



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

HELBERT GEAN DA SILVA

**ANÁLISE DA PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE
PROCESSAMENTO E INTERPRETAÇÃO DO LAVADO
BRONCOALVEOLAR (LBA)**

RECIFE
2022

HELBERT GEAN DA SILVA

**ANÁLISE DA PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE
PROCESSAMENTO E INTERPRETAÇÃO DO LAVADO
BRONCOALVEOLAR (LBA)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Jacinto da Costa Silva Neto

RECIFE
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Helbert Gean da .

Análise da padronização da técnica de processamento e interpretação do lavado broncoalveolar (LBA) / Helbert Gean da Silva. - Recife, 2022.

35 p. : il., tab.

Orientador(a): Jacinto da Costa Silva Neto

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. Procedimento operacional padrão. 2. Doenças pulmonares. 3. Lavado broncoalveolar. 4. Utilidade Clínica. 5. Citopatologia. I. Silva Neto, Jacinto da Costa. (Orientação). II. Título.

570 CDD (22.ed.)

HELBERT GEAN DA SILVA

**ANÁLISE DA PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE
PROCESSAMENTO E INTERPRETAÇÃO DO LAVADO
BRONCOALVEOLAR (LBA)**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Graduação em Biomedicina da
Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Aprovado em: 22/11/2022

BANCA EXAMINADORA

Dr Jacinto da Costa Silva Neto (Orientador)
UFPE/ Depto. de Histologia e Embriologia

Ms. Ismael Gomes da Rocha
Hospital Barão de Lucena

Esp. Maxwellinne Gonçalves Pedra Fixe
Centro Universitário dos Guararapes

Dedico este trabalho a todos as
pessoas a qual esse estudo possa
trazer alguma melhoria, aos
protagonistas da minha vida e a boa e
velha lassidão presente em meu peito.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a vida por ter me presenteado com essa luta mesmo sem eu querer, mas principalmente pelas pessoas especiais na minha vida e por me confirmar o quanto consigo estar sempre certo.

Agradeço ao Prof. Dr Jacinto da Costa Silva Neto, muito obrigado pela confiança depositada em mim ao longo do ano, principalmente pela oportunidade de crescimento profissional e acadêmico; e pelas boas risadas compartilhadas. Obrigado por me apresentar a citopatologia e me ajudar a encontrar um rumo neste curso. Agradeço também a Julliano Maux, obrigado pela parceria durante o ano, por me acolher junto ao seu projeto, pela confiança depositada e por me ajudar a refinar este projeto.

A todos os amigos que fiz durante essa jornada a graduação, pela gritaria nos corredores do CCB e CCS, pelas confidências trocadas e por todas as experiências que compartilhamos e pelas que ainda estão por vir. Obrigado camarada Emmanuel Nóbrega, por tanta paciência, por tanto conhecimento compartilhado e principalmente pela sua amizade incondicional, de verdade. Não sei onde estaria hoje na graduação sem todo o apoio prestado mesmo estando longe e acompanhado de sessões intensas de questionamentos filosóficos. Obrigado pelo exemplo e por tudo que fizestes por mim. Obrigado Lidiane Paloma, pelas experiências compartilhadas, pela parceria desde o começo da graduação mas principalmente pelo acolhimento e pelos puxões de orelha muito bem-merecidos. Estaremos sempre juntos nos muitos tropicões guardados pela vida para nós. Tenho certeza que você é luz enviada por forças maiores. Obrigado Suellen Rozy por toda paciência ensinada e por sempre nos proporcionar as melhores experiências possíveis. Obrigado Lisandra Lima, por acreditar em mim quando eu mesmo pensei duvidar, obrigado pela inspiração e apoio moral durante esse trabalho; obrigado por todas as fofocas compartilhadas e rolês tronchos. Depois de todo apoio dado, tenho mais que certeza de sua capacidade de sempre prosperar.

Obrigado principalmente aos meus pais, obrigado pelo sacrifício e por me permitir estar onde estou hoje. Agradeço a todos que esqueci mas que também contribuíram para meu crescimento.

“Você vê o reflexo e o quer mais do que a verdade, você anseia por ser aquele sonho que nunca pode alcançar, porque a pessoa do outro lado sempre foi você, oh, Deus, me transforme em uma flor”

God Turn Me Into a Flower, Weyes Blood

SILVA, Helbert Gean da. **ANÁLISE DA PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE PROCESSAMENTO E INTERPRETAÇÃO DO LAVADO BRONCOALVEOLAR (LBA)**. 2022. 35f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

O lavado broncoalveolar (LBA) é um procedimento realizado através de uma broncoscopia, o líquido aspirado é rico em informações sobre a saúde do paciente e é amplamente utilizado no diagnóstico de doenças pulmonares. A análise do lavado pode ser efetuada por abordagens diferentes como a cultura de células, leitura citopatológica, contagem diferencial de células e imuno-histoquímica. Apesar de ser uma técnica amplamente utilizada por toda área da saúde, o LBA atualmente não possui um padrão a ser seguido, os principais guias existentes são baseados em revisões do século XX e seguem a linha de polarização europeia/estadunidense da área da saúde. A falta de estudos sobre a padronização provenientes de outros continentes comprova a dificuldade na confecção dos mesmos, principalmente pela falta de referencial teórico. A padronização é necessária principalmente por permitir a diminuição da realização de procedimentos como a biópsia incisional, tendo em vista que suas taxas de sensibilidade e especificidade são similares), de modo que se torna melhor priorizar o LBA antes de recorrer a procedimentos invasivos como outro recurso de diagnóstico; minimizando as variantes externas que podem interferir no processamento, análise e consequente resultado pois, atualmente a interpretação fica a mercê de quem está realizando a técnica. O objetivo desta revisão foi ajudar não no fundamento da técnica, mas diminuir suas variações, facilitando sua utilidade clínica. A reflexão realizada através dos resultados obtidos tem o intuito de contextualizar a técnica de processamento e análise do LBA; facilitando e diminuindo a probabilidade de erros no processo e na análise, assim como em fatores externos que possam interferir no diagnóstico; além de expandir os horizontes na comunidade científica e estimular a produção vinda de países fora do eixo EUA-EU.

Palavras-chave: Procedimento operacional padrão. Doenças pulmonares. Lavado broncoalveolar. Utilidade Clínica. Citopatologia.

SILVA, Helbert Gean da. **ANALYSIS OF STANDARDIZATION OF THE PROCESSING TECHNIQUE AND INTERPRETATION OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE (BAL)**. 2022. 35f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

Bronchoalveolar lavage (BAL) is a procedure performed through a bronchoscopy, the aspirated liquid is rich in information about the patient's health and is widely used in the diagnosis of lung diseases. Washing analysis can be performed by different approaches such as cell culture, cytopathological analysis, differential cell count and immunohistochemistry. Despite being a technique widely used throughout the health area, LBA currently does not have a standard to be followed, the main existing guidelines are based on 20th century reviews and follow the European/American polarization line in the health area. The lack of studies on standardization from other continents proves the difficulty in making them, mainly due to the lack of a theoretical framework. Standardization is necessary because it allows for a reduction in the performance of procedures such as incisional biopsy, given that their sensitivity and specificity rates are similar, so that it is better to prioritize BAL before resorting to invasive procedures as another resource of diagnostic; minimizing the external variants that can interfere with the processing, analysis and consequent result, because currently the interpretation is at the mercy of who is performing the technique. The objective of this review was not to help with the fundamentals of the technique, but to reduce its variations, facilitating its clinical utility. The reflection carried out through the results obtained is intended to contextualize the LBA processing and analysis technique; facilitating and reducing the probability of errors in the process and analysis, as well as external factors that may interfere with the diagnosis; in addition to expanding horizons in the scientific community and stimulating production from countries outside the US-EU axis.

