

PAULO ROGÉRIO SCORDAMAGLIO

**Avaliação da aplicabilidade de dispositivos de correção de
defeitos do septo atrial no tratamento endoscópico de
deiscências totais crônicas de coto brônquico**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular
Orientador: Dr. Miguel Lia Tedde

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Scordamaglio, Paulo Rogério

Avaliação da aplicabilidade de dispositivos de correção de defeitos do septo atrial no tratamento endoscópico de deiscências totais crônicas de coto brônquico / Paulo Rogério Scordamaglio. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.
Orientador: Miguel Lia Tedde.

Descritores: 1.Procedimentos cirúrgicos pulmonares 2.Broncoscopia
3.Fístula 4.Segurança de equipamentos 5.Dispositivo para oclusão
septal/utilização 6.Difusão de inovações

USP/FM/DBD-365/15

Dedicatória

Dedico este trabalho ao meu querido pai José Scordamaglio (Zeca), que mesmo partindo tão cedo do nosso convívio, deixou um grande modelo de amizade, honestidade, humildade e amor ao próximo contribuindo de forma sólida na formação do meu caráter. Modelo este que tento reproduzir na educação dos meus filhos. Tenho certeza que você, meu amigo, está compartilhando a alegria deste momento onde estiver.

Agradecimientos

Minha querida mãe Jeannette que, dentro de toda sua simplicidade, me conduziu até a vida adulta com amor, paciência e mostrando o valor das pequenas coisas e atitudes.

Meus irmãos Júlio e Sandra pelo carinho, dedicação e amor, trabalhando incansavelmente para que eu pudesse realizar o sonho de ser médico e também suprimindo a falta do nosso querido pai.

Minha esposa Élidi e meus filhos Isabella e Leonardo pelo amor incondicional, compreensão pelos momentos de ausência e pela experiência incomparável de fazer parte desta família com quem compartilho meus mais belos sentimentos.

Meus cunhados (as), sobrinhos (as) e sogra pelo carinho e torcida em todas as conquistas.

Dr. Miguel Tedde orientador e amigo, peça fundamental na realização deste trabalho, muito obrigado pelo apoio, compreensão e conhecimentos transmitidos.

Dr. Hélio Minamoto, Dr. Alessandro Wassun Mariani e todos os médicos assistentes, preceptores e residentes do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da FMUSP que recrutaram os pacientes e sempre os atenderam com atenção e solicitude contribuindo muito para a realização deste projeto.

Dr. Carlos Augusto C. Pedra pela amizade e conhecimentos transmitidos através da sua vasta experiência no uso dos dispositivos intracardíacos.

Médicos assistentes que compõem a equipe e médicos residentes que passaram pelo Serviço de Broncoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, que tornaram possível a viabilização deste projeto.

Equipe de enfermagem do complexo hospitalar do Hospital das Clínicas da FMUSP, na pessoa da auxiliar de enfermagem Sônia Regina Cesário, que me acolheu com toda a doçura quando ainda sobressaltado cheguei para o primeiro dia de estágio na Broncoscopia, contribuindo muito para minha formação.

Equipe administrativa e de apoio da Broncoscopia que sempre viabilizou da melhor forma o atendimento dos pacientes que são o verdadeiro motivo da nossa jornada.

Aos pacientes que fizeram parte deste projeto que, com tanto afinho, compareceram a todas as consultas e convocações sempre demonstrando muita gratidão e compartilhando da esperança de sucesso da terapia.

Aos mestres que desde a alfabetização me conduziram contribuindo na formação do meu caráter e na aquisição de conhecimento.

Amigos e familiares que em diversas oportunidades fizeram parte da minha jornada.

Epígrafe

”Só existem dois dias no ano em que nada pode ser feito. Um se chama ontem e o outro se chama amanhã, portanto hoje é o dia certo para amar, acreditar, fazer e principalmente viver”.

Dalai Lama

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com Lista of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

	LISTA DE ABREVIATURAS SÍMBOLOS E SIGLAS	
	LISTA DE FIGURAS	
	LISTA DE GRÁFICOS	
	LISTA DE TABELAS	
1	INTRODUÇÃO.....	01
2	OBJETIVO.....	11
2.1	Objetivo principal.....	12
2.2	Objetivo secundário.....	12
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
4	MÉTODOS.....	20
4.1	Delineamento do estudo.....	21
4.2	Avaliação prévia e preparo para o exame.....	23
4.3	Realização da videobroncoscopia.....	23
4.4	Medida estimada do diâmetro da fístula.....	25
4.5	Recuperação pós exame.....	25
4.6	Escolha do tamanho do dispositivo ocluser.....	26
4.7	Aplicação do dispositivo.....	26
4.8	Acompanhamento pós-colocação do dispositivo.....	30
4.9	Coleta de amostras sanguíneas.....	31
4.10	Lavado broncoalveolar.....	32
4.11	Biópsia do tecido periprotético.....	32
4.12	Teste do azul de etileno.....	33
4.13	Cintilografia pulmonar de Inalação-perfusão.....	33
4.14	Método estatístico.....	35
4.14.1	Análise estatística descritiva.....	35
4.14.2	Análise Estatística Inferencial.....	35
5	RESULTADOS.....	37
5.1	Casuística.....	38
5.1.1	Dados demográficos e caracterização da amostra.....	38
5.1.2	Doença de base.....	39
5.1.3	Caracterização das fístulas broncopleurais.....	39
5.2	Dispositivos oclusores.....	41
5.2.1	Caracterização.....	41
5.2.2	Posicionamento dos dispositivos.....	42
5.2.3	Manutenção no local da fístula.....	43
5.3	Avaliação laboratorial para vigilância de eventos infecciosos	43
5.3.1	Proteína C reativa.....	43

5.3.2	Leucometria.....	44
5.3.2.1	Porcentagem de neutrófilos.....	45
5.3.3	Cultura do lavado bronco alveolar.....	46
5.3.4	Pesquisa direta de bactérias, bacilo álcool-ácido resistente e fungos.....	47
5.3.5	Biópsia da mucosa.....	48
5.4	Avaliação do tratamento da fístula.....	48
5.5	Confirmação do fechamento.....	49
5.5.1	Cintilografia pulmonar.....	49
5.5.2	Teste do azul de metileno.....	50
6	DISCUSSÃO.....	53
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	61
8	CONCLUSÕES.....	64
9	ANEXOS.....	65
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72

