

Natália Melo<sup>1</sup>  
Sandra Figueiredo<sup>1</sup>  
António Morais<sup>2</sup>  
Conceição Souto Moura<sup>3</sup>  
Paulo Pinho<sup>4</sup>  
Pedro Bastos<sup>5</sup>  
Teresa Oliveira<sup>6</sup>

## Biópsia pulmonar cirúrgica em doentes sob ventilação invasiva e com suspeita de doença difusa do parênquima pulmonar

### *Open lung biopsy in patients on mechanical ventilation with suspected diffuse lung disease*

Recebido para publicação/received for publication: 08.11.21  
Aceite para publicação/accepted for publication: 09.02.17

#### Resumo

**Introdução:** A realização de biópsia pulmonar cirúrgica (BPC) em doentes sob ventilação invasiva (VI) no contexto de doenças difusas do pulmão (DPD) poderá revelar-se necessária em circunstâncias em que se torne fundamental a precisão diagnóstica, devendo obviamente ser ponderado o risco associado.

#### Abstract

**Background:** While open lung biopsy (OLB) performed in patients on mechanical ventilation (MV) with diffuse lung diseases (DLD) can be extremely important in establishing the diagnosis, the associated risk of this procedure should be taken into account.

<sup>1</sup> Interna Complementar de Pneumologia/Resident, Pulmonology

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Pneumologia/Consultant Pulmonology

Serviço de Pneumologia do H.S.João – Director de Serviço: Prof. Dr. Venceslau Hespanhol/Pulmonology Unit, H. S. João, Porto – Unit Director: Prof. Dr. Venceslau Hespanhol  
<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica – Serviço de Anatomia Patológica do H. S. João – Directora de Serviço: Prof. Dra. Fátima Carneiro/Consultant, Specialist, Anatomical Pathology – Anatomical Pathology Unit, H. S. João – Unit Director: Prof. Dr. Fátima Carneiro

<sup>4</sup> Director de Serviço – Serviço de Cirurgia Cardiorácica do Hospital de S. João/Unit Director, Cardiothoracic Surgery Unit, Hospital de S. João

<sup>5</sup> Chefe de Serviço de Cirurgia Cardiorácica – Serviço de Cirurgia Cardiorácica do Hospital de S. João – Director de Serviço: Dr. Paulo Pinho/Unit Head, Cardiothoracic Surgery Unit, Hospital de S. João – Unit Director: Dr. Paulo Pinho

<sup>6</sup> Assistente Hospitalar Graduada em Anestesiologia – Serviço de Cuidados Intensivos – Director de Serviço: Dra. Ana Maria Mota/Consultant, Specialist, Anesthesiology – Intensive Care Unit – Unit Director: Dr. Ana Maria Mota

#### Correspondência/Correspondence to:

Natália Melo  
Serviço de Pneumologia  
Hospital de S. João  
Alameda Professor Hernâni Monteiro  
4202-451 Porto  
Telefone: 919371855  
E-mail: nataliafmelo@hotmail.com

**Objectivo:** Avaliação da rentabilidade diagnóstica, alterações da orientação terapêutica, complicações e mortalidade em doentes com DPD sob VI, submetidos a BPC.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo de 19 doentes admitidos no Hospital de S. João, num período de 8,5 anos (Janeiro 1999 – Julho 2007). Foram analisados os dados demográficos, as variáveis ventilatórias antes e após a BPC, a rentabilidade diagnóstica e o seu efeito na mudança terapêutica e as complicações da BPC. Análise estatística efectuada com SPSS 14.0.

**Resultados:** A idade média dos doentes foi de  $58 \pm 16,3$  anos, e 53% eram do sexo masculino. A média de dias de internamento em unidade de cuidados intensivos (UCI) antes da realização da BPC foi de  $13 \pm 7$  dias. Todas as biópsias foram efectuadas por toracotomia. A rentabilidade diagnóstica foi de 95%. Apenas 4 doentes (21%) apresentaram complicações deste procedimento (fuga aérea prolongada). A razão pressão parcial do oxigénio arterial/fracção de oxigénio inspirada ( $PaO_2/FiO_2$ ) e a pressão expiratória final positiva (PEEP) antes e após a BPC não mostraram diferenças significativas. Em 14 doentes (74%) o resultado histológico obtido levou à alteração da suspeita de diagnóstico inicial, condicionando em 8 deles (42%) uma mudança da orientação terapêutica. A mortalidade global foi de 47% (9 doentes), não se tendo observado em nenhum deles relação com o procedimento.

**Conclusão:** A análise desta amostra sugere que a BPC poderá ser um procedimento de extrema utilidade em situações de diagnóstico indeterminado no contexto de doentes com DPD sob VI, para o que contribui a alta rentabilidade diagnóstica e a baixa incidência de complicações reveladas. Contudo, a realização mais precoce de BPC poderia, em alguns casos, originar resultados ainda mais significativos.

**Rev Port Pneumol 2009; XV (4): 597-611**

**Palavras-chave:** Biópsia pulmonar cirúrgica, ventilação invasiva, infiltrados pulmonares difusos.

**Aim:** To determine the diagnostic yield, therapeutic changes, complications and mortality in patients with DLD on MV submitted to OLB.

**Methods:** Retrospective study of 19 patients admitted to S. João Hospital between January 1999 and July 2007 (8.5 years). Data analysed included demographic data, ventilation variables before and after biopsy, diagnostic yield, effect on subsequent treatment changes and complications of OLB. Statistical analysis was performed using SPSS 14.0.

**Results:** The mean age of patients was  $58 \pm 16.3$  years old and 53% were male. The mean duration of hospital stay in Intensive Care Unit before performing OLB was  $13 \pm 7$  days. All biopsies were performed by thoracotomy. The diagnostic yield was 95%. There were no significant differences in partial pressure of arterial oxygen/fraction of inspired oxygen ( $PaO_2/FiO_2$ ) ratio and the positive end expiratory pressure (PEEP) before and after OLB. Postoperative complications occurred in 4 patients (21%; persistent air leak). Alteration in the diagnosis occurred in 14 patients (74%) and in 8 patients (42%) there was a modification in the treatment regimen. Global mortality was 47% (9 patients) but there were no biopsy-related deaths.