Key words: Standard operational procedure. Lung diseases. Bronchoalveolar lavage. Clinical Utility. Cythopatology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fotomicrografia de Macrófagos alveolares em LBA	19
Figura 2 – Fotomicrografia de linfócitos presentes em LBA	19
Figura 3 – Fotomicrografia de neutrófilos presentes em LBA	20
Figura 4 – Fotomicrografia de eosinófilos presentes em LBA	20
Figura 5 – Fotomicrografia de células epiteliais escamosas presentes em LBA	21
Figura 6 – Fotomicrografia de célula ciliada secretora de muco em LBA	21

LISTA DE TABELAS

Gráfico 1: Distribuição dos artigos por ano de publicação.

Quadro 1: Distribuições das padronizações encontradas nas bases de dados (itens com * são artigos com colaboração de vários países).

Gráfico 2: Distribuição percentual dos locais de origem de publicação dos artigos encontrados.

Quadro 2: Artigos com descrição da técnica do LBA e são relevantes para o estudo.

Quadro 3: Quadro demonstrativo sobre os principais interferentes na técnica de LBA, presentes na literatura.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
LBA	Lavado Bronco Alveolar
LPCM	Laboratório de Pesquisas Citológicas e Moleculares
MGG	May Grunwald - Giemsa
PCR	Polymerase Chain Reaction
POP	Procedimento Operacional Padrão
RPM	Rotações por Minuto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1	Lavado Bronco Alveolar	16
2.1.1	Achados não-neoplásicos no Lavado Broncoalveolar	18
3	OBJETIVOS	23
3.1	Objetivo Geral	23
3.2	Objetivos específicos	23
4	METODOLOGIA	24
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

O lavado broncoalveolar (LBA) é um procedimento realizado através de uma broncoscopia, instilando uma solução e aspirando imediatamente, o conteúdo aspirado é rico em informações sobre a saúde do paciente e é amplamente utilizado no diagnóstico de doenças pulmonares, sendo efetivo principalmente na detecção de inflamação no tecido pulmonar (ZHANG, *et al*, 2022) e na exclusão de diagnósticos de doenças intersticiais (HERON, *et al*, 2012; CATARINO, 2013).

O procedimento foi realizado pela primeira vez por volta do século XX, possibilitado pelas primeiras lavagens pulmonares realizadas para a retirada do acúmulo de secreção através da técnica conhecida como irrigação pulmonar. Desde então, com os avanços tecnológicos na área da saúde como a invenção do broncoscópio flexível (DAVIDSON, *et al*, 2020), ganhou amplo espaço por ser um procedimento seguro e minimamente invasivo, possuindo baixa ou nenhuma complicação geralmente, todavia elas ainda podem ocorrer, sendo as mais comuns a febre, diminuição da atividade pulmonar, aumento da resposta inflamatória (DAVIDSON, *et al*, 2020) e pequenos sangramentos (DRENT, *et al*, 2021).

Apesar de ser uma técnica amplamente utilizada por toda área da saúde, o LBA atualmente não possui um sistema de padronização a ser seguido (HETZEL, *et al*, 2021). Os principais guias existentes são baseados em revisões do século XX, quando o LBA ainda estava em desenvolvimento e a produção de experimentos para sua eficácia ainda estavam começando. A falta de estudos sobre a padronização provenientes de outros continentes comprova a dificuldade na confecção dos mesmos, principalmente pela falta de referencial teórico.

Outra problemática nos guias (MEYER, *et al*, 2012; MARTINU *et al*, 2020) é que eles seguem a linha de polarização europeia/estadunidense da área da saúde, considerando em sua maior parte os aspectos das automações envolvidas no processo, ignorando partes essenciais da discussão como a contagem diferencial e sua eficácia no diagnóstico direto (GREGORIO, 2013); como problemas na saúde pública de cada país pode afetar a execução e processamento da técnica (condições ideais de armazenamento e conserva, material para a realização do procedimento, transporte e a conscientização do paciente quanto a importância do exame), sem a contextualização necessária para a adaptação das realidades de cada país (BOSI, 2012).

A padronização é necessária principalmente por permitir a diminuição da realização de procedimentos como a biópsia incisional, tendo em vista que suas taxas de sensibilidade e especificidade são similares (JARA-PALOMARES et al., 2009), de modo que se torna melhor priorizar o LBA antes de recorrer a procedimentos invasivos como outro recurso de diagnóstico. Por fim, a padronização seria essencial para minimizar as variantes externas que podem interferir no processamento, análise e consequente resultado pois, atualmente a interpretação fica a mercê de quem está realizando a técnica (BOLLMANN, *et al*, 2017; BAUGHMAN, 1997) e sem um referencial ou um guia amplamente difundido como o estabelecimento de um procedimento operacional padrão (POP) (CORREA, 2020).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Lavado Bronco Alveolar

O LBA é um procedimento de “lavagem” do epitélio dos brônquios e alvéolos através de uma solução que geralmente é uma salina isotônica; é um procedimento relativamente seguro sem muitos efeitos colaterais ou relatos de óbitos, e as complicações estão frequentemente associadas a comorbidades ou a própria broncoscopia (KLECH e HUTTER, 1990; BRAUWER, 2000; BAUGHMAN e DRENT, 2001; MEYER, *et al*, 2012; DAVIDSON, *et al*, 2020; DRENT, *et al*, 2021). Sendo tratado inicialmente como uma ferramenta de terapia para o alívio no acúmulo de secreções no pulmão, a lavagem permite um novo olhar sobre o diagnóstico de doenças pulmonares (infecciosas ou não) considerando as alterações no perfil celular demonstrado pelos achados celulares (ou não-celulares) no fluido obtido após a aspiração da solução salina injetada (DAVIDSON, *et al*, 2020).

O fluido proveniente do LBA nada mais é do que a secreção que reveste o epitélio dos brônquios e alvéolos (e conseqüentemente o conteúdo presente na região) com o adicional da solução injetada, sendo assim, é de suma importância a verificação da realização correta da técnica, considerando as discrepâncias entre laboratórios e hospitais, o processamento e a análise do LBA pode ser comprometida antes mesmo de começar (BRAUWER, 2000; BAUGHMAN e DRENT, 2001; MEYER, *et al*, 2012; DAVIDSON, *et al*, 2020; DRENT, *et al*, 2021;).