Listas

®	Marca registrada
Nad- YAG laser	Laser de alumínio granado e ítrio acrescido de neodímio (neodymium doped yttrium aluminum garnet laser)
Off label	Fora do uso habitual
PTFE	Politetrafluoretileno expandido
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
NYHA	Associação de Cardiologia de Nova Iorque (New York Heart Association)
PEEP	Pressão expiratória final positiva
G	Gauge (medida de calibre)
PCR	Proteína C Reativa
French	Escala francesa de Charrière (medida de calibre)
L/min	Litros por minuto
LBA	Lavado bronco alveolar
(+dp)	Desvio padrão
(IQ_{25-75%})	Intervalo interquartil 25-75%
p	Probabilidade de erro tipo I (α)

99m-Tc -DTPA	ácido dietilenotriaminopentacético ligado ao tecnécio 99m
mm	Milímetro
mg	Miligrama
µg	Micrograma
Kg	Kilograma
mL	Mililitro

Tabela 1	Tabela demográfica.....	39
Tabela 2	Desfecho e resultado final dos casos.....	52

Figura 1	Fotografia - Dispositivo Amplatzer® Atrial Septal Occluder.....	06
Figura 2	Representação do dispositivo Gore Helex® Atrial Septal Occluder sendo liberado no defeito do septo atrial.....	07
Figura 3	Visão broncoscópica do disco proximal posicionado sobre a face brônquica da fístula.....	08
Figura 4	Dispositivo Occlutech Figulla® A – Visão lateral, B – Visão frontal mostrando a superfície regular do disco distal.....	08
Figura 5	Aspecto endoscópico: A - fístula broncopleurale no momento do diagnóstico. B- Aspecto após seis meses da colocação do dispositivo.....	10
Figura 6	a) cateter bloqueador brônquico; b) insuflação do balão no interior da fístula; c) medida externa do balão com paquímetro.....	25
Figura 7	Dispositivo OcclutechFigulla® mostrando a relação de medida entre o colo e os discos.....	26
Figura 8	Visão broncoscópica mostrando a descida do fio guia.....	27
Figura 9	Aspecto da Toracosopia: a) bainha posicionada na cavidade pleural; b) liberação parcial do disco distal; c) acomodação do disco distal na face pleural da fístula.....	28
Figura 10	Visão broncoscópica do disco distal posicionado e a bainha sendo tracionada.....	29
Figuras 11	Visão broncoscópica: a) acomodação do disco proximal; b) aspecto final após a liberação do dispositivo.....	29
Figuras 12	a) Radiografia de tórax 24 horas após a colocação do dispositivo; b) detalhe do dispositivo posicionado (seta).....	30
Figura 13	Fluxograma do estudo: Foram coletadas amostras para hemograma e Proteína C reativa em todas as avaliações realizadas pós procedimento. LBA: Lavado bronco alveolar....	34

Gráfico 1	Doenças de base relacionadas ao aparecimento das fístulas.....	39
Gráfico 2	Topografia da fístula.....	40
Gráfico 3	Tempo de permanência com fístula desde o diagnóstico até a colocação do dispositivo.....	41
Gráfico 4	Posicionamento da prótese durante o acompanhamento de 12 meses.....	42
Gráfico 5	Evolução da proteína C reativa ao longo de 1 ano.....	44
Gráfico 6	Evolução do número absoluto de leucócitos no decorrer do tempo.....	45
Gráfico 7	Média da contagem total de neutrófilos no decorrer do acompanhamento.....	46
Gráfico 8	Resultado das culturas obtidas das amostras de lavado bronco alveolar (LBA). Dois pacientes faleceram entre o 2º e 4º mês de seguimento.....	47
Gráfico 9	Desfechos favoráveis e não favoráveis obtidos após o período de acompanhamento de 1 ano.....	49
Gráfico 10	Cintilografia pulmonar para detecção de fístula broncopleural – Comparação entre os resultados pré- intervenção e após 1 ano (dois óbitos não relacionados durante o estudo).....	50

Resumo

Scordamaglio PR. **Avaliação da aplicabilidade de dispositivos de correção de defeitos do septo atrial no tratamento endoscópico de deiscências totais crônicas de coto brônquico** [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

As fístulas broncopleurais habitualmente decorrem de procedimentos cirúrgicos de ressecção pulmonar por diversas etiologias, com incidência na literatura de 0% a 28%, e mortalidade de 16% a 72%, sendo mais frequente em homens, e nos casos de pneumonectomia do que em lobectomia. As deiscências totais de coto brônquico apresentam indicação de tratamento cirúrgico, porém a condição clínica destes pacientes geralmente é precária com alto risco anestésico e cirúrgico. Os tratamentos endoscópicos de fístulas broncopleurais até então descritos foram utilizados apenas em fístulas parciais menores que 8 milímetros. **Objetivo:** Este estudo propõe-se a avaliar a viabilidade do tratamento endoscópico de fístulas totais de coto brônquico utilizando o dispositivo oclisor de defeitos septais cardíacos Occlutech-Fígulla®. **Casística e métodos:** Foram incluídos pacientes com fistula broncopleural total secundária a ressecção pulmonar. Os pacientes foram submetidos inicialmente à broncoscopia para avaliação e medida da fístula e a uma cintilografia pulmonar de inalação para documentação do padrão inicial de vazamento. A colocação do dispositivo foi feita através da broncoscopia realizada sob sedo-analgesia com o paciente em ventilação espontânea com suplementação de oxigênio. Os pacientes foram acompanhados durante 12 meses e avaliados quanto à cobertura do dispositivo por tecido cicatricial, fechamento do trajeto fistuloso e desenvolvimento de complicações relacionadas como o deslocamento do dispositivo, lesões de estruturas adjacentes e desenvolvimento de infecção. As análises descritivas dos dados quantitativos com distribuição normal foram apresentadas através das médias acompanhadas dos respectivos desvios padrão. Os dados sem distribuição normal foram apresentados através de suas medianas com os respectivos intervalos interquartil 25-75%. A análise inferencial utilizou a Análise de Variância de Medidas Repetidas para os dados com distribuição normal e os testes não-paramétricos Anova de Friedman para os dados que não apresentavam distribuição normal. Foi considerada uma probabilidade de erro do tipo I (α) de 0,05. **Resultados:** Foram selecionados nove pacientes com predomínio do sexo masculino (77,8%), com média de idade de $45 \pm 11,1$ anos, com ressecções motivadas em sua maioria por sequelas de doença infecciosa (78%), com predomínio de pneumonectomia direita (66,6%), com fístulas que apresentavam diâmetro de 6 a 17 mm. Do grupo de 9 pacientes tratados tivemos três casos de fechamento completo, dois casos de fechamento parcial, duas falhas sendo uma por deslocamento e retirada do dispositivo e outra por retirada ao término do período de seguimento com permanência dos sintomas e dois óbitos não relacionados. Durante o período de acompanhamento não evidenciamos complicações infecciosas ou lesão de estruturas adjacentes relacionadas à permanência do dispositivo. **Conclusão:** O dispositivo para tratamento de defeitos do septo atrial pode ser uma alternativa no tratamento endoscópico de fístulas totais de coto brônquico, funcionando como tratamento definitivo em alguns casos e servindo como suporte nos pacientes que aguardam melhora das condições clínicas para uma intervenção cirúrgica tardia com menor risco. Não foram detectados eventos graves como infecções ou lesão vascular relacionados à presença do dispositivo

