			
Sero-hemático	16 (40%)	15 (37.5%)	0.634 ^c
Sero-fibrinoso	14 (35%)	17 (42.5%)	0.487 ^c
Citrino	8 (20%)	8 (20%)	1 ^c
Purulento	1 (2.5%)	0	1 ^c
Predomínio celular do LP			
Mononucleares	34 (85%)	32 (80%)	1 ^c
Polimorfonucleares	5 (12.5%)	8 (20%)	1 ^c

a) Teste t-student para variáveis independentes; b) teste U de Mann-Whitney para duas variáveis independentes; c) Teste exato de Fisher.

Como se observa na Tabela I houve apenas variação com significado estatístico no valor absoluto de proteínas do líquido pleural (mas sem correspondente variação na relação proteica do líquido pleural / soro) e do valor de ADA do líquido pleural que curiosamente foi significativamente mais elevado nos pacientes estudados por TMsf. Neste grupo contudo, dois doentes apresentavam valores de ADA excessivamente elevados, vindo a ter o diagnóstico de atingimento pleural por linfoma, o que pode ter contribuído para o valor médio mais elevado deste marcador neste grupo de doentes. A análise de *outliers* e extremos vem confirmar esta suspeita como graficamente se pode observar na distribuição amostral dos dois grupos (figura 1) em que os casos identificados com os números 42 e 78 apresentam valores de ADA >100U/L o que pode ter condicionando de certa forma o achado estatístico para este marcador.