A técnica do lavado é bastante simples por ser realizada juntamente a broncoscopia através de um broncofibroscópio, porém, esse é um dos poucos aspectos que não é variável na literatura; o método mais utilizado instila entre 50-300 ml da solução salina/soro fisiológico 0,9% (que sejam ideais para uso intravenoso), que podem ser divididos em cinco, três ou duas aplicações, em temperatura ambiente ou aquecidas para a temperatura corporal média, com retorno na aspiração maior do que 5-10% do volume instilado (caso não atinja esse percentual, o procedimento deve ser interrompido imediatamente para evitar complicações ao paciente devido à retenção do líquido), e volume acima de 30% para a otimização da técnica (BRAUWER, 2000; DRENT, 2001; MEYER, *et al* 2012 BAUGHMAN; DRENT, *et al*, 2021).

Sobre os preparativos antes da realização do exame, é necessário a realização

de exames de imagem como o raio x ou uma tomografia do tórax para a identificação do local da lesão nos casos de neoplasia ou do melhor segmento onde se apresente alguma alteração visível na imagem como uma escavação característica da necrose caseosa; um jejum de entre 4-6 horas para evitar a regurgitação e consequente aspiração do conteúdo; caso o paciente possua uma doença de base (DPOC, HAS, asma, diabete...) realizar a estabilização/controle da doença para evitar maiores problemas durante o exame (JACOMELLI, *et al*, 2020); a sedação fica por escolha do paciente, nos casos afirmativos, os mais utilizados são o propofol (por inalação), a associação de diazepam com a atropina e a xilocaína que pode ser local ou instilada durante a broncoscopia (utilizada para evitar o reflexo da tosse); exceto em casos de suspeita de tuberculose, visto que qualquer contato com o anestésico é fatal para o *Mycobacterium* por inibir seu crescimento (SARMENTO, *et al*, 2008).

Quanto ao armazenamento e manuseio do fluido após a técnica, é recomendável a utilização de recipientes estereis que não permitam a aderência do conteúdo na superfície (tubos de vidro com camada de silicone, tubos de polipropileno ou qualquer outro que impeça a adesão das células nas suas paredes de modo que dificulte a análise e o processamento) (BAUGHMAN, 1997; BRAUWER, 2000; MEYER, *et al* 2012; BOLLMANN, *et al*, 2017; DAVIDSON, *et al*, 2020). Caso a amostra não possa ser imediatamente transportada ao laboratório por qualquer motivo, a amostra deve ser armazenada por até 4 horas e refrigerada numa temperatura de 4 °C, e a análise deve ser feita em até 24 horas. Alguns hospitais utilizam a conduta de dobrar a quantidade do lavado utilizando álcool 50% como conservante para uma maior durabilidade e preservação das estruturas a serem observadas, porém, esse método interfere na contagem diferencial de células durante a análise (MEYER, *et al*, 2012).

Na centrifugação durante o processamento do LBA, o recomendado são poucas rotações por minuto (rpm) (entre 650-2000 rpm) e uma baixa taxa de aceleração, evitando danificar e perder a coesão das células (impedindo uma possível confusão no laudo) mas ainda sendo suficiente para obter microrganismos (BRAUWER, 2000). O uso de técnicas e maquinários modernizados como a Polymerase Chain Reaction (PCR) e a citocentrífuga permitem uma melhor utilização do LBA para um diagnóstico ainda mais eficaz; a PCR para uma maior sensibilidade para infecções mais específicas (DAVIDSON, *et al*, 2020; TAN, *et al*,

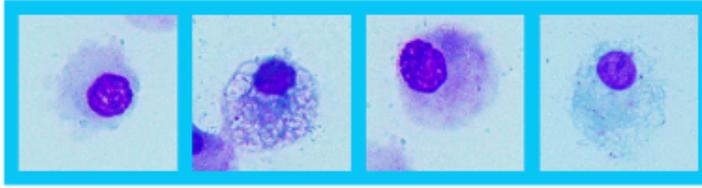
2016) e a citocentrífuga na leitura citopatológica ao concentrar a celularidade da amostra numa pequena área, facilitando a leitura, a coloração e auxiliando na economia dos materiais utilizados no laboratório (JUAN, *et al*, 1992; RODRIGUEZ, ROMERO, 2022; BRAUWER, 2000).

A análise do lavado pode ser efetuada por abordagens diferentes como a cultura de células para avaliação de crescimento bacteriano, leitura citopatológica, contagem diferencial de células e imunocitoquímica (DAVIDSON, *et al*, 2020). A coloração utilizada para corar as lâminas montadas para a leitura citopatológica vai variar consoante o quadro clínico do paciente, se o paciente apresenta suspeita de alguma neoplasia conforme os exames de imagem, a coloração utilizada deve ser a bateria de Papanicolau, visto que esta facilita a visualização dos núcleos das células. Caso seja alguma doença onde, seja necessário a análise dos leucócitos (maioria dos casos), o corante May-Grunwald-Giemsa (MGG) é utilizado, embora seus protocolos sejam diversificados; embora não seja um consenso, o MGG é tido como padrão ouro por permitir a visualização dos componentes celulares e não celulares como filamentos de muco. A utilização de outros corantes ainda é feita porém, de forma excepcional, considerando que apenas coram partes específicas, células específicas ou a partir de condições específicas como o pH (BRAUWER, 2000; DAVIDSON, *et al*, 2020).

2.1.1 Achados não-neoplásicos no Lavado Broncoalveolar

Na contagem diferencial de células/leitura citopatológica do LBA, os achados são variados (BRAUWER, 2000), entre os relatados na literatura estão as células epiteliais, os leucócitos (macrófagos e suas variações, linfócitos, eosinófilos, neutrófilos e basófilos), microorganismos como bactérias e fungos (MEYER, *et al*, 2012; KLECH, HUTTER, 1990; GHARSALLI, *et al*, 2018) e células metastáticas ou de neoplasias pulmonares (BAUGHMAN, 2001).

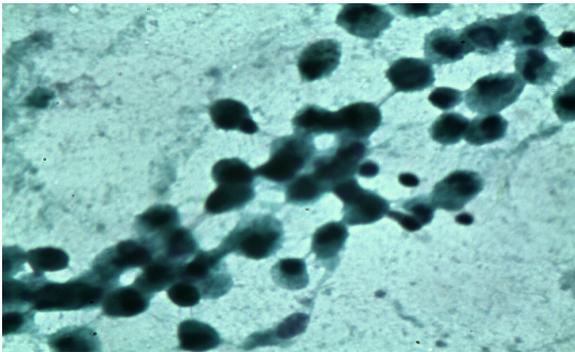
Figura 1 - Fotomicrografia de Macrófagos alveolares em LBA.



Fonte: TAO, *et al*, 2022

Macrófagos são as células que em condições normais se apresentam em maior quantidade no LBA, células com citoplasma espumoso e abundante, geralmente com bordas bem delimitadas e que por ser uma célula fagocítica, pode conter inclusões de hemossiderina, restos celulares (debris) (BRAUWER, 2000) ou lipídios em casos de lesão por uso de vaper e/ou cigarros eletrônicos (HARRY-HERNANDEZ, *et al*, 2022), possuindo cromatina regular e, às vezes, é possível visualizar nucléolos (BRAUWER, 2000).