Descritores: 1) Broncoscopia 2) Fístula 3) Segurança de equipamentos 4) Dispositivo para oclusão septal 5) Utilização 6) Difusão de inovações.

Abstract

Scordamaglio PR. **Evaluation of cardiac septal defects closure device in endoscopic treatment of chronic total bronchial stump fistulas** [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Bronchopleural fistulas are possible complications following lung resection procedures for different etiologies. The reported incidence is 0 % to 28%, and the related mortality is 16% to 72%. More frequently in men and pneumonectomy cases than lobectomy cases. Total dehiscence of the bronchial stump should be treated by surgical interventions; however, the clinical status of these patients is generally poor with high anesthetic and surgical risks. Endoscopic treatment of bronchopleural fistulas previously described were used only in 8mm or smaller partial fistulas. **Objective** To evaluate the endoscopic treatment of total bronchial stump fistulas using the Occlutech - Fígulla®, a device used to close cardiac septal defects. **Patients and methods:** We select patients with total bronchial stump fistula. Patients underwent bronchoscopy for local fistula evaluation and an inhalation lung scintigraphy for the initial leak parameter documentation. The placement of the device was made by bronchoscopy performed under sedation - analgesia with the patient in spontaneous ventilation with oxygen supplementation. Patients were followed for 12 months and assessed for scar tissue coverage device, fistula closure and development of related complications such as displacement device, adjacent structures lesions and infection. The descriptive analysis of quantitative data with normal distribution were presented through the mean along with the related standard deviations. Non-normal distribution data were presented by their medians with their respective interquartile ranges 25-75 %. The inferential analysis used *Repeated Measures Analysis of Variance* for data with normal distribution and non-parametric tests of Friedman ANOVA to data with non-normal distribution. It was considered an error probability of a type I (α) 0.05. **Results:** This study evaluated nine patients with a males predominance (77.8%) with mean age of 45 ± 11.1 years with resections for sequelae of infectious disease (78%), predominantly right pneumonectomy (66.6%), with fistulas diameter ranging from 6 to 17 mm. The group of 9 patients had three cases of complete closure, two cases of partial closure, two failures one per displacement and removal of the device another for withdrawal at the end of follow-up with persistence of symptoms and two unrelated death. During the follow-up period was not detect complications such as infections or injury to adjacent structures related to the device. **Conclusion:** The device for treatment of atrial septal defects can be an alternative to the endoscopic treatment of total fistula bronchial stump, functioning as definitive treatment in some cases and serving as a support for patients awaiting improvement of clinical conditions for a later surgical intervention with lower risk. No severe events were detected as infections or vascular injury related to the device.

Descriptors: 1) Bronchoscopy, 2) Fistula, 3) Equipment Safety, Septal Occluder Device, 5) Utilization, 6) Diffusion of Innovation.

1. Introdução

As fístulas broncopleurais habitualmente decorrem de procedimentos cirúrgicos de ressecção pulmonar por diversas etiologias, com incidência na literatura de 0% a 28%, e mortalidade de 16% a 72%, sendo mais frequente em homens, e nos casos de pneumonectomia quando comparados à lobectomia (1-3). Muitos são os fatores associados ao aparecimento das fístulas, alguns considerados de alto risco como: diabetes insulínica, radioterapia neoadjuvante(4, 5) tumor residual no coto(2, 3), abscesso pulmonar, bronquiectasias ou tuberculose(6, 7), além de desnutrição, imunossupressão e uso de corticóides(5).

Já em relação ao ato operatório, alguns aspectos se destacam como extensas dissecações linfonodais peribrônquicas com comprometimento circulatório local, compressão extrínseca do brônquio por grandes linfonodos, tipo de sutura utilizada se manual ou mecânica(3, 5), tensão da sutura, tamanho do coto e margem brônquica comprometida(2,6). No período pós-operatório um fator crucial é o tempo de permanência em ventilação mecânica ou a necessidade de reintubação(3, 5).

Os pacientes que desenvolvem fístula broncopleural necessitam de drenagem efetiva da cavidade pleural, seja por meio de dreno tubular ou drenagem aberta por toracostomia, para saneamento da cavidade pleural como primeiro passo para controle do processo infeccioso. Quando a infecção da cavidade pleural é controlada, fístulas de pequeno diâmetro podem apresentar fechamento espontâneo(8).

Entretanto, outros casos persistem com indicação de correção cirúrgica. Os pacientes nesta condição habitualmente apresentam estado clínico bastante comprometido, seja pela doença de base, pelo tratamento

instituído, como terapia adjuvante no caso de neoplasias, ou pelo próprio pós-operatório complicado com a presença da fístula aumentando muito o risco anestésico e cirúrgico. A patência da fístula, principalmente quando ocorre deiscência total do coto limita muito a qualidade de vida do paciente que apresenta aumento significativo do trabalho respiratório, dificuldade para se comunicar, sendo que alguns não conseguem emitir som, e limitação aos mínimos esforços. Além disso, há o prejuízo do convívio social devido à permanência da toracostomia ou dreno tubular.