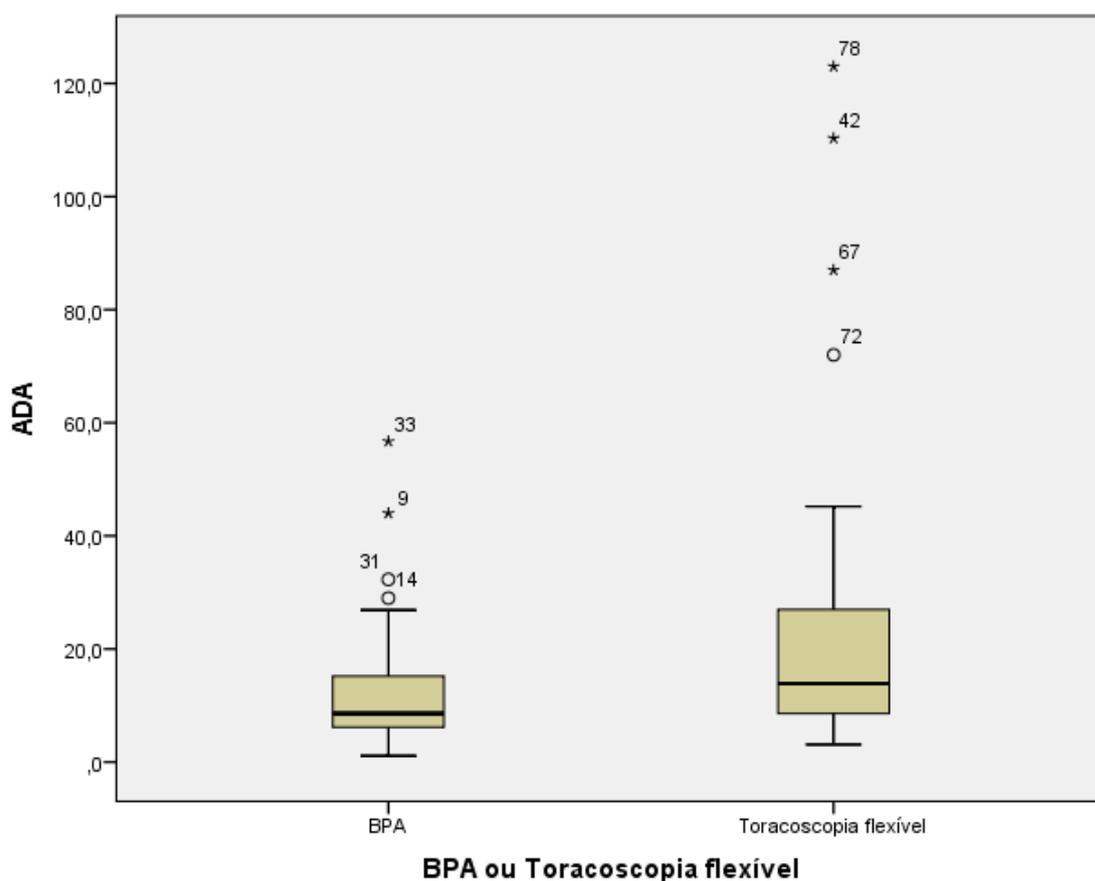


Figura 1 - Distribuição do valor de ADA no LP nos grupos BPA e TMsf

Em todas as restantes medidas bioquímicas, celulares e no aspeto macroscópico, não houve diferenças entre os grupos.

A rentabilidade diagnóstica (probabilidade de obter informação suficiente para estabelecer um diagnóstico com o procedimento efetuado) da BPA foi de 35%, enquanto

a da TMsf foi de 85% ($p=3*10^{-5}$ teste t student para amostras independentes). A análise de rentabilidade técnica (capacidade de recolha de amostra de tecido pleural viável para estudo diagnóstico) foi de 80% para a BPA e 97.5% para a TMsf ($p=0,003$, teste t de student para amostras independentes). Os diagnósticos definitivos obtidos com cada um dos procedimentos estão listados na tabela II (apresentados por grupo de diagnóstico).

Tabela II - Diagnósticos obtidos por BPA e TMsf

	BPA (n= 40)	TMsf (n=40)
Mesotelioma pleural		4 (10%)
Metastização pleural de adenocarcinoma do pulmão	7 (17.5%)	16 (40%)
Mestastização pleural de carcinoma epidermoide do pulmão	-	3 (7.5%)
Metastização pleural de carcinoma adenosescamoso pulmonar	-	1 (2.5%)
Metastização de neoplasia mama / ovário	2 (5%)	2 (5%)
Linfoma	-	2 (5%)
Tuberculose pleural	5 (12.5%)	6 (15%)
Pleurite inespecífica	18 (45%)	5 (12.5%)
Insuficiente para diagnóstico	8 (20%)	1 (2.5%)

No grupo de doentes submetidos a BPA, houve necessidade de procedimentos diagnósticos subsequentes em 30 doentes (75%) incluindo os que tiveram amostragem considerada insuficiente, todos os que tiveram informação diagnóstica de pleurite inespecífica e ainda 4 casos em que houve informação de diagnóstico anatomopatológico de metastização pleural de neoplasia do pulmão, mas em que a amostra foi considerada insuficiente para realização de estudo molecular. Em 26 doentes (60%) a TMsf possibilitou o diagnóstico definitivo (metastização pleural de

neoplasia pulmonar com possibilidade de estudo molecular em 20 doentes, mesotelioma pleural em 1 doente, empiema pleural em 1 doente e pleurite inespecífica em 2 doentes). Por contraponto, no grupo de doentes submetidos a TMsf *ab initium* apenas 2 doentes (5%) fizeram investigação adicional mediante cirurgia torácica vídeo-assistida (sendo que em um dos casos a informação diagnóstica obtida acabou por ser idêntica à da pleuroscopia, mantendo-se o diagnóstico de pleurite inespecífica, e no segundo caso em que se obteve amostra insuficiente a cirurgia torácica possibilitou o diagnóstico de mesotelioma pleural).

As complicações observadas com ambos os procedimentos resumem-se na tabela III. Não ocorreram mortes associadas a qualquer dos procedimentos.

Tabela III - Complicações relacionadas com BPA e TMsf

	BPA	TMsf	p
Pneumotorax	4 (10%)	Não aplicável	Não aplicável
Reação vagal	3 (7.5%)	0	0.241 ^a
Enfisema subcutâneo	1 (2.5%)	4 (10%)	0.359 ^a
Empiema pós-procedimento	0	1 (2.5%)	1 ^a
Fistula bronco-pleural persistente	0	1 (2.5%)	1 ^a

a) Teste exato de Fisher.

Os doentes que efetuaram BPA tiveram necessidade de colocação de drenagem pleural contínua em 10 casos (3 para drenagem de pneumotórax iatrogénico, os restantes para drenagem de LP). A demora média de drenagem neste grupo foi de 0.62 dias (DP: +-1.2) e a demora média de internamento foi de 1.40 dias (DP: +-1.95).