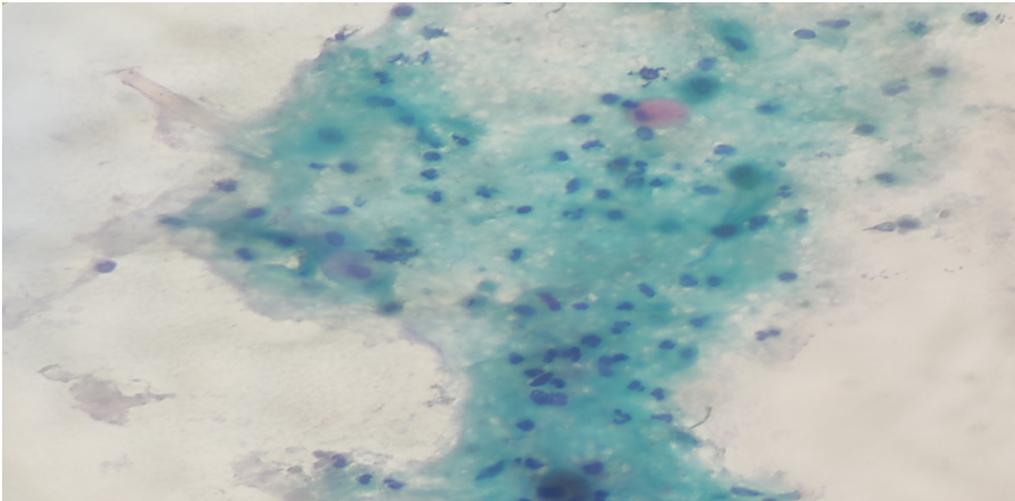
Figura 2 - Fotomicrografia de linfócitos presentes em LBA



Fonte: Cedido pelo LPCM

Os linfócitos são células visualizadas quase que exclusivamente pelo seu núcleo visto sua alta relação núcleo/citoplasma (em sua forma madura) e possuem cromatina densa e homogênea; apresentam diferenças em seu estado de linfócito atípico/ativado como uma maior quantidade de citoplasma e vacuolização (podendo ser confundido com os macrófagos alveolares) associados a doenças em estado crônico (BRAUWER, 2000).

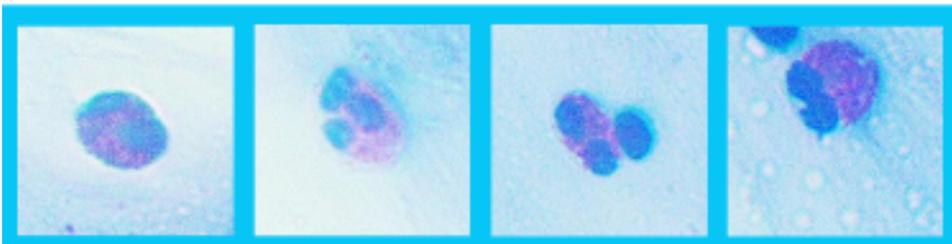
Figura 3 - Fotomicrografia de neutrófilos presentes em LBA.



Fonte: Cedido pelo LPCM

Os neutrófilos fazem parte dos granulócitos, e possuem o núcleo dividido em lobos, que estão conectados entre si; o citoplasma é fino e incolor, porém, a coloração rósea que fica visível se deve aos grânulos presentes no mesmo; alterações em sua quantidade e forma estão geralmente associados a doenças agudizadas (BRAUWER, 2000; DAVIDSON, *et al*, 2020).

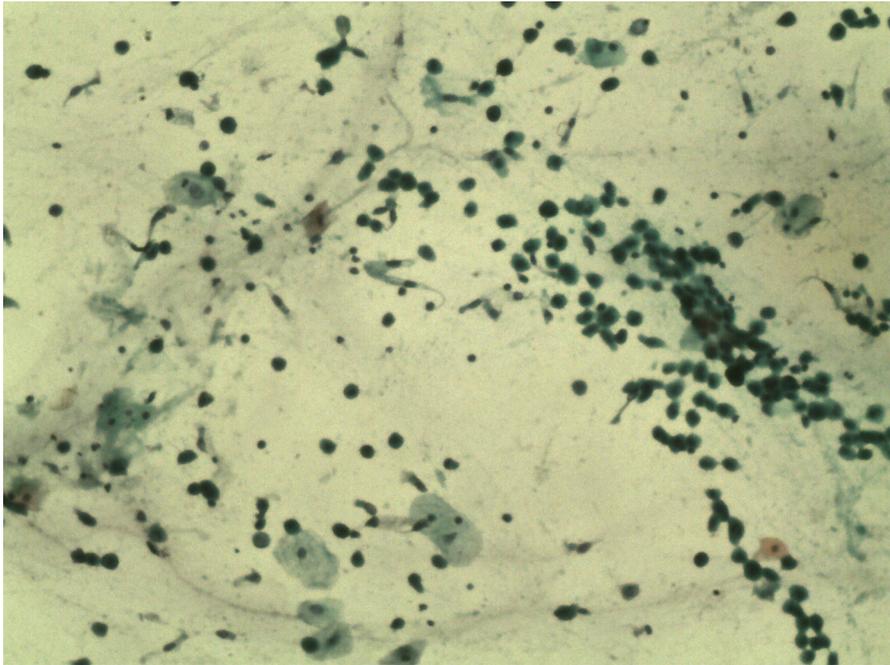
Figura 4 – Fotomicrografia de eosinófilos presentes em LBA.



Fonte: TAO, *et al*, 2022

Eosinófilos são similares aos neutrófilos, sendo bi-lobulados e seus grânulos maiores e apresentam coloração alaranjada, facilmente visualizada na microscopia; sua presença está associada, na maioria das vezes, a processos alérgicos ou reações a corpos estranhos e presentes no LBA em casos de asma e bronquiolite obliterante (BRAUWER, 2000; DAVIDSON, *et al*, 2020).

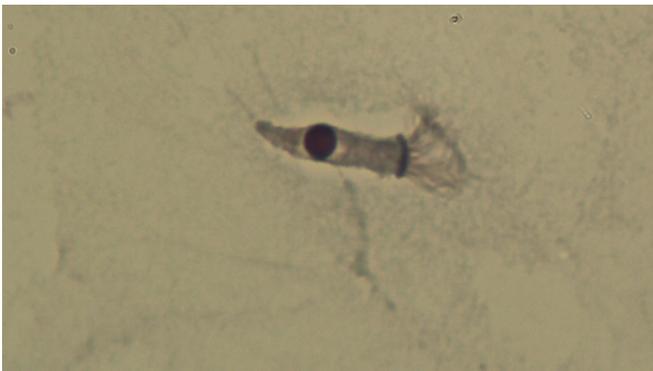
Figura 5 – Fotomicrografia de células epiteliais escamosas presentes em LBA.



Fonte: Cedido pelo LPCM.

As células epiteliais escamosas se apresentam em casos de contaminação com o epitélio da orofaringe, que ao sofrer o processo de metaplasia se transforma em escamoso, possuindo forma poligonal e núcleo picnótico (geralmente bem centralizado) (BRAUWER, 2000), coeso e regular (alterações nesta apresentação podem ser indicativos de doença neoplásica ou de reatividade a algum agente externo) e citoplasma em quantidade razoável, suficiente para ter uma baixa relação núcleo/citoplasma (NETO, 2020). Na imagem, também estão presentes diversos linfócitos, poucos macrófagos degradados e alguns filamentos de muco ao fundo.