**Conclusion:** The high diagnostic yield and the low incidence of complications make OLB a useful procedure in patients on MV with DLD of unknown aetiology. However, early OLB may lead to even better results in some patients.

**Rev Port Pneumol 2009; XV (4): 597-611**

**Key-words:** Open lung biopsy, mechanical ventilation, diffuse lung infiltrates.

## Introdução

A biópsia pulmonar cirúrgica (BPC) permanece o exame *gold standard* para muitas doenças pulmonares que se apresentam com insuficiência respiratória aguda e infiltrados pulmonares difusos<sup>1</sup>. Contudo, sendo um procedimento invasivo, é geralmente utilizado quando outros procedimentos menos invasivos já foram realizados sem que se tivesse estabelecido um diagnóstico, ou quando há necessidade de um diagnóstico rápido e preciso<sup>1</sup>.

A evidência disponível relativamente à segurança e utilidade clínica da BPC em doentes críticos, sob VI, é ainda escassa. Assim, a decisão de realizar BPC nestes doentes é difícil, pois os estudos publicados não são consensuais relativamente ao seu benefício. Enquanto alguns autores<sup>2,3</sup> verificaram que a BPC é tanto um procedimento seguro como útil relativamente à informação diagnóstica, permitindo a instituição de um tratamento adequado, outros<sup>4,5</sup> argumentam contra a sua realização devido à ausência de benefício na sobrevida, assim como à morbilidade e à mortalidade associadas. Devido a estes potenciais efeitos deletérios da BPC, muitos clínicos têm relutância na realização deste procedimento nos doentes que já estão sob VI. No entanto, são estes doentes com doença pulmonar não esclarecida e que não respondem ao tratamento instituído de forma empírica que mais necessitam de um diagnóstico histológico preciso, de forma a instituir-se um tratamento específico.

O objectivo deste estudo é avaliar rentabilidade diagnóstica, alterações no diagnóstico inicial e na orientação terapêutica e segurança da BPC em doentes sob VI e com suspeita de doença difusa do parênquima pulmonar.

## Introduction

Open lung biopsy (OLB) is the gold standard exam for many lung diseases which present acute respiratory insufficiency and diffuse pulmonary disease<sup>1</sup>. The invasive nature of the procedure restricts its use to when other less invasive procedures have failed to establish a diagnosis or when a swift, accurate diagnosis is needed<sup>1</sup>.

There is as yet little evidence available on the safety and diagnostic yield of OLB in critically ill patients on mechanical ventilation (MV) and the studies published so far are not consensual as to its benefit, making it hard to decide whether or not to perform OLB in these patients. Some authors<sup>2,3</sup> see OLB as a safe procedure with a good diagnostic yield leading to institution of a suitable treatment regime, while others<sup>4,5</sup> are against it as it confers no survival benefit and in view of the associated morbidity and mortality. OLB's potential drawbacks make many clinicians reluctant to perform the procedure in patients on MV. Patients with lung disease of unknown aetiology and unresponsive to empirical treatment instituted are in greater need of an accurate histological diagnosis so specific treatment can be instituted.

We aimed to determine the diagnostic yield, changes in diagnosis and treatment instituted and the complications and mortality in patients with diffuse lung diseases on MV submitted to OLB.

## Material and methods

We performed a retrospective study of the clinical files of patients admitted to the adult Intensive Care Unit of S. João Hospital between January 1999 and July 2007

### Material e métodos

Foi efectuada uma revisão retrospectiva de processos clínicos de doentes admitidos em unidades de cuidados intensivos polivalentes (UCI) de adultos de um hospital central (Hospital de S. João) durante um período de 8,5 anos (Janeiro de 1999 a Julho de 2007). Os critérios de inclusão englobaram doentes com insuficiência respiratória, sob VI e com infiltrados pulmonares difusos, que foram submetidos a BPC. Foram excluídos os doentes que apenas ficaram ventilados mecanicamente após a realização da BPC, assim como os doentes que efectuaram toracotomia terapêutica e simultaneamente BPC.

A informação obtida incluiu a seguinte: dados demográficos, comorbilidades, suspeita diagnóstica à admissão na UCI, estudo diagnóstico efectuado previamente à BPC, incluindo tomografia computadorizada (TC) torácica e broncofibroscopia, tratamento instituído previamente à BPC, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e PEEP antes e após a BPC, diagnósticos histológicos obtidos e o seu impacto na mudança de estratégia terapêutica, complicações e mortalidade associadas ao procedimento cirúrgico.

Todas as biópsias foram efectuadas por toracotomia (maioritariamente por minitoracotomia). Os locais de biópsia foram escolhidos com base nas alterações imagiológicas. Foram obtidas, no máximo, três amostras de tecido pulmonar para análise histológica. Após a realização das biópsias pulmonares, a drenagem do espaço pleural foi efectuada com dois drenos pleurais, em todos os doentes. Os drenos pleurais foram retirados o mais precocemente possível, na ausência de fuga aérea.

A análise estatística foi efectuada por SPSS 14.0. Para todos os testes estatísticos efectuados, p<0,05 foi considerado significativo.

(8.5 years). Inclusion criteria included patients with respiratory insufficiency on MV and with diffuse lung disease submitted to OLB. Patients on MV only after OLB were excluded as were those who underwent both thoracotomy and OLB simultaneously.

The data obtained included demographic data, comorbidities, suspected diagnosis on ICU admission, diagnostic work up prior to OLB including computerised thoracic tomography (CT) and bronchoscopy, treatment instituted prior to OLB, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and PEEP prior to and post OLB, histological diagnosis obtained and its role in the treatment strategy, and complications and mortality associated with the surgical procedure.

All biopsies were performed using thoracotomy (the majority using minithoracotomy). All biopsy sites were selected based on imagiology abnormalities. A maximum of 3 lung tissue samples were taken for histological analysis. After lung biopsy the pleural space was drained in all patients using 2 pleural drains. These were removed as soon as possible if there were no air leaks.

Statistical analysis was performed using SPSS 14.0., with p<0.05 considered significant.