Temos também outro grupo de pacientes, são os que apresentam deiscência precoce, muitas vezes ainda em ventilação mecânica, dificultando sobremaneira seu manejo no ambiente da terapia intensiva, com aumento do risco de óbito. Este grupo, porém, não é objeto deste estudo.

Quando os pacientes são elegíveis para cirurgia, os procedimentos de reparação cirúrgica são complexos, envolvendo o uso de retalhos musculares puros ou combinados com outros tecidos, utilização de cola de fibrina(7) e plugs de colágeno, podendo chegar à utilização de parte do omento do cólon transversal, que implica na realização de toracofrenolaparotomia. (9). Frente a este cenário, as intervenções endoscópicas surgem como possibilidades menos invasivas de tratamento.

Várias técnicas endoscópicas foram descritas, porém nenhuma trouxe resolução definitiva para o problema, principalmente para fístulas totais de coto brônquico.

Existem na literatura pequenas séries ou relatos de casos que propõem tratamento endoscópico de fístulas de pequeno diâmetro (máximo de 8 mm), com o preenchimento do trajeto fistuloso com diferentes tipos de materiais

isoladamente ou em associação, ou com a indução de processo inflamatório local a partir da injeção de substâncias esclerosantes na submucosa ou utilização de Nad- YAG laser.

Frente a este cenário com pacientes de alto risco cirúrgico e fístulas totais de grande diâmetro, passamos a considerar a possibilidade de nova opção terapêutica endoscópica para este grupo.

O racional para esta técnica teria que atender as seguintes características:

- Minimamente invasiva.
- Material biocompatível.
- Tempo reduzido de procedimento.
- Realizado apenas com sedação ou anestesia leve.
- Oclusão do trajeto fistuloso.
- Capacidade de indução de processo inflamatório com capacidade de reparação.
- Permanência do dispositivo no local por tempo indeterminado.

Nas técnicas endoscópicas descritas anteriormente não identificamos nenhuma que atendesse os critérios acima.

Durante a revisão da literatura, foi avaliado um relato de Kramer *et al.*(5) que descrevia a utilização “off label” de um dispositivo utilizado originalmente na cardiologia intervencionista para o fechamento de defeitos do septo atrial. O artigo descreve o tratamento de 2 pacientes com fístulas broncopleurais, de até 5 mm, onde foram utilizados os dispositivos Amplatzer®

Atrial Septal Occluder (St. Jude Medical Inc., St. Paul, Estados Unidos) (Figura 1), com colo de 5 mm de diâmetro.

Esse dispositivo apresenta as seguintes características:

- Desenvolvido a partir de uma malha tubular de nitinol, formando dois discos unidos por um colo que se acomoda e exerce força radial sobre as paredes do defeito septal, possibilitando sua fixação.
- Presença de malha de poliéster no interior dos discos minimizando o escape e favorecendo a cicatrização.
- Além da força radial exercida pelo colo, os discos proximal e distal recobrem completamente o defeito favorecendo a permanência do dispositivo no local.
- Boa maleabilidade permitindo sua compressão para progressão através de uma bainha, o que possibilita seu uso através de procedimentos endoscópicos.
- Memória fixa retornando ao seu formato original após ser liberado.
- Biocompatibilidade comprovada na cardiologia intervencionista.



Figura 1- Fotografia - Dispositivo Amplatzer[®]
Atrial Septal Occluder

Estimulados por essa possibilidade passamos a considerar o tratamento de fístulas de maior diâmetro, como as deiscências totais de coto brônquico, situação para a qual não há nenhum método endoscópico disponível.

No início deste estudo outros 2 dispositivos eram aprovados pela ANVISA para o tratamento dos defeitos septais cardíacos:

- Gore Helex[®] Atrial Septal Occluder (W. L. Gore & Associate, Newark, Estados Unidos) (Figura 2): Apesar de ser utilizado para a mesma finalidade, este dispositivo foi concebido com tecnologia distinta. Trata-se de um fio de nitinol em forma de espiral recoberto por uma fita de Politetrafluoretileno expandido (PTFE). Quando o conjunto é liberado forma 2 discos delgados que recobrem bilateralmente o defeito septal, não exercendo força radial sobre as paredes do defeito, podendo posicionar-se de forma excêntrica e por este motivo deve ter os discos

maiores em relação ao dispositivo anteriormente descrito. Em virtude de suas características biomecânicas e fragilidade do material foi considerado que o mesmo não seria passível de uso na via aérea em virtude do regime de alta pressão ao qual seria submetido.

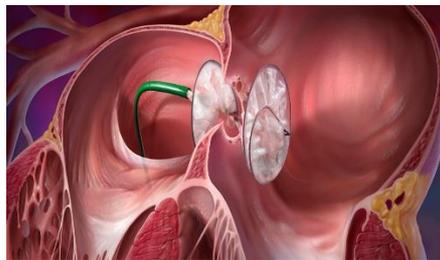


Figura 2- Representação do dispositivo Gore Helex[®] Atrial Septal Occluder sendo liberado no defeito do septo atrial.

- OcclutechFigulla[®] (Occlutech AB, Helsingborg, Suécia) (figura 3A): Segue os princípios de biomecânica do dispositivo Amplatz[®], porém apresenta características distintas em relação ao material utilizado. A malha de nitinol é formada por fios mais delgados e em maior número, o que confere maior maleabilidade e capacidade de acomodação (Figura 3). Além disso, existe um único ponto de junção dos fios no disco proximal (figura 4A), fazendo com que o disco distal apresente uma superfície regular (Figura 4B).

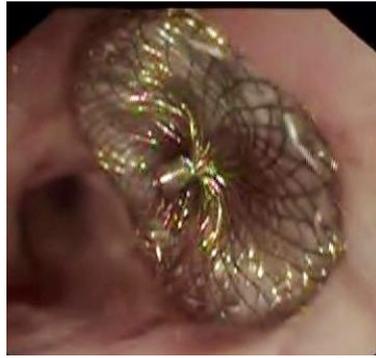


Figura 3- Visão broncoscópica do disco proximal posicionado sobre a face brônquica da fístula.