Figura 6 – Fotomicrografia de célula ciliada secretora de muco em LBA.



Fonte: Cedido pelo LPCM

As células ciliadas secretoras de muco são as células originais do epitélio alveolar e brônquico; se apresentam como células colunares com o núcleo acomodado no final devido ao muco produzido e com cílios nas pontas (BRAUWER, 2000).

Embora a técnica possua suas limitações por si só (BOLLMANN, *et al*, 2017; KLECH, 1989), mesmo em casos onde o perfil celular se apresente de forma inespecífica, ele ainda pode ser utilizado para a exclusão de certas doenças (DAVIDSON, *et al*, 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Reunir dados suficientes para verificar a possibilidade de padronização da técnica de processamento e análise do LBA de forma contextualizada, facilitando e diminuindo a probabilidade de erros no processo e na análise, assim como em fatores externos que possam interferir no diagnóstico

3.2 Objetivos Específicos

- Conceituar o lavado bronco alveolar e apresentar seus principais achados não-neoplásicos
- Identificar os fatores que influenciam na técnica, destacando os positivos e eliminando os negativos
- Verificar a possibilidade de padronização da técnica para padrões contextualizados
- Criar tabelas com as distribuições dos artigos encontrados, organizados também os títulos dos trabalhos, local onde os artigos foram publicados/realizados, ano e tipo.

4 METODOLOGIA

O estudo realizado foi baseado na reunião de artigos a partir de fontes secundárias, a experiência adquirida sobre o tema durante o ano no LPCM e nos materiais e amostras presentes no laboratório. O objetivo desta revisão foi auxiliar não no fundamento da técnica, mas diminuir suas variações, facilitando sua utilidade clínica (SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010).

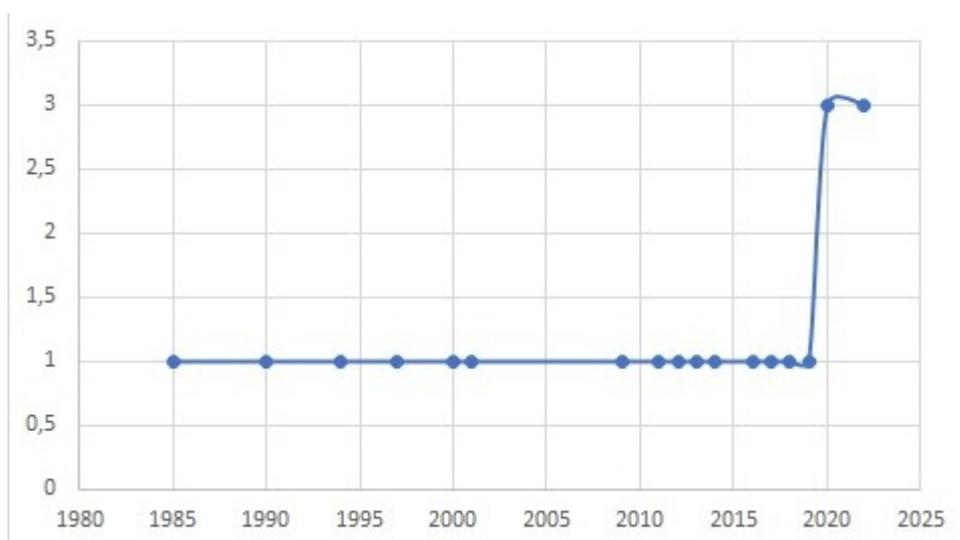
Para a pesquisa, foram utilizadas combinações com os termos: “Lavado broncoalveolar”, “Padronização”, “Diagnóstico”, “Técnica”, “Variações”, “Guias”, “Orientações”, “Limitações” e “Coloração”; nas plataformas Scielo, Scopus, PubMed, Portal de periódicos da CAPES, Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline) e Elsevier dos quais os resultados se mostraram escassos na língua portuguesa e/ou específicos para a utilidade da técnica, tendo suas principais publicações a partir de meados da metade do século XX.

Como critérios de inclusão estão artigos entre 1985 e 2022, que abordaram sobre o LBA; os de exclusão são artigos que desviaram do tema, como o envolvimento do LBA em diagnóstico de animais ou novos conceitos de diagnóstico utilizando o LBA, ou que não se incluíram na linha temporal estabelecida. A linguagem/idioma não foi considerado interferente.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados na linha temporal estabelecida demonstram uma constante evolução no interesse em pesquisas relacionadas ao LBA em relação aos seus primeiros anos de utilização, principalmente em relação à utilidade clínica do LBA, confirmando seu uso em outras doenças que não sejam neoplásicas ou intersticiais, ou ainda como uma forma de terapia, assim como em seu surgimento, porém, ainda assim, nenhum deles apresentou uma proposta concreta e contextualizada para a padronização. Até mesmo os guias/referências existentes como Klech, Hutter, Brauwer, Meyer *et al*, Rand *et al* e Martinu *et al*, são padronizações voltadas para situações específicas como o transplante de pulmão, uso da broncoscopia ou para diagnóstico de doenças intersticiais, ou, precisam de atualizações como Klech, Hutter e Brauwer, ambas vindas antes da virada do século XX. Os outros artigos selecionados para a discussão não se tratam de padronizações, mas todos descrevem o uso da técnica de sua própria forma, as variações não são absurdas mas ainda sim, causam discrepâncias na sensibilidade e especificidade da técnica; estando diretamente relacionado com o crescimento na quantidade de artigos que revisam, relatam estudos de casos e experimentam para justificar o uso do LBA, tanto em relação a procedimentos invasivos como a biopsia como para inovações na terapêutica e diagnóstico.

Gráfico 1 – Distribuição dos artigos por ano de publicação.



Fonte: Autor.

Quadro 1: Distribuições das padronizações encontradas nas bases de dados (itens com * são artigos com colaboração de vários países).

TÍTULO	NO ^A	LOCAL
Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL	1 990	*
Standardisation and applications of bronchoalveolar lavage cytology	2 000	Países Baixos
An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease	2 012	EUA
British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults	2 013	Reino Unido
International Society for Heart and Lung Transplantation consensus statement for the standardization of bronchoalveolar lavage in lung transplantation	2 020	*

Fonte: Autor.

As primeiras padronizações realizadas por Klech, Hutter, na verdade funcionam como um guia de diagnóstico e uso do LBA, trazendo recomendações e avisos como possíveis efeitos colaterais do procedimento (que estão geralmente associados com a broncoscopia em si) e em que casos e doenças o LBA teria sua utilidade clínica comprovada. Mesmo em 1990, ano de publicação do artigo, eles já compararam as vantagens do uso do LBA em comparação a biópsia pulmonar, fazendo uma relação entre os índices de complicações durante o procedimento e mortalidade durante e após a realização do exame, sendo as chances para a biópsia significativamente maiores do que o LBA.