### Results

#### Pre-OLB demographic and clinical data

OLB was a procedure rarely performed, with an annual rate of 0.2% – 0.6%, in patients admitted to the ICU of the Hospital de S. João. Nineteen patients met the inclusion criteria. Mean patient age was 58 ± 16.3 years old and 10 (53%) were male. Five (26.3%) were immunodepressed and

## Resultados

### Dados demográficos e clínicos previamente à BPC

A BPC foi um procedimento raro, com uma incidência anual de 0,2% a 0,6% dos doentes admitidos em UCI do Hospital de S. João. Dezanove doentes preencheram os critérios de inclusão. A idade média foi de  $58 \pm 16,3$  anos e 10 doentes (53%) eram do sexo masculino. Cinco doentes (26,3%) estavam imunodeprimidos e doze (63,2%) apresentavam comorbilidades diagnosticadas previamente. Todos efectuaram TC torácico antes da biópsia e 15 (79%) realizaram broncofibroscopia previamente à BPC. Doze doentes (63,2%) estavam com antibioterapia e catorze (73,7%) sob corticoterapia. Quatro doentes (21,1%) estavam sob suporte inotrópico na altura da biópsia. O PEEP (n=16) e o  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (n=18) médio previamente à BPC foram de 9  $\text{cmH}_2\text{O}$  e de 171 mmHg, respectivamente. A média de dias de internamento em UCI antes da realização da BPC foi de  $13 \pm 7$  dias. O tempo de ventilação invasiva antes da realização da BPC entre o grupo de sobreviventes e não sobreviventes foi de 11,8 e 14,9 dias, respectivamente, não tendo sido esta diferença significativa ( $p=0,6$ ).

### Complicações intra e perioperatórias e alterações fisiológicas

Não se observou nenhuma complicação intraoperatória. Quatro doentes (21%) apresentaram complicações deste procedimento, tratando-se em todos os casos de fuga aérea prolongada (4 a 27 dias). Apenas um doente necessitou de iniciar suporte inotrópico após a realização da BPC. O  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

12 (63,2%) had prior diagnosed comorbidities. All patients underwent thoracic CT prior to biopsy and 15 (79%) underwent bronchofibroscopy prior to OLB. Twelve (63,2%) were on antibiotherapy and 14 (73,7%) corticotherapy. Four (21,1%) were on inotropic support at the time of the biopsy. Mean pre-OLB PEEP (n=16) and  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (n=18) were 9  $\text{cmH}_2\text{O}$  and 171 mmHg in turn. Mean pre-OLB ICU hospital stay was  $13 \pm 7$  days. Pre-OLB time on MV was 11.8 for survivors and 14.9 days for non survivors. There was no statistically significant difference ( $p=0.6$ ).

### Intra- and peri-operative complications and physiological abnormalities

There were no intra-operative complications. This procedure led to complications in four patients (21%); in all cases persistent air leak (4 – 27 days). One patient needed to begin inotropic support after undergoing OLB. Mean post-OLB  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  and PEEP were 202 mmHg and 8 mmHg in turn. There were no significant differences in  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  and PEEP data pre- and post OLB.

### Histological diagnoses

The diagnostic yield was 95%. Sample limitations meant an inconclusive histological diagnosis in only one patient. Table I shows the histological diagnoses. Diffuse alveolar damage (DAD) (Fig. 1) was the most frequent diagnosis, found in 7 patients. Six of these 7 were in the disease's fibroproliferation stage and 1 in the exudative stage. The histology exam revealed abnormalities compatible with DAD and usual interstitial

# BIÓPSIA PULMONAR CIRÚRGICA EM DOENTES SOB VENTILAÇÃO INVASIVA E COM SUSPEITA DE DOENÇA DIFUSA DO PARÊNQUIMA PULMONAR

Nátalia Melo, Sandra Figueiredo, António Morais, Conceição Souto Moura, Paulo Pinho, Pedro Bastos, Teresa Oliveira

Quadro I – Doentes incluídos no estudo

	Diagnóstico de entrada	Diagnóstico após BPC	Mudança de diagnóstico	Mudança de tratamento	Evolução
1	Pneumonia bilateral + choque séptico	Lesão alveolar difusa	Sim	Sim	Óbito
2	Doença pulmonar difusa de etiologia desconhecida	Exacerbação aguda da FPI	Sim	Não*	Óbito
3	Síndrome pulmão-rim	Lesão alveolar difusa	Sim	Não	Alta
4	Vasculite com envolvimento pulmonar	Lesão alveolar difusa	Sim	Sim	Óbito
5	TEP + infiltrado intersticial difuso	TEP	Não	Não	Alta
6	Pneumonia bilateral	OP	Sim	Sim	Alta
7	Pneumonia bilateral	OP	Sim	Sim	Alta
8	ARDS	Lesão alveolar difusa	Não	Não	Alta
9	Sépsis grave + suspeita síndrome pulmão-rim	Alterações inespecíficas (amostra reduzida)	Não	Não	Alta
10	Pneumonia bilateral	Pneumonia por CMV	Sim	Sim	Alta
11	Pneumonia grave da comunidade	Pneumonia eosinofílica aguda	Sim	Não*	Óbito
12	Pneumonia grave da comunidade	Pneumonia eosinofílica	Sim	Sim	Alta
13	Doença pulmonar difusa de etiologia desconhecida	Exacerbação aguda da FPI	Sim	Não*	Óbito
14	Pneumonia bilateral	Pneumonia vírica	Sim	Sim	Óbito
15	ARDS	Lesão alveolar difusa	Não	Não	Alta
16	Pós PC-R + DPD em estudo	Sarcoidose	Sim	Não	Alta
17	ARDS	Lesão alveolar difusa	Não	Não	Óbito
18	PAC + nódulos pulmonares bilaterais	Pneumonia fúngica	Sim	Sim	Óbito
19	PAC	Lesão alveolar difusa	Sim	Não	Óbito
	TOTAL	18 (95%)	14 (74%)	8 (42%)	9 (47%)

FPI – fibrose pulmonar idiopática; TEP – tromboembolismo pulmonar; OP – pneumonia organizativa; ARDS – síndrome de dificuldade respiratória aguda; PC-R – paragem cardiorespiratória; PAC – pneumonia adquirida na comunidade

\* Óbito antes do resultado histológico da BPC

e o PEEP médio após a BPC foram de 202 mmHg e de 8 mmHg, respectivamente, não se verificando diferenças significativas relativamente aos valores apresentados previamente à biópsia.