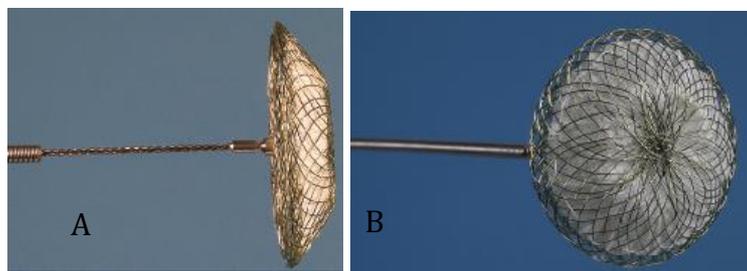


Figura 4- Dispositivo Occlutech Figulla® A – Visão lateral, B – Visão frontal mostrando a superfície regular do disco distal.

Pacientes com deiscência completa do coto brônquico tem indicação formal de correção cirúrgica, uma vez que até o momento não existe nenhuma evidência de sucesso no tratamento endoscópico de fístulas superiores a 8 milímetros.

Entretanto, como citado anteriormente, muitos destes pacientes apresentam um status clínico ruim fazendo deles candidatos de alto risco para procedimentos anestésicos e cirúrgicos.

Justificava-se neste momento a tentativa de tratamento endoscópico como única possibilidade viável de tratamento, ainda que paliativo.

Após consulta ao Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foi realizado o caso piloto descrito a seguir:

JCO, 53 anos, ferroviário, natural e procedente de São Paulo, antecedente de tuberculose tratada na década de 80, em 2006 apresentou quadro de hemoptise com diagnóstico de aspergiloma. Submetido à lobectomia superior direita evoluiu com fístula broncopleurálica precoce. Permaneceu com dreno de tórax por 1 mês e na sequência realizou pleurostomia direita. No decorrer de 5 anos foram várias tentativas de fechamento tanto cirúrgico quanto endoscópico sem sucesso. No momento da nossa avaliação o paciente apresentava as seguintes comorbidades: Hepatite C, aneurisma de artérias carótidas e aorta abdominal, hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, acidente vascular cerebral isquêmico prévio sem sequelas motoras aparentes, tabagista 70 anos/maço e insuficiência cardíaca congestiva grau IINNYHA (24).

A broncoscopia revelou fístula broncopleurálica de 12 mm de diâmetro (Figura 5A) na topografia correspondente ao óstio do brônquio do lobo superior direito, permitindo visão ampla da cavidade pleural que não apresentava sinais evidentes de infecção. Após coleta de exames pré-operatórios realizamos o fechamento com a implantação do dispositivo Occlutech-Figulla® com colo de 15 mm de diâmetro, sob sedo-analgesia com midazolam (15 mg) e fentanil (100 µg). Este paciente apresentou fechamento completo da fístula após 6 meses (Figura 5B) e foi acompanhado por um período de 36 meses, sem apresentar qualquer tipo de intercorrência relacionada à presença do dispositivo oclusor que permaneceu fixo e recoberto por tecido de granulação e posteriormente por mucosa normal, ficando visível apenas o pino de liberação.

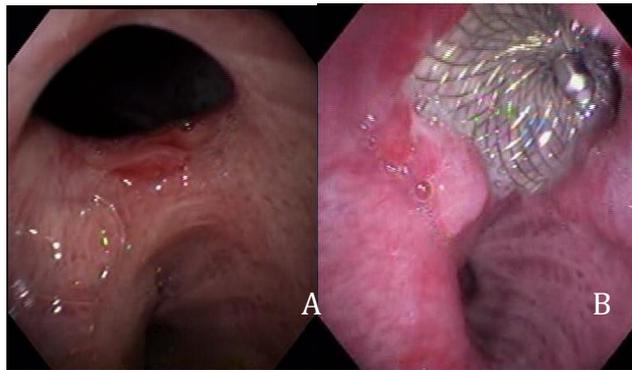


Figura 5- Aspecto endoscópico: A - fístula broncopleurálica no momento do diagnóstico. B- Aspecto após seis meses da colocação do dispositivo.

O paciente já apresenta seguimento de sete anos pós fechamento da deiscência, persistindo assintomático do ponto de vista respiratório, recuperando por completo sua capacidade laboral.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

Avaliar a aplicabilidade do dispositivo oclisor de defeitos do septo atrial no tratamento endoscópico de deiscências totais crônicas do coto.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar a segurança da utilização do dispositivo quanto a:

- Ocorrência de eventos infecciosos graves relacionados à presença do dispositivo.
- Deslocamento do dispositivo não só para a cavidade pleural, mas principalmente para a árvore brônquica.
- Risco do dispositivo provocar lesão das estruturas vasculares mediastinais.

3. Revisão da literatura

A primeira descrição relacionada à possibilidade de fistula broncopleurais foi feita por Eloesser em 1935 descrevendo a abordagem da parede torácica visando o tratamento de empiema pleural agudo de origem tuberculosa com ou sem fístula broncopleurais(25). O primeiro relato de tratamento de fístula broncopleurais foi feito por Arel(26) em 1950, propondo o uso de um retalho muscular para o fechamento da mesma. Desde então ocorreu um avanço significativo nas técnicas utilizadas na cirurgia torácica, bem como nos materiais, fazendo com que os procedimentos de ressecção pulmonar fossem feitos com maior frequência.

Na década de 50 ocorreram os primeiros relatos de tratamento conservador de fístulas broncopleurais, em oposição às tentativas de correção cirúrgica(8). Na maior parte tratavam-se de relatos de casos com pacientes que apresentavam fístulas pequenas de acordo com a descrição clínica, uma vez que não podiam ser mensuradas.

Na década de 60 ocorreram avanços no tratamento dos empiemas relacionados, com a instilação de diferentes tipos de drogas na cavidade pleural como Rifampicina(27), Nistatina e Anfotericina B(28).