O artigo segue analisando o perfil celular encontrado em várias doenças, baseando-se em estudos prévios sobre o LBA, indicando o que foi constatado sobre excessivos estudos sobre a eficácia (sensibilidade x especificidade) enquanto estudos sobre a padronização foram deixados de lado. Como é um estudo mais antigo, relativamente desatualizado, já possui algumas informações desmentida por outros autores, como Meyer *et al*, sobre o perfil celular da fibrose pulmonar idiopática e a efetividade do LBA para o seu diagnóstico. Após as várias análises, o artigo finaliza constatando o LBA como uma ferramenta no tratamento da proteinose alveolar, que pode ser efetiva em outras (ingestão de partículas radioativas, asma e pneumoconioses) mas necessitaria de mais empenho nas pesquisas dessa área.

O guia não traz sua própria versão da técnica, nem sobre a necessidade de uma padronização, sendo assim, um compilado de diretrizes sobre suas aplicações clínicas, que, considerando o seu ano de publicação, não deveria ser utilizado como parâmetro para o uso do LBA.

Em 2000, Brauwer realizou uma das primeiras padronizações já documentadas, descrevendo a técnica com todos seus componentes, sendo uma das padronizações mais completas e de fácil reprodutibilidade, podendo ser realmente considerada uma padronização. Por se tratar de uma tese de doutorado, é um trabalho deveras extenso e descritivo, incluindo a utilização de imagens para apresentar e exemplificar os achados celulares. A tese por si só tem apenas um problema que é o seu ano de publicação, sendo necessária atualizações para os dias atuais e um contexto que seja efetivo no panorama mundial.

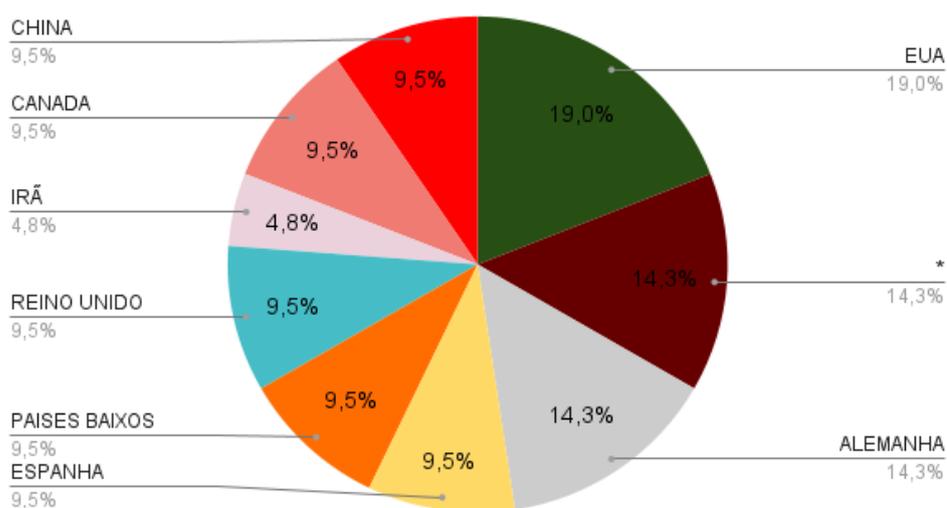
O trabalho possui breve introdução antes das considerações essenciais da padronização como o que de fato é o LBA, seu contexto histórico e criação. Brauwer procurou seguir a linha de raciocínio da técnica, dando continuidade na sua sequência, seguindo desde quais medidas tomar antes da realização do exame até o processo de análise e eficácia da técnica. Brauwer recomenda a utilização do diazepam ou da meperidina em associação com a atropina (para reduzir o risco de alterações cardiovasculares durante o procedimento) e a xilocaína localmente, como sedativos; sobre a área do pulmão na qual o procedimento deve ser realizado, o recomendado seja escolhido através de um exame de imagem, de preferência numa área não muito profunda, pois uma maior quantidade de solução seria instilada para uma recuperação adequada do fluido. Na solução utilizada é uma salina 0,9% concentrada, aquecida para a temperatura corporal (36-37 °C), porém reconhece que em quase nenhum local esse aquecimento é realizado.

Para o exame em si e a recuperação do fluido, recomenda a distribuição da solução em alíquotas menores, igualando o que foi descrito por Davidson, *et al*, (2020) e Martinu, *et al*, (2020), uma publicação sobre os achados celulares no LBA e uma padronização internacional respectivamente. A utilização da citocentrífuga como padrão ouro no processamento também é um dos poucos consensos em relação à técnica, sendo abordado por vários artigos, desde os mais antigos como este para mais recentes como Davidson, *et al*, em 2020 e Meyer, *et al*, em 2012, curiosamente, o artigo mais recente sobre padronização Martinu, *et al*, não especifica o uso da citocentrifugação como um fator positivo para a análise.

A escolha dos corantes acaba sendo uma das maiores variáveis no assunto, ficando a escolha de quem processar a amostra e qual seja o motivo da realização do exame; sendo assim, é seguro afirmar que essa parte do processamento pode ficar em aberto numa padronização, principalmente pela alternância dos corantes como estabelecido por Davidson *et al.* O papanicolau é o mais completo por permitir a visualização de quase todas as estruturas possíveis de estarem presentes no LBA, especialmente em casos de doença neoplásica e exceto por situações específicas como o macrófago tomado por lipídios nas lesões provocadas pelo uso de cigarros eletrônicos, além disso, por já ser utilizado na coloração de citologia cervical, é mais facilmente encontrado em laboratórios ou em lojas de produtos para o laboratório; o MGG/Giemsa tem destaque por corarem os achados não celulares e evidenciar o núcleo das células, sendo seu principal uso na contagem diferencial de leucócitos.

Brauer também faz uma reunião de dados como os de Klech, Hutter, sobre os achados e em quais doenças o LBA deve ser utilizado, mas desta vez, os relatos coincidem com as padronizações recentes como Davidson *et al* (2020), Martinu *et al*(2020), Meyer *et al*(2012) e Rand *et al*(2013).

Gráfico 2 – Distribuição percentual dos locais de origem de publicação dos artigos encontrados.



* é referente aos artigos realizados em conjunto por vários países

Fonte: Autor.