## Diagnósticos histológicos

A rentabilidade diagnóstica foi de 95%. Apenas num doente a análise histológica foi inconclusiva devido à exiguidade da amostra. Os diagnósticos histológicos obtidos estão representados na Quadro I, tendo sido a lesão alveolar difusa (DAD) o diagnóstico mais comum (Fig. 1), encontrada em sete doentes. Destes, seis encontravam-se na fase

pneumonia in 2 patients with no known prior pulmonary pathology, allowing a diagnosis of acute idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) after ruling out causes of IPF decompensation (Fig. 2).

One patient, admitted to hospital with respiratory insufficiency and pulmonary thromboembolism (PET), was admitted to the ICU following cardiorespiratory arrest (CRA). Imagiology abnormalities suggested diffuse lung disease, so the patient underwent OLB for suspected underlying disease connected to the clinical picture presented. The biopsy revealed no abnormalities other than recent, organised thrombus.

# BIÓPSIA PULMONAR CIRÚRGICA EM DOENTES SOB VENTILAÇÃO INVASIVA E COM SUSPEITA DE DOENÇA DIFUSA DO PARÊNQUIMA PULMONAR

Natália Melo, Sandra Figueiredo, António Morais, Conceição Souto Moura, Paulo Pinho, Pedro Bastos, Teresa Oliveira

Table I – Patient sample

	Wrong diagnosis	Diagnosis post OLB	New diagnosis	Different treatment	Progress
1	Bilateral pneumonia + septic shock	Diffuse alveolar damage	Yes	Yes	Died
2	Diffuse lung disease of unknown aetiology	Acute exacerbation of IPF	Yes	No*	Died
3	Lung-kidney syndrome	Diffuse alveolar damage	Yes	No	Discharged
4	Vasculitis with pulmonary involvement	Diffuse alveolar damage	Yes	Yes	Died
5	PET + diffuse interstitial infiltrates	PET	No	No	Discharged
6	Bilateral pneumonia	OP	Yes	Yes	Discharged
7	Bilateral pneumonia	OP	Yes	Yes	Discharged
8	ARDS	Diffuse alveolar damage	No	No	Discharged
9	Severe sepsis + suspected lung-kidney syndrome	Unspecific abnormalities (reduced sample)	No	No	Discharged
10	Bilateral pneumonia	CMV pneumonia	Yes	Yes	Discharged
11	Severe CAP	Acute eosinophilic pneumonia	Yes	No*	Died
12	Severe CAP	Eosinophilic pneumonia	Yes	Yes	Discharged
13	Diffuse lung disease of unknown aetiology	Acute exacerbation of IPF	Yes	No*	Died
14	Bilateral pneumonia	Viral pneumonia	Yes	Yes	Died
15	ARDS	Diffuse alveolar damage	No	No	Discharged
16	Post CRA + DLD in study	Sarcoidosis	Yes	No	Discharged
17	ARDS	Diffuse alveolar damage	No	No	Died
18	CAP + bilateral pulmonary nodules	Fungal pneumonia	Yes	Yes	Died
19	CAP	Diffuse alveolar damage	Yes	No	Died
	TOTAL	18 (95%)	14 (74%)	8 (42%)	9 (47%)

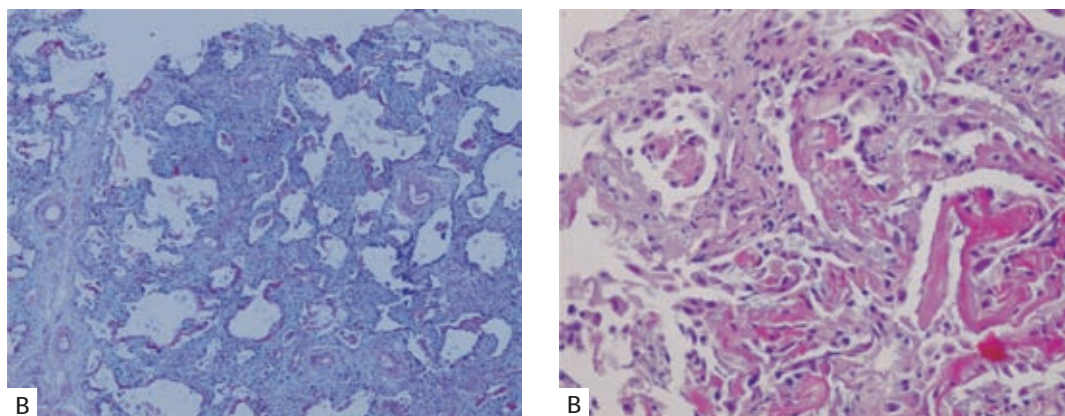
IPF – idiopathic pulmonary fibrosis; PET – pulmonary thromboembolism; OP – organising pneumonia; ARDS – acute respiratory difficulty syndrome; CRA – cardiorespiratory arrest; CAP – community acquired pneumonia

\* Died before OLB result known

fibroproliferativa e um na fase exsudativa. Em dois doentes, sem patologia pulmonar prévia conhecida, o exame histológico revelou alterações compatíveis com lesão alveolar difusa e pneumonia intersticial usual, permitindo estabelecer o diagnóstico de exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática (FPI), após a exclusão de causas de descompensação da FPI (Fig. 2). Uma doente, internada por insuficiência respiratória e tomboembolismo pulmonar (TEP), foi admitida na UCI após paragem cardiorrespiratória (PC-R) e, após valorização de alteração imagiológica sugestiva de doença pulmonar difusa, foi submetida a BPC por suspeita de doença subjacente predisponen-