No grupo de doentes submetidos a TMsf todos tiveram necessidade de drenagem pleural que demorou em media 4.78 dias (DP: +-3.02). A demora média de internamento neste grupo foi de 7.80 dias (DP: +-4.37). Comparativamente com os resultados obtidos para a BPA, a demora média de drenagem e de internamento foi significativamente mais elevada nos doentes que efetuaram TMsf ($p=7.2 \cdot 10^{-12}$ para demora media de drenagem e $p=5.45 \cdot 10^{-13}$ para demora media de internamento; teste t de student para amostras independentes).

DISCUSSÃO

Globalmente os nossos resultados sobrepõem-se aos de outras séries tanto no que diz respeito à elevada rentabilidade diagnóstica da toracoscopia, que na nossa amostra foi de 85%, sobreponível à descrita na literatura médica onde oscila entre 78 e 97.4% (37-39), como à baixa rentabilidade da BPA, que na nossa série foi de 35%, ligeiramente mais baixa do que a descrita na literatura médica onde oscila entre os 38 e o 76% (13, 40, 41). Uma razão para a menor rentabilidade da BPA na nossa amostra comparativamente à descrita noutras publicações, pode dever-se a redução gradual da incidência e prevalência de tuberculose no nosso país (42), o que associado ao envelhecimento populacional poderá estar a contribuir para a maior proporção de diagnósticos de patologia neoplásica em comparação com tuberculose como se observou nesta amostragem (do total geral 46.25% dos diagnósticos remeteram para patologia oncológica). Esta diferença oferece a primeira justificação para a mais baixa rentabilidade global da BPA comparativamente à TMsf, uma vez que a disseminação metastática pleural ou a patologia neoplásica primária da pleura não têm habitualmente uma distribuição difusa como é característico da tuberculose pleural, o que faz com que métodos de amostragem pleural sem guia de imagem, tenham automaticamente muito menor probabilidade de aportar tecido representativo do processo patológico.

Um aspeto importante da nossa análise prende-se igualmente com a rentabilidade técnica. Como se observou, houve diferenças muito significativas entre os dois procedimentos no que diz respeito à capacidade de recolha de material suficiente para obtenção de um diagnóstico definitivo (80% vs 97.5%, para BPA e TMsf respetivamente, $p=0.003$). Pelo facto de este ter sido um estudo retrospectivo, condicionado à qualidade dos registos disponíveis no processo clínico dos pacientes, não nos foi possível ter acesso a um número exato do total de biópsias recolhidas por paciente em cada um dos procedimentos. Sabemos que, por protocolo, são habitualmente recolhidas um mínimo de 4 a 6 biópsias na BPA e geralmente um número superior (não inferior a 6 biópsias por paciente) na TMsf. Não nos foi possível igualmente obter informação sobre a qualidade (dimensões e preservação arquitetural da amostra) das biópsias recolhidas com cada tipo de procedimento. No entanto, os resultados que recolhemos mostram que há certamente diferenças quer em termos de quantidade, quer em termos de qualidade, na medida em que um total de 30 pacientes (75%) que efetuaram BPA necessitaram de procedimentos diagnósticos adicionais que viriam a modificar a informação diagnóstica inicial na maioria dos casos. Pelo contrário, a TMsf mostrou ser

altamente rentável do ponto de vista técnico, possibilitando a recolha de material de quantidade e qualidade suficientes na larga maioria de pacientes (97.5%) e foi inclusivamente o procedimento de eleição para os pacientes que efetuaram BPA não diagnóstica.

Um aspeto que nos parece importante destacar em relação à rentabilidade técnica prende-se com o estado atual da arte em oncologia pneumológica. Para o patologista que fornece um diagnóstico de neoplasia pulmonar, assim como para o oncologista ou o pneumologista que recebe o doente e vai planear a sua abordagem terapêutica, não basta apenas a informação de um diagnóstico morfológico. A análise das características moleculares dos diferentes tumores do pulmão tem atualmente fortes implicações práticas na escolha de terapêutica dirigida, com significado importante na sobrevivência global do doente (35). Neste sentido torna-se necessário providenciar ao patologista material em quantidade e qualidade suficientes para possibilitar uma maior diversidade de estudos acessórios e como se observou na nossa amostra, a BPA foi inferior a TMsf, com 4 casos (10%) em que apesar de haver informação morfológica de neoplasia, esta não foi suficiente para caracterização adicional do tumor.