No final da década de 60 tivemos uma mudança significativa no diagnóstico das fístulas broncopleurais a partir da introdução dos aparelhos flexíveis de broncoscopia (29) que permitiram a visualização de segmentos mais distais e de outros que não eram anteriormente avaliados pela broncoscopia rígida. Com o melhor entendimento, visualização e desenvolvimento de instrumentais próprios para a passagem no canal de

trabalho, abriu-se uma nova perspectiva para o tratamento endoscópico das fístulas broncopleurais.

Na década de 70 com os primórdios da ventilação mecânica assistida, surgem os primeiros relatos de pressurização da cavidade pleural equalizando a pressão expiratória final positiva (PEEP), na tentativa de correção de fístulas alvéolo-pleurais originadas por barotrauma(30).

As intervenções endoscópicas para tratamento de fístulas da árvore traqueobrônquica tiveram seu desenvolvimento a partir da década de 80 quando Lan descreve o fechamento de uma fístula alvéolo-pleural com instilação intrabrônquica de sangue do próprio paciente, seguida da administração local de doxiciclina 20mg obtendo a obstrução do brônquio correspondente com resolução da fístula(23).

A partir de então foram descritos vários relatos de caso de fechamento de pequenas fístulas (menores de 8 milímetros).com a utilização de diversos materiais, isoladamente ou em associação, como cola de fibrina, molas de embolização vascular, cianoacrilato, esponja de alginato de cálcio, matriz acelular de mucosa intestinal porcina e stents que visam a cobertura da área de solução de continuidade(10-16).

Outra forma de tratamento é a indução de processo inflamatório local com a aplicação de Nad-YAG laser(17-19) ou injeção de substâncias esclerosantes na submucosa com diferentes substâncias como álcool absoluto(20), glicose hipertônica, tetraciclina(6), nitrato de prata(21, 22), doxiciclina e ethoxiesclerol (polydocanol)(6, 23). Entretanto, deve-se ressaltar que esses métodos também têm o potencial indesejado de provocar isquemia

local, com a possibilidade do aumento do diâmetro ou outras complicações da fístula.

Neste cenário há dois fatores restritivos a saber:

- 1) A dificuldade de manutenção a longo prazo dos selantes depositados sobre a área da fístula.
- 2) Possibilidade de necrose com aumento do diâmetro da fístula quando consideramos as injeções esclerosantes na submucosa ou o laser como modalidade de tratamento.

Em 1994, Sprung descreve um caso de fístula no brônquio principal esquerdo, às custas de infiltração neoplásica nesta região, sem localização precisa da fístula. Na falta de condições clínicas para o tratamento cirúrgico optou-se pelo tratamento broncoscópico paliativo realizado com a cobertura da área infiltrada com vários pedaços de celulose regenerada e oxidada (Surgicel®). Para manter a pressão no local e evitar o deslocamento do material, foi mantido sobre a área um cateter de Fogarty número 5, que permaneceu insuflado por 48 horas. Após a retirada do mesmo o paciente não apresentou mais escape aéreo e assim permaneceu durante os 5 meses no qual foi seguido(16).

Este caso revelava a persistência dos esforços para desenvolvimento de uma técnica broncoscópica eficiente que atendesse os pacientes sem condições clínicas para intervenção cirúrgica.

Em 2005 Lois *et al.* publicam um artigo de revisão com enfoque especial no manejo endoscópico das fístulas broncopleurais, reforçando a

possibilidade de tratamento de fístulas de até 8 mm de diâmetro. Aborda também que mesmo não implicando no tratamento definitivo, as técnicas broncoscópicas podem servir como solução intermediária na redução do escape aéreo tanto nas situações agudas com nos casos de fístulas de longa duração. Nas fístulas agudas a terapia endoscópica pode minimizar de forma significativa o escape aéreo permitindo a utilização de ventilação mecânica de alta frequência, mais indicada nestes casos. Não bastasse o aspecto da fase aguda, a intervenção endoscópica pode servir como terapia provisória na manutenção dos pacientes com condições clínicas precárias diminuindo o trabalho respiratório, e permitindo o uso de outras estratégias, como a nutricional por exemplo, com a intenção de melhorar o status clínico do paciente propiciando que a correção cirúrgica definitiva seja realizada com menor risco.

A única revisão sistemática sobre tratamento endoscópico de fístulas broncopleurais foi publicada em 2007 por West *et al.* com coleta de dados de referentes a 85 fístulas broncopleurais pós pneumonectomia, menores que 8 mm, que foram tratadas com diferentes técnicas broncoscópicas, inclusive aplicação de stent metálico recoberto, com taxa de resolução de 30% e mortalidade de 40% revelando a gravidade desta afecção(19).

O primeiro relato de utilização de dispositivos intracardíacos para correção de fístula broncopleural foi feita por Krammer *et al.* em 2008 com descrição de 2 casos com tratamento de fístulas de aproximadamente 5mm com a aplicação do dispositivo Amplatzer® Atrial Septal Occluder(5). Ocorre, porém, que para este diâmetro de fístula algumas das técnicas anteriormente descritas haviam sugerido resultado favorável com custo muito menor.

Em 2009 Gulkarov *et al.* descrevem o fechamento de uma fístula de 3 mm em paciente sob ventilação mecânica com a utilização do dispositivo Amplatzer[®] Atrial Septal Occluder, associado à utilização de cola biológica (34).

No mesmo ano nosso grupo publica o relato de três casos de fístula da árvore traqueobrônquica tratados através de broncoscopia com a aplicação de dispositivos endovasculares para correção de defeitos do septo atrial sendo 1 fístula traqueo-esofágica de 7 mm tratada com o dispositivo Gore Helex[®] Atrial Septal Occluder e duas fistulas broncopleurais maiores que 10 mm tratadas com sucesso utilizando dispositivos distintos daqueles descritos originalmente por Kramer.

Em 2011, Fruchter *et al.* relatam o primeiro follow-up de 10 pacientes submetidos ao tratamento endoscópico de 11 fístulas broncopleurais com seguimento de até 12 meses, com 2 óbitos não relacionados durante o período de seguimento e uma perda de dispositivo por migração para a cavidade pleural. Neste artigo o autor reforça a opinião que esta modalidade de tratamento pode ser uma alternativa utilizada como ponte até o tratamento cirúrgico definitivo.