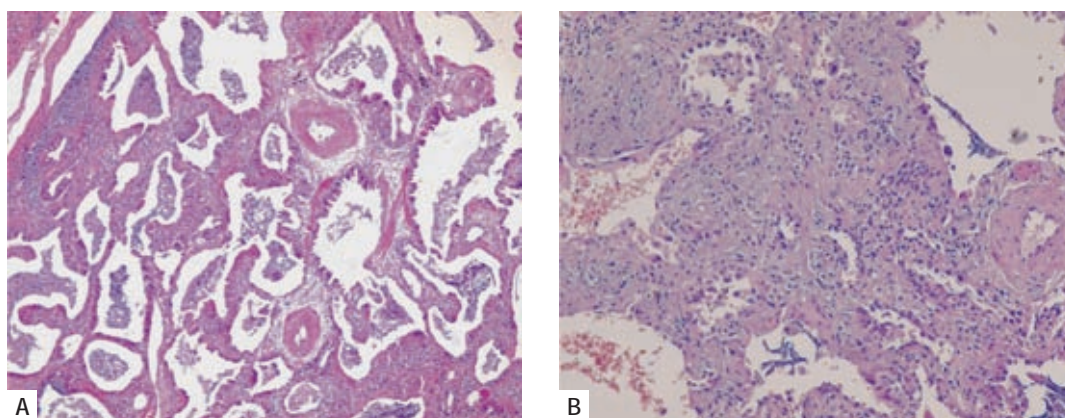
The 3 organising pneumonia (OP) cases were associated with *Pseudomonas aeruginosa* infection (1 case) and *Legionella* infection (1 case) (Fig. 3). Eosinophilic pneumonia was diagnosed in 2 patients. One had undergone a prior bronchoscopy; there being no possibility of performing a total cell count and differential bronchoalveolar lavage (BAL) cell count due to patient's insufficient recovery. BAL cell study was not performed in the other patient due to lack of clinical suspicion of this diagnosis.

One patient was admitted to the ICU following a CRA during a bronchoscopy to study DLD. As this did not lead to a definitive diagnosis the patient underwent an



**Fig. 1** – Lesão alveolar difusa. A – Marcado espessamento intersticial à custa de proliferação de fibroblastos e discreto infiltrado inflamatório mononucleado, condicionando irregularidade dos espaços alveolares (HE 40X). B – Presença de membranas hialinas (HE 400X)

**Fig. 1** – Diffuse alveolar damage. A – Marked interstitial thickening at the cost of fibroblast proliferation and discrete mononuclear inflammatory infiltrate, leading to irregularity of the alveolar spaces (HE 40X). B – Hyaline membranes (HE 400X)



**Fig. 2** – Lesão alveolar difusa sobreposta a pneumonia intersticial usual. A – Espaços irregulares, cisticamente dilatados e contendo muco, num fundo com fibrose (HE 40X). B – Marcado espessamento dos septos interalveolares, à custa de proliferação de fibroblastos, a traduzir agudização (HE 400X)

**Fig. 2** – Diffuse alveolar damage superimposed on usual interstitial pneumonia. A – Irregular spaces, cystically dilated and containing mucus, on a fibrosis background (HE 40X). B – Marked thickening of the interalveolar septa, at the cost of fibroblast proliferation, signalling acuteness (HE 400X)

te ao quadro clínico apresentado, não tendo no entanto a biópsia revelado outras alterações para além da presença de trombos recentes e organizados. Os três casos de pneumonia em organização (OP) estiveram

OLB whose histological exam was compatible with sarcoidosis. The diagnosis of viral pneumonia was made through histological analysis in one patient and through molecular biology techniques (DNA positive for



## BIÓPSIA PULMONAR CIRÚRGICA EM DOENTES SOB VENTILAÇÃO INVASIVA E COM SUSPEITA DE DOENÇA DIFUSA DO PARÊNQUIMA PULMONAR

Natália Melo, Sandra Figueiredo, António Morais, Conceição Souto Moura, Paulo Pinho, Pedro Bastos, Teresa Oliveira

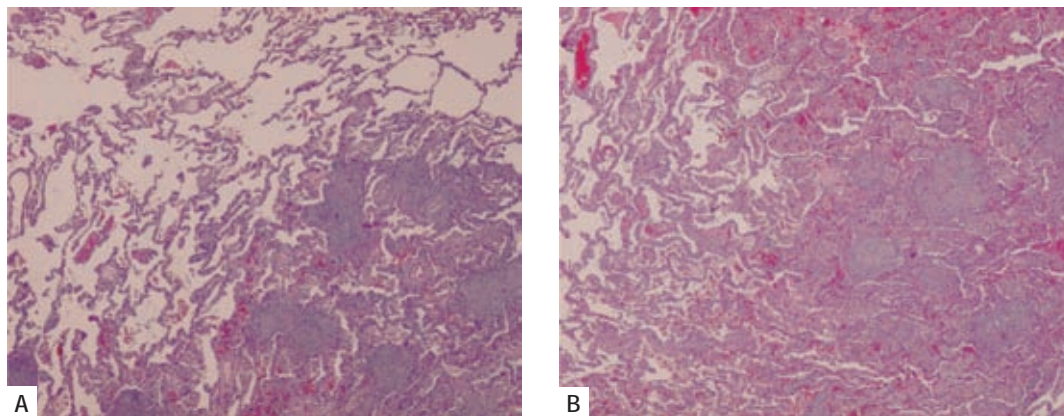


Fig. 3 – Pneumonia organizativa. A e B – Fibrose intraluminal, envolvendo o bronquíolo respiratório e espaços alveolares adjacentes. O processo é bem limitado em relação ao parênquima pulmonar adjacente (A– HE 40X; B– HE 400X)

Fig. 3 – Organising pneumonia. A and B – Intra-luminal fibrosis involving the respiratory bronchioles and adjacent alveolar spaces. The process is very limited in relation to the adjacent pulmonary parenchyma (A– HE 40X; B– HE 400X)

associados a infecção por *Pseudomonas aeruginosa* num caso e a infecção por *Legionella* noutro (Fig. 3). Foi diagnosticada pneumonia eosinofílica em dois doentes, tendo sido efectuada previamente broncofibroscopia num deles, não tendo havido contudo a possibilidade de efectuar a contagem celular total e diferencial do lavado broncoalveolar (LBA), devido a recuperação insuficiente do mesmo. No outro doente não foi efectuada o estudo celular do LBA, por ausência de suspeita clínica relativamente a este diagnóstico. Uma doente foi admitida na UCI após PC-R durante a realização de broncofibroscopia para estudo de DPD. Como não apresentava diagnóstico definido, foi submetida a BPC, cujo exame histológico foi compatível com sarcoidose. O diagnóstico de pneumonia vírica foi obtido por análise histológica num doente e por técnicas de biologia molecular (positividade do ADN do *Cytomegalovirus* (CMV) no fragmento de biópsia pulmonar) no outro doente. O diagnóstico de pneumonia fúngica foi efec-

*Cytomegalovirus* (CMV) in a lung biopsy fragment) in the other. The diagnosis of fungal pneumonia with *Candida Spp* characteristics was made through the presence of fungal structures (confirmed by histochemical study using PAS, PAS-D and Grocott methods).