Na TMsf o único caso considerado como insuficiente prendeu-se com a limitação da recolha de material perante uma pleura muito espessada que viria a ser abordada por cirurgia torácica vídeo-assistida com diagnóstico definitivo de mesotelioma pleural. A limitação na recolha de material com a utilização de pinças de biópsia flexíveis perante pleuras morfológicamente mais endurecidas foi relatada em estudos anteriores (30) e pode efetivamente constituir uma limitação da TMsf. Várias estratégias tem vindo a ser desenvolvidas no sentido de contornar esta potencial limitação. Um exemplo de uma dessas estratégias (que introduzimos na nossa prática clínica desde o final de 2018) é a utilização de criosondas para recolha de material pleural (43) cujos resultados publicados até à data parecem promissores, embora ainda escassos.

O segundo tópico de análise nesta dissertação prende-se com o perfil de segurança dos dois procedimentos. Como se viu, nenhum está isento de complicações, mas na nossa amostra apenas a ocorrência de enfisema subcutâneo auto-limitado (uma complicação tida de baixa gravidade) foi significativamente superior no grupo de TMsf. O pneumotórax foi uma complicação relativamente frequente da BPA, mas não o podemos comparar com a TMsf, na medida em que nesta técnica a formação de câmara de pneumotórax artificial é um dos passos obrigatórios para aceder à cavidade pleural. Em ambos os procedimentos, o perfil de complicações registado foi comparável (senão

mesmo inferior) aquele que vem vindo a ser descrito em séries de maiores dimensões (31), permitindo afirmar a segurança de ambos os procedimentos.

A necessidade de internamento associada à TMsf, ainda que de curta duração, como se demonstrou na nossa amostragem, pode dificultar o acesso a este procedimento, e torna-o necessariamente mais dispendioso. Estudos mais recentes (44) têm vindo a validar a possibilidade de efetuar esta técnica em regime de ambulatório, sobretudo se se considerar apenas a possibilidade de um diagnóstico (sem outras intervenções pleurais, nomeadamente instilação de talco intra-pleural) e nos casos em que há rápida re-expansão pulmonar após o procedimento. A nossa prática atual tem vindo a contemplar esta possibilidade, no entanto esta é ainda uma realidade apenas para um número limitado de casos na nossa experiência (nesta casuística apenas dois doentes tiveram alta em menos de 24h).

A BPA foi na nossa casuística maioritariamente efetuada em regime de ambulatório e só esporadicamente em doentes já internados. Houve também um pequeno número de casos que necessitaram de internamento após o procedimento para resolução de complicações (drenagem de pneumotórax) ou para aplicação de medidas terapêuticas subsequentes (drenagem pleural contínua e aplicação de *slurry* de talco).

A diferença significativa encontrada na demora média de internamento entre ambos os procedimentos constitui efetivamente uma vantagem da BPA, que justifica a sua maior disponibilidade na maioria dos centros. No entanto, como se verificou no estudo que publicamos recentemente (33) a TM é globalmente uma técnica acessível em Portugal Continental, com um elevado número de centros de diferentes graus de diferenciação a disponibilizarem este procedimento. Nessa análise também se constata que o número de procedimentos efetuados anualmente pela maioria dos centros é excessivamente baixo [12 centros (60%) efetuam menos de 15 procedimentos por ano], o que nos permite inferir que haverá capacidade instalada no território continental para a realização de um número significativamente maior de toracoscopias, pelo que a referenciação mais precoce para este procedimento deve efetivamente ser debatida. Outro dado importante dessa análise prendeu-se com o padrão de referenciação de diferentes unidades hospitalares, sendo que se verificou que os hospitais de maior diferenciação técnica e também alguns hospitais de nível I optavam por referenciar candidatos a toracoscopia médica diretamente para cirurgia torácica vídeo-assistida, o que vem alargar a necessidade de reflexão sobre o posicionamento desta técnica no estudo de derrame pleural exsudativo.