Em 2012 o mesmo grupo descreve a utilização de uma variante do dispositivo Amplatzer[®] Atrial Septal Occluder, utilizada na cardiologia intervencionista para oclusão de anomalias vasculares. O Amplatzer[®] Vascular Plug segue o mesmo princípio de concepção e biomecânica do anterior, porém por tratar-se de aplicação em finalidade distinta, no caso para oclusão vascular, é formado de um único disco, sem a complementação da malha de poliéster no seu interior. A sugestão dos autores é a utilização deste dispositivo para o

tratamento de pequenas fístulas que não permitam a utilização do Amplatzer[®] Atrial Septal Occluder.

Em março de 2014 Fruchter e Kramer publicam o seguimento tardio, com média de 17,8 meses, de 31 pacientes tratados com Amplatzer[®] Atrial Septal Occluder ou Amplatzer[®] Vascular Plug, com diminuição dos sintomas relacionados à fistula em 30 dos 31 pacientes (96%) após o procedimento. No seguimento de 30 dias a mortalidade foi de 13%. No seguimento tardio de 17,6 meses 14 pacientes permaneciam vivos (45%), sendo que os óbitos foram relacionados à evolução da doença de base e não à recorrência da fístula.

4. Métodos

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico não controlado para avaliação da aplicabilidade do uso do dispositivo Occlutech Figulla® ASD Occluder no tratamento endoscópico de fístulas de coto brônquico. O projeto foi submetido à CAPPesq da Instituição, obtendo parecer favorável sob o número 1089/09 (anexo 1).

Doze pacientes sequenciais, portadores de fistula broncopleurar pós ressecção pulmonar, atendidos no ambulatório da disciplina de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e que não apresentavam condições clínicas para tratamento cirúrgico no momento, foram encaminhados ao serviço de Endoscopia Respiratória da mesma instituição para a avaliação quanto a possibilidade de serem recrutados para o presente estudo.

Os pacientes foram submetidos a anamnese criteriosa, exame físico e endoscopia respiratória para confirmação e avaliação da fístula broncopleurar.

Foram selecionados nove pacientes que apresentavam deiscências totais crônicas de coto brônquico, sendo que um desses pacientes apresentava duas fístulas decorrentes de uma lobectomia superior seguida de pneumonectomia de complementação à esquerda.

Para esse grupo foi feita explanação sobre o objeto da pesquisa, que se baseava na falta de outra opção terapêutica, bem como o plano de

seguimento, os riscos e possíveis benefícios, além da necessidade de seguimento pelo período de 1 ano.

Os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e que concordaram com a participação assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2).

Critérios de Inclusão:

- a. Pacientes acima de 14 anos.
- b. Fístula (s) broncopleural (is) de qualquer etiologia, identificável (is) pela broncoscopia que determinava tratar-se de fistula com deiscência total do coto brônquico.
- c. Ter a cavidade pleural ipsilateral saneada através de dreno tubular ou pleurostomia.
- d. Concordância com o estudo a partir do preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de exclusão:

- a. Pacientes com imunossupressão que não apresentassem a anuência da equipe médica de origem.
- b. Vigência de processo inflamatório intenso, com friabilidade das bordas da fístula ou detecção de doença ativa na mesma, comprovada na biópsia endobrônquica inicial.

- c. Cavidade pleural infectada sem drenagem adequada.
- d. Fistula menor que 5 mm de diâmetro.
- e. Impossibilidade de realizar seguimento ambulatorial nos 12 meses posteriores à colocação do dispositivo.

4.2 Avaliação prévia e preparo para o exame

Os pacientes foram recebidos no serviço de endoscopia respiratória onde foi confirmado o período de 8 h em jejum para a realização do exame, além de pesquisa de história de alergias e uso prévio de sedo-analgesia. Foi realizada punção com dispositivo intravenoso de 22G seguido da coleta de amostra sanguínea para realização de hemograma completo e dosagem de proteína C reativa (PCR) com posterior infusão de solução salina para manutenção do acesso venoso. Em seguida era realizada anestesia tópica da cavidade nasal com lidocaína geléia a 2% e posterior introdução de um cateter nasal de 8 a 10 French na narina posicionando-se a extremidade distal na transição da oro para hipofarínge que possibilitava a suplementação de oxigênio durante o exame com fluxo de 2 a 3 L/min.

4.3 Realização da videobroncoscopia

O paciente era posicionado em decúbito dorsal horizontal, com suplementação de oxigênio a 2 litros por minuto, e monitorizado com pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso contínua. Nestas condições era iniciada a sedo-analgesia com solução formada por 5 miligramas de

midazolam, 50 microgramas de fentanil e 8 mililitros de solução salina, que era administrada em alíquotas de 2 ml até que se obtivesse nível de sedação entre 2 e 3 conforme escala descrita por Ramsay(35), caracterizada como estado tranquilo, de tolerabilidade ao procedimento, com sonolência e manutenção de ventilação espontânea.

Atingido o nível adequado de sedo-analgesia, era iniciado o exame com videobroncoscópio Olympus EVIS EXERA II BF-P180 (Olympus, Tokyo, Japan), introduzido pela narina contralateral ao cateter, para a inspeção da cavidade nasal e anestesia tópica da rino, oro e hipofaringe, laringe e árvore traqueobrônquica, com lidocaína líquida a 1% sem vasoconstritor respeitando-se o limite máximo de 7 mg de lidocaína por kg de peso corpóreo.

Uma vez anestesiada, a via aérea inferior era inspecionada até brônquios de 4^a geração, para detecção de estenoses, lesões endobrônquicas ou outros achados que pudessem inviabilizar o tratamento proposto. Iniciava-se então a avaliação da fístula quanto ao diâmetro, aspecto do coto em relação ao grau do processo inflamatório, friabilidade e regularidade da mucosa, permeabilidade ao instrumental e ângulo com a cavidade pleural. Era coletada alíquota de lavado bronco alveolar com instilação de 100 ml de solução salina e recuperação de aproximadamente 50% deste volume, para realização de culturas e exames diretos para afastar infecção pulmonar concomitante. No caso de fístulas de brônquio principal a coleta era feita no pulmão contralateral. No caso de fístulas segmentares a coleta do lavado broncoalveolar era feita no parênquima remanescente ipsilateral. A borda da fístula era biopsiada para afastarmos a presença de doença ativa na região, o que poderia comprometer o processo cicatricial.