### The impact of the histological diagnosis on treatment and results

The OLB results led to a change in diagnosis in 14 patients (74%) and a change in treatment strategy in 8 (42%). We highlight that 3 patients died before the biopsy results were known. Global mortality was 47% (9 patients). Four (40%) of the 10 patients who were discharged from hospital had changes made to their treatment following the biopsy results and 4 (44.4%) of the 9 who died also had changes made to their treatment following the histological diagnosis. Three of the 4 patients who experienced complications died and 1 was discharged

tuado pela presença de estruturas fúngicas (confirmado por estudo histoquímico pelos métodos de PAS, PAS-D e Grocott) com características de *Cândida spp.*

### Impacto do diagnóstico histológico no tratamento e nos resultados

O resultado da BPC condicionou alteração no diagnóstico inicial em catorze doentes (74%) e mudança da estratégia terapêutica em oito (42%). De salientar que três doentes faleceram antes de o resultado da biópsia ser conhecido. A mortalidade global foi de 47% (9 doentes). Dos dez que tiveram alta, 4 (40%) tiveram alteração do tratamento após o resultado da biópsia e, dos nove doentes que faleceram, quatro (44,4%) tiveram igualmente mudança da estratégia terapêutica após o diagnóstico histológico. Dos quatro doentes que tiveram complicações, três faleceram e um teve alta. As causas de morte foram exacerbação aguda de FPI, trombos cardíacos e pulmonares (resultado obtido por autópsia) e sépsis com disfunção multiorgânica.

### Discussão

A BPC é um procedimento pouco frequente em UCI, com uma incidência anual, nos EUA, de 0 a 0,9%<sup>6</sup>. A decisão de a realizar em doentes sob VI é baseada não só na necessidade de se obter um diagnóstico preciso, e deste modo oferecer um tratamento específico, evitando efeitos deletérios de um tratamento empírico ineficaz, mas também para se obter uma informação prognóstica<sup>6</sup>. A rentabilidade diagnóstica da BPC neste estudo foi de 95% (diagnóstico histológico não conclusivo num doente devido à exiguidade da amostra). Apesar de este valor ser seme-

from hospital. Causes of death were acute exacerbation of IPF, cardiac and pulmonary thrombus (autopsy finding) and sepsis with multiorgan dysfunction.

### Discussion

OLB is rarely performed in ICU. The annual USA rate is 0 – 0.9%<sup>6</sup>. The decision to perform the procedure in patients on MV is based on the need to obtain an accurate diagnosis, thus being able to institute specific treatment which avoids the side effects of an inefficient empirical treatment, and also to obtain information for prognosis<sup>6</sup>.

OLB in our study had a diagnostic yield of 95%, with the histological diagnosis inclusive in one patient due to limitations of the sample. While this rate tallies with that seen in the literature<sup>7-8</sup> (> 92%) it must be stated that an ideal sample has to measure at least 3cm from the largest point and be obtained from more than one lobe<sup>9</sup>. Despite the similar diagnostic yield<sup>10</sup>, thoracotomy biopsy was preferred over videothoracoscopy biopsy as it is swifter and there is no need to replace the orotracheal tube with a double lumen tube, nor any need to selectively ventilate one lung. In addition, OLB's diagnostic yield in patients on MV was no different to that found in diffuse lung disease patients in an outpatient study and guided by OLB with no need for prior ventilatory support<sup>3,10-13</sup>.

While the OLB result led to a changed diagnosis in 14 patients (74%), it only led to treatment changes in 8 (42%). This is a similar rate to that seen in other studies<sup>6,11-13</sup> (64 – 75%) and can be explained in part by 3 patients having died before the biopsy result was known; 2 with a prior diagnosis

lhante ao descrito na literatura<sup>7-8</sup> (> 92%), é importante referir que as amostras ideais devem ter pelo menos 3 cm de maior eixo e obtidas em mais do que um lobo<sup>9</sup>. Apesar de a rentabilidade diagnóstica ser semelhante<sup>10</sup>, a biópsia por toracotomia foi preferida à biópsia por videotoroscopia, devido ao menor tempo do procedimento, associado ao facto de não haver necessidade de troca de tubo orotraqueal por um de duplo lúmen, nem a necessidade de se ventilar selectivamente um pulmão. De salientar, também, que a rentabilidade diagnóstica da BPC em doentes sob VI não difere da encontrada em doentes com patologia pulmonar difusa em estudo no ambulatório e que são orientados para BPC, sem necessidade de suporte ventilatório prévio<sup>3,10-13</sup>.

Apesar de haver mudança do diagnóstico inicial em catorze doentes (74%), o resultado da BPC apenas condicionou a mudança de tratamento em oito (42%). Este valor é inferior ao encontrado noutros estudos<sup>6,11-13</sup> (64 a 75%) e pode ser explicado, em parte, pelo facto de três doentes terem falecido antes do resultado da biópsia (dois com diagnóstico posterior de exacerbação aguda de FPI e um com pneumonia eosinofílica) e que, nos casos descritos, poderiam ter implicações terapêuticas e até prognósticas importantes, nomeadamente no último caso.