Se já existem artigos que se completam, formam um consenso 'internacional'

sobre o LBA, por qual motivo ele não é seguido? A resposta se encontra nos locais onde as padronizações foram realizadas e nos seus tipos. Estudos sobre a utilidade clínica do LBA são provenientes de vários países e sempre com um volume que vem aumentando, mas a padronização em si, é sempre realizada em foco numa visão voltada para o hemisfério norte do planeta, com um foco eurocêntrico e norte-americano e descontextualizado para com os países considerados periféricos. Países como China e Irã, verdadeiras potências científicas e tecnológicas, apenas começam a aparecer recentemente no meio científico, sendo a China produtora do primeiro artigo sobre uma leitura citopatológica do LBA automatizada em Tao *et al*, e novidades como o LBA em lesões pulmonares induzidas por microvesículas provenientes de macrófagos na inflamação em Zhang *et al* (2022)

Quadro 2 – Artigos com descrição da técnica do LBA

Titulo	Ano	Resumo
Effect of Changing Instilled Volume for Bronchoalveolar Lavage in Patients with Interstitial Lung Disease	1985	Mudanças no volume instilado
Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal children	1994	Descrição da técnica
Lavado broncoalveolar	1997	Descrição da técnica e indicações de uso
Interpretation of bronchoalveolar lavage fluid cytology	2001	Achados e descrição da técnica
Haemosiderin-laden macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse alveolar damage	2009	Descrição da técnica
Bronchoalveolar lavage cell pattern from healthy human lung	2011	Descrição da técnica
Bronchoalveolar Lavage (BAL) for Research; Obtaining Adequate Yield	2014	Como obter amostras adequadas
Clinical, cytological and microbiological evaluation of bronchoalveolar lavage in children: A referral hospital-based study	2016	Descrição da técnica
Cellular analysis in bronchoalveolar lavage: inherent limitations of current standard procedure	2017	Como o broncoscopio e as aliquotas inspiradas podem afetar o LBA
Impact of processing technique on bronchoalveolar lavage cellular analysis	2018	Estudo sobre as variações; indica o que fazer durante o processamento
Processing of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Matched Blood for Macrophage and CD4+ T-cell Immunophenotyping and HIV Rese Assessment	2019	Descrição da técnica
Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases	2020	Achados e descrição da técnica
Bronchoscopic performance of bronchoalveolar lavage in germany – a call for standardization	2020	Constata as variações; um apelo para a necessidade da padronização
Inflammatory alveolar macrophage-derived microvesicles damage epithelial cells and induce lung injury	2022	Descrição da técnica
Cytopathological Findings in Bronchoalveolar Lavage from Patients with COVID-19	2022	Achados em pacientes com COVID-19 no LBA
Automated interpretation and analysis of bronchoalveolar lavage	2022	Automação da técnica

Fonte: Autor.

Os artigos listados acima foram utilizados na construção de outro quadro identificando as variações na técnica e suas soluções, destacando os principais pontos; além disso, alguns desses artigos trazem algo novo para o debate do LBA,

mesmo sem apresentar a padronização como seu objetivo, como em Collins *et al* que em 2014 apresentaram um estudo detalhado sobre como obter uma amostra ideal do LBA; ou em Pourakbari *et al* (2016), um estudo que considera a técnica no contexto infantil, identificando mais uma variação a ser estudada na técnica; Bollman *et al* (2017) que foi o artigo mais recente a considerar o lúmen do broncoscópio utilizado como uma das variações e reforço na instilação da solução salina em pequenas alíquotas, além de destacar as limitações atuais da *técnica*, destacando o baixo número de pacientes para estudo e a falta de padronização como fatores limitantes; também, Salahuddin, *et al*, (2019), que utiliza o LBA como uma identificação e confirmação do pulmão como reservatório da carga viral do HIV; Davidson *,et al*, (2020), que faz uma excelente revisão da literatura disponível sobre o LBA, destacando sua utilidade clínica tanto para diagnóstico como para tratamento, além de elaborar um ótimo quadro associando os corantes utilizados com suas respectivas doenças/condições; Hetzel, *et al*, (2021), comparando os dados obtidos através de uma pesquisa online em hospitais alemães sobre como é realizado o LBA em cada um deles e urgindo por uma padronização; e Tao, *et al*, (2022) com as inovações tecnológicas auxiliando na criação de uma ferramenta ainda mais efetiva no diagnóstico de pacientes mais graves.

Quadro 3 – Quadro demonstrativo sobre os principais interferentes na técnica de LBA, presentes na literatura.

Variável	Influência
Doença	Necessário especificar
Tempo de aspiração	Necessário especificar
Pressão na sucção e instilação	Entre 25-100 mmHg
Solução utilizada (tipo, concentração, temperatura, filtro, etc.)	Necessário especificar
Volume instilado	≥ 100ml > 300ml máx.
Volume recuperado	Necessário especificar; ideal ≥ 5ml
Especialista realizando a lavagem	Necessário especificar
Número de alíquotas	Necessário especificar; recomenda-se a divisão em 4
Posição do paciente	Necessário especificar
Área na qual foi realizada a lavagem	Necessário especificar
Manuseio do LBA (transporte, armazenamento, etc.)	Necessário especificar
Processamento	Necessário especificar
Método de análise	Necessário especificar

FONTE: AUTOR.

6 CONCLUSÃO

Concluimos que a padronização atual é efetiva, sensível e específica, porém, descontextualizada ao ser voltada inicialmente para “países de 1º mundo”, e pela baixa taxa de reprodutibilidade, levando países fora desse eixo a utilizarem outros recursos no processamento e análise das amostras do LBA e por não serem específicas, como no caso de Meyer *et al* (2012), Rand *et al* (2013) e Martinu *et al* (2020), por serem voltadas para doenças intersticiais, broncoscopias em geral e transplantes, respectivamente.

Pode ser difícil, mas a padronização é possível e necessária, porém ela precisa de estudos mais avançados com o LBA e trabalho de bancada para provar a real eficácia do LBA, o que pode ser difícil por não ser um material facilmente coletado como uma amostra de sangue para hemograma e outros exames, mas facilita a realização de outros tipos de pesquisa como estudos locais para a investigação de como os hospitais da região manuseiam as amostras e até mesmo a construção de um mapa epidemiológico, traçando um perfil socioeconômico da população afetada pelas doenças diagnosticáveis pelo LBA. Talvez com uma padronização contextualizada, o LBA se prove útil em doenças pulmonares que nem tenham sido consideradas, igualmente no seu uso terapêutico.

Além de expandir os horizontes na comunidade científica e estimular a produção vinda de países fora do eixo EUA-EU, como exemplificado pela imensa quantidade de artigos sobre o LBA produzidos ao redor do mundo, além disso, boas políticas de saúde pública e programas de saúde universal gratuita como o SUS são um excelente início para a obtenção de uma padronização eficiente. A falta de estudos sobre a padronização deixa em evidência o desinteresse da comunidade científica na construção de trabalhos de base como esse; mesmo que alguns aspectos da técnica continuem variando, sendo necessária a construção de mais artigos em conjunto entre países, trazendo assim uma verdadeira contextualização para a técnica.

REFERÊNCIAS

BAUGHMAN, R. P. The uncertainties of bronchoalveolar lavage. **European Respiratory Journal**, v. 10, n. 9, p. 1940–1942, 1997. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/10/9/1940.short> Acesso em: 11 dez 2022.

BAUGHMAN, Robert P.; DRENT, Marjolein. Role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. **Clinics in chest medicine**, v. 22, n. 2, p. 331-341, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272523105700472> Acesso em: 11 dez 2022.

BOLLMANN, Benjamin-Alexander et al. Cellular analysis in bronchoalveolar lavage: inherent limitations of current standard procedure. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 6, 2017. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/49/6/1601844.short> Acesso em: 11 dez 2022.

BOSI, Maria Lúcia Magalhães. Pesquisa qualitativa em saúde coletiva: panorama e desafios. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 3, p. 575–586, 2012. Disponível em: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csc/v17n3/v17n3a02.pdf Acesso em: 11 dez 2022.