A este nível, algumas publicações tem debatido a relação custo-benefício (45) de ambos os procedimentos e de um modo geral a toracoscopia médica ganha em termos de rentabilidade a procedimentos menos discriminativos como a BPA, tal com demonstramos na presente análise. Já em relação a custo-efetividade, trata-se de um exame menos laborioso, e de mais baixo custo do que uma cirurgia torácica vídeo-assistida, que deve efetivamente ser reservada para situações particulares em que o diagnóstico não possa ser obtido de outro modo.

Conjugando os resultados da nossa análise com a revisão da literatura que apresentamos nesta discussão, propomos o seguinte fluxograma para a escolha de metodologias de abordagem diagnóstica de derrame pleural exsudativo, onde se enfatiza o valor diagnóstico da TMsf, sem desprezar a disponibilidade do mesmo procedimento face à BPA.

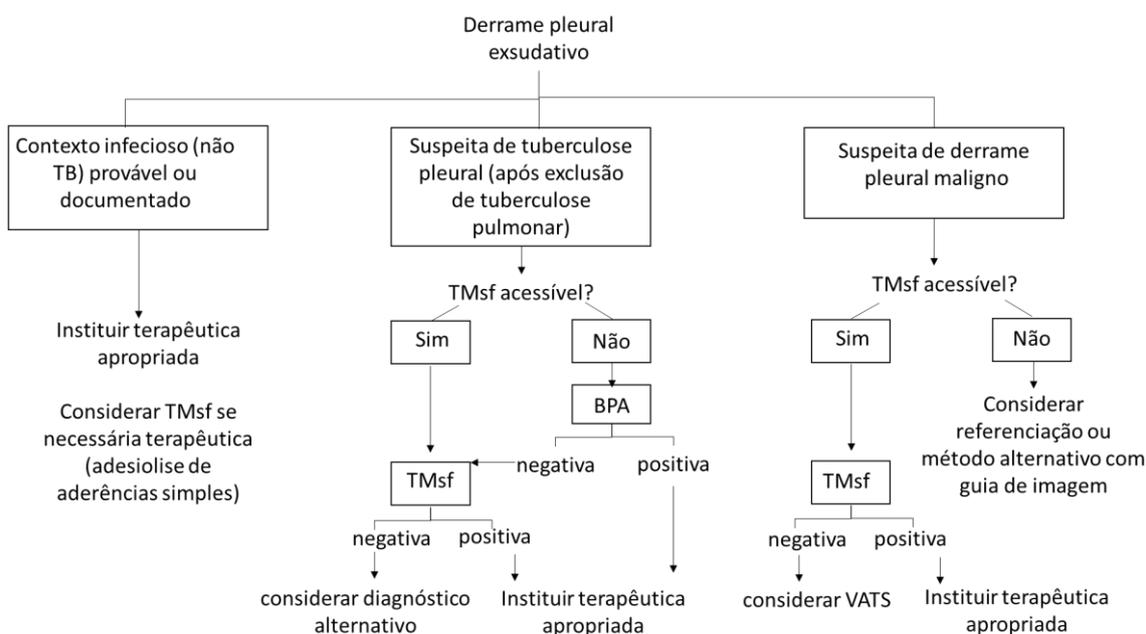


Figura 2 - Proposta de árvore de decisão para escolha de metodologia diagnóstica mais adequada para investigação de LP exsudativo em diferentes contextos clínicos.

CONCLUSÃO

Os resultados da nossa investigação permitem-nos concluir que, na nossa amostra, a TMsf foi significativamente superior à BPA em termos de rentabilidade diagnóstica. O perfil de segurança das duas técnicas foi globalmente comparável e a única vantagem da BPA residiu na menor necessidade de internamento (e por isso menor demora média) associada ao procedimento.

Consideramos, pelo exposto, que na Era tecnológica que atravessamos, a disponibilidade de ferramentas minimamente invasivas, comprovadamente seguras e com alta rentabilidade diagnóstica como a TMsf, deve ser privilegiada em detrimento de técnicas mais rudimentares como a BPA, cuja utilização deve, no nosso entender, ser reservada para situações particulares em cenários em que a toracoscopia médica seja comprovadamente inacessível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Rita Gomes, Dra. Rebeca Natal, ao Dr. Gonçalo Samouco, Dr. Luís Ferreira e às enfermeiras Cecília Santos e Ana Rita Martins do Serviço de Pneumologia da ULSG pela inestimável colaboração na realização dos procedimentos técnicos objeto de análise neste trabalho.