Em sete doentes o diagnóstico histológico foi de DAD. Nestes casos, a histologia não revelou a causa subjacente, contudo o conhecimento da fase de evolução da DAD tem implicações terapêuticas importantes, pois Meduri *et al*<sup>14</sup> mostrou que o uso de corticóides na fase fibroproliferativa poderá melhorar a sobrevida destes doentes. Na presença de um contexto clínico adequado e na ausência de uma causa subjacente ou um factor predisponente ao aparecimento de DAD,

of acute exacerbated IPF and 1 with eosinophilic pneumonia. This could have impacted on treatment and prognosis in the cases described, particularly in the last case.

DAD was the histological diagnosis in 7 patients. Here histology did not reveal the underlying cause but knowledge of the DAD stage attained has an important impact on treatment. Meduri *et al.*<sup>14</sup> showed that using corticosteroids in the fibroproliferation stage can improve survival in these patients. When the clinical picture is unclear and there is no known DA-related underlying cause or predisposing factor, a diagnosis of acute interstitial pneumonia<sup>15</sup> (AIP) is made. Some of the cases described in this study could be cases of AIP but the lack of an exhaustive microbiology study, particularly a virology study, of the biopsied fragment does not allow the definitive ruling out of infectious causes.

The time elapsing between start of ICU stay on MV and the OLB being performed (mean 13 days) was greater than that seen in other similar studies<sup>13,16-17</sup> (3 – 8 days). The impact on the clinical results of MV prior to lung biopsy is still not clear. Some authors, however, suggest that early OLB have their advantages. Warner *et al.*<sup>5</sup> saw that time between installation of respiratory insufficiency and performance of OLB was significantly less in survivors ( $4.4 \pm 2.9$  days) than in non survivors ( $6.1 \pm 3.6$  days). In the Lim *et al.*<sup>16</sup> study, while there were no differences in MV time in the survivors and non survivors group, it was seen that patients who underwent OLB within a week of MV had a greater chance of survival (63% *vs.* 11%;  $p=0.018$ ). Araby *et al.*<sup>18</sup> however, found no difference in time on MV prior to biopsy in

efectua-se o diagnóstico de pneumonia intersticial aguda (AIP)<sup>15</sup>. Alguns dos casos descritos poderão corresponder a AIP, contudo a ausência de um estudo microbiológico exaustivo do fragmento de biópsia, nomeadamente no estudo virológico, não permitiu excluir, com certeza, causas infecciosas.

O tempo que mediou entre o início do internamento em UCI, sob VI, e a realização de BPC (média – 13 dias) foi superior aos descritos em outros trabalhos semelhantes<sup>13,16-17</sup> (3 a 8 dias). A influência do tempo de VI previamente à realização de biópsia pulmonar nos resultados clínicos ainda não está bem esclarecida. Contudo, alguns estudos sugerem um benefício na realização precoce da BPC. Warner *et al*<sup>5</sup> verificaram que o tempo entre a instalação da insuficiência respiratória e a realização da BPC era significativamente menor nos sobreviventes (4,4±2,9 dias) do que nos não sobreviventes (6,1±3,6 dias). No estudo realizado por Lim *et al*<sup>16</sup>, apesar de não haver diferenças no tempo de VI entre o grupo dos sobreviventes e o dos não sobreviventes, verificou-se que os doentes que efectuaram a BPC até uma semana após o início da VI tiveram maior probabilidade de sobreviver (63% *vs* 11%; *p*=0,018). Pelo contrário, Araby *et al*<sup>18</sup> não encontraram nenhuma diferença entre sobreviventes e não sobreviventes relativamente ao tempo de ventilação prévio à biópsia. No presente estudo também não houve diferença significativa no tempo de VI até à BPC entre os dois grupos (sobreviventes – 11,8 dias *vs* não sobreviventes – 14,9 dias; *p*=0,6).

A comparação entre os valores médios de PEEP e PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> antes e após a biópsia não mostrou diferenças significativas e apenas um doente necessitou de iniciar suporte inotrópico após a BPC, pelo que se pode concluir que este procedimento cirúrgico

survivors and non survivors. We found no significant difference in time on MV prior to biopsy in survivors and non survivors either; 11.8 days *vs*. 14.9 days; *p*=0.6).

There were no significant differences seen in pre and post-OLB PEEP and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> values. Only one patient needed post-OLB inotropic support, leading us to conclude that this surgical procedure did not cause ventilatory or haemodynamic disturbances. The complications associated with this procedure in patients on MV vary considerably from study to study, probably due to the heterogeneity of the populations studied. The most frequently found complication is persistent air leak<sup>6,11-12,17</sup>, with rates as high as 42%<sup>18</sup>. Other, less common, complications were haemothorax<sup>11,17</sup>, empyema<sup>2,11</sup>, incision infection<sup>2</sup> and intra-operative hypotension<sup>6,16</sup>, among others. We found complications in 4 patients (21%); with persistent air leak treated in all cases. Cho *et al*.<sup>19</sup> studied the risk factors of persistent air leak in patients on MV with ARDS who underwent OLB. Peak airway pressure (Ppeak) was the only predictive factor identified (risk of persistent air leak was reduced by 42% for each 5 cmH<sub>2</sub>O reduction in Ppeak), meaning adopting protective ventilatory strategies which limit the Ppeak is strongly associated with a reduced post-operative risk of persistent air leak. The reduced patient population and complications seen in our study made it impossible to determine the impact of Ppeak on the risk of air leak.

Global mortality was 47%, similar to that of other studies<sup>3,6,11-13,16-18</sup> (46% – 67%). The procedure has an extremely low associated mortality rate, even in patients on MV<sup>3,6,11-13,16-18</sup>. Cases of death caused by

não originou grandes transtornos ventilatórios ou hemodinâmicos.