CASTELLA, J. et al. Lavado broncoalveolar. **Archivos de Bronconeumología**, v. 33, n. 10, p. 515-526, 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289615305342> Acesso em: 11 dez 2022.

CATARINO, Marisa da Cruz. **Lavado broncoalveolar: análise de perfis celulares em doenças do interstício pulmonar**. 2013. Tese de Doutorado. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/11388> Acesso em: 11 dez 2022.

CORRÊA, Geovane Testa; ARCHER, Aline Battisti; PEREIRA, Gustavo Klauberg; *et al.* Uso de Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) comportamentais na realização de atividades profissionais. **Revista Psicologia: Organizações e Trabalho**, v. 20, n. 2, 2020. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-66572020000200007 Acesso em: 11 dez 2022.

DAVIDSON, Kevin R.; HA, Duc M.; SCHWARZ, Marvin I.; *et al.* Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. **Journal of Thoracic Disease**, v. 12, n. 9, p. 4991–5019, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7578496/> Acesso em: 11 dez 2022.

DE BRAUWER, Els Ingrid Godelieve Bert. Standardisation and applications of bronchoalveolar lavage cytology. 2000. Disponível em:

<https://cris.maastrichtuniversity.nl/en/publications/standardisation-and-applications-of-bronchoalveolar-lavage-cytology> Acesso em: 11 dez 2022.

DOHN, Michael N.; BAUGHMAN, Robert P. Effect of changing instilled volume for bronchoalveolar lavage in patients with interstitial lung disease. **American Review of Respiratory Disease**, v. 132, n. 2, p. 390-392, 1985. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1985.132.2.390> Acesso em: 11 dez 2022.

DOMAGALA-KULAWIK, Joanna. The relevance of bronchoalveolar lavage fluid analysis for lung cancer patients. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 14, n. 3, p. 329-337, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17476348.2020.1708720> Acesso em: 11 dez 2022.

GREGORIO, Bianca Barbosa. Citologia quantitativa e qualitativa de lavados broncoalveolares em acidentes com doenças pulmonares intersticiais difusas. 2013. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2013/ses-31352/ses-31352-3652.pdf> Acesso em: 11 dez 2022.

HARRY-HERNANDEZ, Salem et al. Bronchoalveolar Lavage (BAL) and Pathologic Assessment of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): The EVALI-BAL Study, A Multicenter Cohort. **Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology**, p. 10.1097, 2022.] Disponível em: https://journals.lww.com/bronchology/Fulltext/9900/Bronchoalveolar_Lavage__BAL__and_Pathologic.47.aspx Acesso em: 11 dez 2022.

HERON, M; GRUTTERS, J C; TEN DAM-MOLENKAMP, K M; *et al.* Bronchoalveolar lavage cell pattern from healthy human lung. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 167, n. 3, p. 523–531, 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/cei/article-abstract/167/3/523/6422830> Acesso em: 11 dez 2022.

HETZEL, Juergen et al. Bronchoscopic performance of bronchoalveolar lavage in germany—a call for standardization. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*, v. 38, n. 1, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8050621/> Acesso em: 11 dez 2022.

JACOMELLI, Marcia et al. Complicações precoces em broncoscopia flexível em um hospital universitário. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/6Nnv6zsKYRFTg3wJ8yYyy9J/abstract/?lang=pt> Acesso em: 11 dez 2022.

JARA-PALOMARES, Luis et al. Bronchoalveolar lavage findings in patients with diffuse interstitial lung disease: prospective study of a cohort of 562 patients. **Archivos de Bronconeumología ((English Edition))**, v. 45, n. 3, p. 115-121, 2009. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1579212909707876> Acesso em: 11 dez 2022.

JUAN, J. Martín et al. EVALUACION DE LA RENTABILIDAD DE LAS DISTINTAS TECNICAS BRONCOFIBROSCOPICAS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR DEL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO. Disponível em: <https://www.rev-esp-patol-torac.com/files/publicaciones/Revistas/1992/NS1992.04.2.A01.pdf> Acesso em: 11 dez 2022.

KLECH, H. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). **Eur Respir J.**, v. 2, p. 561-585, 1989. Disponível em: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10020818749/> Acesso em: 11 dez 2022.

KLECH, H.; HUTTER, C. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. **The European respiratory journal**, v. 3, n. 8, p. 937-974, 1990. Disponível em: <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=5568147> Acesso em: 11 dez 2022.

MALDONADO, Fabien et al. Haemosiderin-laden macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse alveolar damage. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 6, p. 1361-1366, 2009. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/33/6/1361.short> Acesso em: 11 dez 2022.

MARTINU, Tereza et al. International Society for Heart and Lung Transplantation consensus statement for the standardization of bronchoalveolar lavage in lung transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 39, n. 11, p. 1171-1190, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249820316533> Acesso em: 11 dez 2022.

MEYER, Keith C. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 185, n. 9, p. 1004-1014, 2012. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201202-0320ST> Acesso em: 11 dez 2022.

NETO, Jacinto da Costa Silva. Citologia Clínica do Trato Genital Feminino. 2ª ed. 2020. Rio de Janeiro. Thieme Revinter.

PABÓN RODRÍGUEZ, Darwin Javier; BEDOYA ROMERO, Diana Lizeth. Instructivo virtual para el procesamiento de fluidos corporales utilizando la Citocentrífuga como un complemento a la labor docente. 2022. Disponível em: <https://repositorio.fucsalud.edu.co/handle/001/3156> Acesso em: 11 dez 2022.

RATJEN, F. et al. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal

children. **European Respiratory Journal**, v. 7, n. 10, p. 1865-1870, 1994. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/7/10/1865.short> Acesso em: 11 dez 2022.

REYES, Silvio Antonio Galeano et al. Cytopathological Findings in Bronchoalveolar Lavage from Patients with COVID-19. **Acta Cytologica**, v. 66, n. 6, p. 532-541, 2022. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/525339> Acesso em: 11 dez 2022.

SARMENTO, Ana Lúcia Viana Atta et al. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. 2008. Disponível em: <https://repositorio.inpa.gov.br/handle/1/36142> Acesso em: 11 dez 2022.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/abstract/?lang=en> Acesso em: 11 dez 2022.

TAN, Susanna K. et al. Molecular and culture-based bronchoalveolar lavage fluid testing for the diagnosis of cytomegalovirus pneumonitis. In: **Open Forum Infectious Diseases**. Oxford University Press, 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/3/1/ofv212/2460689> Acesso em: 11 dez 2022.

TAO, Yi et al. Automated interpretation and analysis of bronchoalveolar lavage fluid. **International Journal of Medical Informatics**, v. 157, p. 104638, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386505621002641> Acesso em: 11 dez 2022.

Torres A, el Ebiary M, Padro L, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. **Am J Respir Crit Care Med** 1994; 149: 324–331. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.149.2.8306025> Acesso em: 11 dez 2022.

ZHANG, Lanyu et al. Inflammatory alveolar macrophage-derived microvesicles damage lung epithelial cells and induce lung injury. **Immunology Letters**, v. 241, p. 23-34, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165247821001693> Acesso em: 11 dez 2022.