Dirijo também especial agradecimento ao Professor Doutor António Jorge Ferreira pela orientação prestada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maskell, Nick. "British thoracic society pleural disease guidelines-2010 update." (2010): 667-669.
2. Akulian J, Yarmus L, Feller-Kopman D. The evaluation and clinical application of pleural physiology. *Clinics in chest medicine*. 2013 Mar 1;34(1):11-9.
3. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *European Respiratory Journal*. 1997 Feb 1;10(2):476-81.
4. Light RW. *Pleural diseases 3rd ed.*, 154-166 William & Wilkins. Baltimore, MD. 1995.
5. Romero S, Candela A, Martín C, Hernández L, Trigo C, Gil J. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest*. 1993 Aug 1;104(2):399-404.
6. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JF. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest*. 1995 Jun 1;107(6):1604-9.
7. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Annals of internal medicine*. 1972 Oct 1;77(4):507-13.
8. Cohen LA, Light RW. Tuberculous pleural effusion. *Turkish thoracic journal*. 2015 Jan;16(1):1.
9. Ferrer A, Osset J, Alegre J, Surinach JM, Crespo E, De Sevilla TF, Fernandez F. Prospective clinical and microbiological study of pleural effusions. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1999 May 1;18(4):237-41.
10. Garcia LW, Ducatman BS, Wang HH. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1994 Aug;7(6):665-8.
11. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *European journal of internal medicine*. 2010 Oct 1;21(5):419-23.
12. Abrams LD. New inventions: a pleural biopsy punch. *Lancet*. 1958;1(7010):30-1.
13. Tomlinson JR, Sahn SA. Invasive procedures in the diagnosis of pleural disease. *In Seminars in Respiratory Medicine* 1987 Jul (Vol. 9, No. 01, pp. 30-36). Copyright© 1987 by Thieme Medical Publishers, Inc..

14. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, Walzl G. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *European Respiratory Journal*. 2003 Oct 1;22(4):589-91.
15. Sivakumar P, Jayaram D, Rao D, Dhileepan V, Ahmed I, Ahmed L. Ultrasound-Guided Abrams Pleural Biopsy vs CT-Guided Tru-Cut Pleural Biopsy in Malignant Pleural Disease, a 3-Year Follow-up Study. *Lung*. 2016 Dec 1;194(6):911-6.
16. Jacobaeus HV. Uber die Moglichkeit, die Zystoskopie bei Untersuchung seroser Hohlungen anzuwenden. *Munch Med Wschr.* 1910;40:2090-2.
17. Jacobaeus HC. The practical importance of thoracoscopy in surgery of the chest. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1921;4:289-96.
18. Jacobaeus HC. The Cauterization of Adhesions in Artificial Pneumothorax Treatment of Pulmonary Tuberculosis under Thoracoscopic Control. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1923 Mar;16(Electro_Ther):45-62.
19. Brandt HJ, Loddenkemper R, Mai J. Atlas of diagnostic thoracoscopy: indications, technique. Thieme; 1985.
20. Boutin C, Viallat JR, Aelony Y: Practical Thoracoscopy. Berlin, Springer, 1991
21. Loddenkemper R, Boutin C. Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications. *European Respiratory Journal*. 1993 Nov 1;6(10):1544-55.
22. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *American Review of Respiratory Disease*. 1981 Nov;124(5):588-92.
23. Hansen M, Faurshou P, Clementsen P. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients: a retrospective study. *Respiratory medicine*. 1998 Feb 1;92(2):228-32.
24. R. Loddenkemper, P. Lee, M. Noppen, P.N. Mathur. Medical thoracoscopy/pleuroscopy: step by step. *Breathe*, 8 (2011), pp. 156-167
25. Senno A, Moallem S, Quijano ER, Adeyemo A, Clauss RH. Thoracoscopy with the fiberoptic bronchoscope. A simple method in diagnosing pleuropulmonary diseases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1974 Apr;67(4):606.
26. Yokoyama T, Toda R, Tomioka R, Aizawa H. Medical thoracoscopy performed using a flexible bronchoscope inserted through a chest tube under local anesthesia. *Diagnostic and therapeutic endoscopy*. 2009;2009.
27. McLean AN, Bicknell SR, McAlpine LG, Peacock AJ: Investigation of pleural effusion: an evaluation of the new Olympus LTF semiflexible thoracofiberscope and comparison with Abram's needle biopsy. *Chest* 1998;114:150–153.