As complicações associadas a este procedimento em doentes ventilados variaram consideravelmente entre estudos, provavelmente devido à heterogeneidade das populações estudadas. A complicação mais frequentemente descrita foi a fuga aérea prolongada<sup>6,11-12,17</sup>, com frequências tão elevadas como 42%<sup>18</sup>. Outras complicações menos comuns foram hemotórax<sup>11,17</sup>, empiema<sup>2,11</sup>, infecção de ferida operatória<sup>2</sup>, hipotensão intraoperatória<sup>6,16</sup>, entre outras. Neste estudo surgiram complicações em quatro doentes (21%), tendo-se tratado em todos de fuga aérea prolongada. Cho *et al*<sup>19</sup> efectuaram um estudo para determinar factores de risco de fuga aérea prolongada em doentes ventilados com ARDS que foram submetidos a BPC. A pressão de pico da via aérea (Ppico) foi o único factor preditor identificado (o risco de fuga aérea prolongada foi reduzido em 42% por cada redução de 5 cm H<sub>2</sub>O na Ppico), portanto, a adopção de estratégias ventilatórias protectoras que limitem a Ppico está fortemente associada a uma redução do risco pós-operatório de fuga aérea prolongada. Devido ao número reduzido de doentes incluídos e de complicações observadas, não foi possível determinar, neste estudo, a influência da Ppico no risco de fuga aérea.

A mortalidade global foi de 47%, semelhante ao descrito noutros estudos<sup>3,6,11-13,16-18</sup> (46% a 67%). A mortalidade associada ao procedimento é rara, mesmos nos doentes ventilados<sup>3,6,11-13,16-18</sup>. Estão descritos casos de morte por paragem cardíaca<sup>17</sup>, hemorragia<sup>6</sup> e pneumotórax de tensão<sup>6</sup>. No presente estudo, nenhum doente faleceu devido à realização da biópsia.

Este estudo tem várias limitações inerentes à metodologia retrospectiva utilizada, ao tama-

cardiac arrest<sup>17</sup>, haemorrhage<sup>6</sup> and tension pneumothorax<sup>6</sup> have been described. There were no biopsy-related deaths in our study.

This study has several limitations; the methodology used, the reduced timeframe, the heterogeneity of the sample and the selection bias. While a prospective and randomised study can supply more feasible conclusions, performing such a study in critical patients is difficult.

An analysis of this sample suggest that OLB's high diagnostic yield and low incidence of ventilatory and haemodynamic complications make it a useful procedure in patients on MV with DLD of unknown aetiology. However, early OLB may lead to even better results in some patients.

nho reduzido e à heterogeneidade da amostra, para além do viés de selecção. Apesar de um estudo prospectivo e randomizado poder fornecer conclusões mais fiáveis, a sua execução em doentes críticos é de difícil implementação.

Contudo, a análise desta amostra sugere que a BPC poderá ser um procedimento de extrema utilidade em situações de diagnóstico indeterminado no contexto de doentes com DPD sob VI, para o que contribui a alta rentabilidade diagnóstica, os diminutos transtornos ventilatórios e hemodinâmicos e a baixa incidência de complicações reveladas. A realização mais precoce da BPC poderia, em alguns casos, originar resultados ainda mais significativos.

### Bibliografia/Bibliography

1. Krell WS. Pulmonary diagnostic procedures in critically ill. *Crit Care Clin* 1988; 4 (2): 393-407.
2. Soh LH, Chian CF, Su WL, *et al.* Role of open lung biopsy in patients with diffuse lung infiltrates and acute respiratory failure. *J Formos Med Assoc* 2005; 104 (1): 17-21.
3. Barbas CS, Capelozzi VL; Hoelz C, *et al.* Impact of open lung biopsy on refractory acute respiratory failure. *J Bras Pneumol* 2006; 32 (5): 418-423.
4. Baumann MH, Sahn SA. Medical management and therapy of bronchopleural fistulas in the mechanically ventilated patient. *Chest* 1990; 97: 721-728.
5. Warner DO, Warner MA, Divertie MB. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137 (1): 90-94.
6. Flabouris A, Myburgh J. The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 1999; 115 (3): 811-817.
7. Lee YC, Wu CT, Hsu HH, *et al.* Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease: experience of 196 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129 (5): 984-990.
8. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, *et al.* Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 1600-1605.
9. Flint A, Martinez FJ, Young ML, *et al.* Influence of sample number and biopsy site on the histologic diagnosis of diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1605-1607
10. Ravini M, Ferraro G, Barbieri B, *et al.* Changing strategies of lung biopsies in diffuse lung diseases: the impact of video-assisted thoracoscopy. *Eur Respir J* 1998; 11: 99-103.
11. Monteiro AS, Addor G, Nigri DH, *et al.* Open lung biopsy in patients on mechanical ventilation and presenting diffuse pulmonary infiltrate. *J Bras Pneumol* 2005; 31 (3): 112-218.
12. Canver CC, Mentzer RM Jr. The role of open lung biopsy in early and late survival of ventilator-dependent patients with diffuse idiopathic lung disease. *J Cardiovasc Surg* 1994; 35 (2): 151-155.
13. Kao K-C, Tsai Y-H, Wu Y-K, *et al.* Open lung biopsy in early-stage acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 2006, 10 R106 (online at: <http://ccforum.com/content/10/4/R106>).
14. Meduri GU, Headley AS, Golden E, *et al.* Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280 (2):159-165.
15. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1538-1548.

## BIÓPSIA PULMONAR CIRÚRGICA EM DOENTES SOB VENTILAÇÃO INVASIVA E COM SUSPEITA DE DOENÇA DIFUSA DO PARÊNQUIMA PULMONAR

Natália Melo, Sandra Figueiredo, António Morais, Conceição Souto Moura, Paulo Pinho, Pedro Bastos, Teresa Oliveira

16. Lim SY, Suh GY, Choi JC, *et al.* Usefulness of open lung biopsy in mechanically ventilated patients with undiagnosed diffuse pulmonary infiltrates: influence of comorbidities and organ dysfunction. *Critical care* 2007; 11 R93 (online at: <http://ccforum.com/cot/11/4/Rnten93>).
17. Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, *et al.* The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest* 2004; 125:197-202.
18. Arabi Y, Ahmed R, Ahamed Q, *et al.* Risks and benefits of open-lung biopsy in the mechanically ventilated critically ill population: a cohort study and literature review. *Med Sci Monit* 2007; 13 (8): CR365-371.
19. Cho MH, Malhotra A, Donahue DM, *et al.* Mechanical ventilation and air leaks after lung biopsy for acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 2006; 82 (1): 261-266.