28. Ernst A, Hersh CP, Herth F, Thurer R, LoCicero III J, Beamis J, Mathur P. A novel instrument for the evaluation of the pleural space: an experience in 34 patients. *Chest*. 2002 Nov 1;122(5):1530-4.
29. Rozman A, Camlek L, Marc-Malovrh M, Triller N, Kern I. Rigid versus semi-rigid thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease: A randomized pilot study. *Respirology*. 2013 May;18(4):704-10.
30. Dhooria S, Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, Agarwal R. A randomized trial comparing the diagnostic yield of rigid and semirigid thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions. *Respiratory care*. 2014 May 1;59(5):756-64.
31. Wang XJ, Yang Y, Wang Z, Xu LL, Wu YB, Zhang J, Tong ZH, Shi HZ. Efficacy and safety of diagnostic thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions. *Respiration*. 2015;90(3):251-5.
32. Rodrigues LV, Samouco G, Gomes R, Santos C, Ferreira L. Effectiveness and safety of local anesthetic, semi-flexible pleuroscopy—experience from a peripheral hospital. *Pulmonology*. 2019 Jan 1;25(1):9-14.
33. Rodrigues LV, Gomes R, Samouco G, Guedes F, Ferreira L. Current utilization of pleuroscopy in mainland Portugal. *Pulmonology*. 2019;25(1):51.
34. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003 Apr 19;361(9366):1326-30.
35. Rekhtman N, Leighl NB, Somerfield MR. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: american society of clinical oncology endorsement of the college of american pathologists/international association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *Journal of oncology practice*. 2015 Mar;11(2):135.
36. Cope C. New pleural biopsy needle; preliminary study. *J Am Med Assoc* 1958; 167:1107–1108.
37. Diagnostic accuracy and safety of semirigid thoracoscopy in exudative pleural effusions: a meta-analysis. *Chest*, 144 (2013), pp. 1857-1867
38. Y.B. Wu, L.L. Xu, X.J. Wang, Z. Wang, J. Zhang, Z.H. Tong, et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy in malignant pleural effusion. *BMC Pulm Med*, 17 (2017), pp. 109
39. F. Willendrup, U. Bodtger, S. Colella, D. Rasmussen, P.F. Clementsen. Diagnostic accuracy and safety of semirigid thoracoscopy in exudative pleural effusions in Denmark. *J Bronchol Interv Pulmonol*, 21 (2014), pp. 215-219

40. Hira HS, Ranjan R. Role of percutaneous closed needle pleural biopsy among patients of undiagnosed exudative pleural effusion. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. 2011 Apr;28(2):101.
41. Chakrabarti B, Ryland I, Sheard J, Warburton CJ, Earis JE. The role of Abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions. *Chest*. 2006 Jun 1;129(6):1549-55.
42. A. Diniz, R. Duarte, J. Bettencourt, T. Melo, P. Nogueira, C. Farinha, et al. Portugal Infeção VIH, SIDA e Tuberculose em números, 2015. (2015), pp. 5-70
43. Tousheed SZ, Manjunath PH, Chandrasekar S, Mohan BV, Kumar H, Hibare KR, Ramanjaneya R. Cryobiopsy of the pleura: an improved diagnostic tool. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2018 Jan 1;25(1):37-41.
44. Psallidas I, Corcoran JP, Fallon J, Bintcliffe O, Sivasothy P, Maskell N, Maldonado F, Pepperell J, Rahman N. Provision of day-case local anesthetic thoracoscopy: A multicenter review of practice. *Chest*. 2017 Feb 5;151(2).
45. Koegelenberg CF, Diacon AH. Pleural controversy: Closed needle pleural biopsy or thoracoscopy—Which first?. *Respirology*. 2011 Jul 1;16(5):738-46.