4.4 Medida estimada do diâmetro da fístula

O diâmetro da fístula era estimado através da introdução do cateter oclisor brônquico Arndt Endobronchial Blocker Set (Cook Medical, Bloomington, USA) (Figura 6A) no interior do trajeto fistuloso, com insuflação posterior de volume conhecido de solução salina até que a borda do balão tocasse toda a circunferência do trajeto fistuloso (Figura 6B). O cateter era então retirado e o mesmo volume de solução era instilado com o cateter fora do paciente, sendo a medida de diâmetro feita através de um paquímetro (Figura 6C). Esta medida era utilizada para a escolha do dispositivo que era colocado 7 dias após a realização da medida.

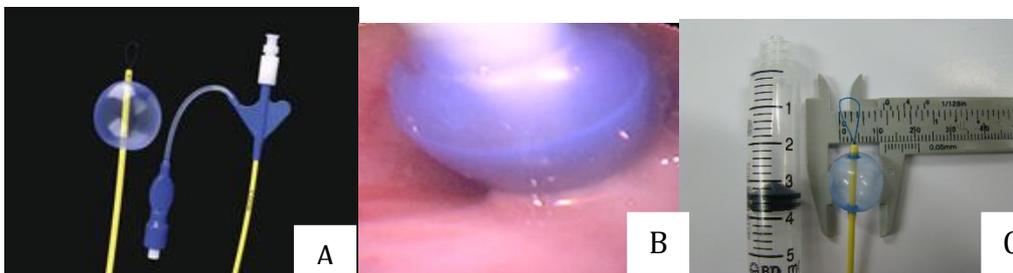


Figura 6- a) cateter bloqueador brônquico; b) insuflação do balão no interior da fístula; c) medida externa do balão com paquímetro.

4.5 Recuperação pós exame

Ao término do exame o paciente permanecia na sala de recuperação sob monitorização dos sinais vitais até que apresentasse condições plenas de alta hospitalar. O paciente era encaminhado para a realização de cintilografia pulmonar de inalação/perfusão com documentação inicial do padrão de escape

do radiofármaco através da fístula para posterior comparação ao término do período de seguimento.

4.6 Escolha do tamanho do dispositivo ocluser

A partir do diâmetro do colo, os discos guardam uma relação de tamanho sendo o disco proximal 10 mm maior em relação ao colo e o disco distal 14 mm maior (Figura 7).

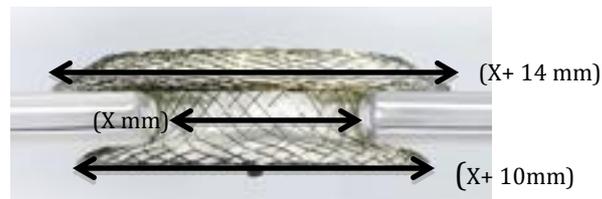


Figura 7- Dispositivo OcclutechFigulla® mostrando a relação de medida entre o colo e os discos.

Baseado no diâmetro estimado da fístula e na extensão do coto brônquico que poderia limitar a acomodação, optava-se por um dispositivo com diâmetro de colo entre 20 e 30% superior ao da fístula. A necessidade de escolha de um dispositivo com colo de diâmetro superior decorre do fato de que a fixação se dá principalmente pela força radial que o colo exerce nas bordas da fístula.

4.7 Aplicação do dispositivo

Os pacientes eram internados na véspera do dia do procedimento para avaliação clínico - laboratorial onde era incluída hemograma, coagulograma e

radiografia de tórax para avaliação do parênquima pulmonar remanescente e da cavidade pleural ipsilateral a fístula.

A colocação do dispositivo era realizada em centro cirúrgico, com o paciente sob sedo-analgesia, mantido em ventilação espontânea com suplementação de oxigênio através de cateter nasal.

Os pacientes que eram portadores de toracostomia ou dreno tubular com diâmetro superior a 32 French, puderam ter uma ótica rígida Karl Storz de 10 mm 0° introduzida na cavidade pleural para acompanhamento da liberação do disco distal, não sendo este um tempo obrigatório para todos os pacientes.

Uma vez sedados, e após colocação do bloqueador de mordida, os pacientes eram submetidos à videolaringotraqueobroncoscopia através da cavidade oral, com aparelho Olympus EVIS EXERA II BF-P180 (Olympus, Tokyo, Japan). A anestesia tópica da árvore traqueobrônquica era realizada conforme descrição prévia na broncoscopia inicial. Após identificação da fístula era realizada a passagem de fio guia de 0,035mm x 300 cm (Hi-torque Supra Core 35 guidewire /modelo 1002703-02 – Abbott Vascular, Santa Clara, EUA) através do canal de trabalho de 2,8mm ultrapassando o trajeto fistuloso de modo que o fio adentrasse a cavidade pleural em aproximadamente 40 cm (Figura 8). Com a fístula cateterizada pelo fio guia o broncoscópio era retirado.



Figura 8- Visão broncoscópica mostrando a descida do fio guia

O aparelho era reinserido na via aérea inferior para acompanhamento de todo o processo de liberação do dispositivo.

Através do fio guia era deslizada uma bainha (Bainha de MullinsTranseptal 75 cm – Scitech Prod. Med., Goiás, Brasil) que entrava na cavidade pleural para permitir a descida do dispositivo.

O dispositivo escolhido era submerso em solução salina, seguido da sua fixação no dispositivo liberador (Occlutech® Oclusions-Pusher – Occlutech, Jena, Alemanha) e posteriormente era recolhido em um introdutor vascular hemostático (Fast- Cath – St. Jude Medical, Minnetonka, EUA) que permitia sua passagem na bainha que já estava posicionada.

Após o preenchimento do sistema com solução salina era iniciada a descida do conjunto composto pelo cabo liberador e o dispositivo oclisor, até que o disco distal estivesse totalmente liberado na cavidade pleural (Figura 9).

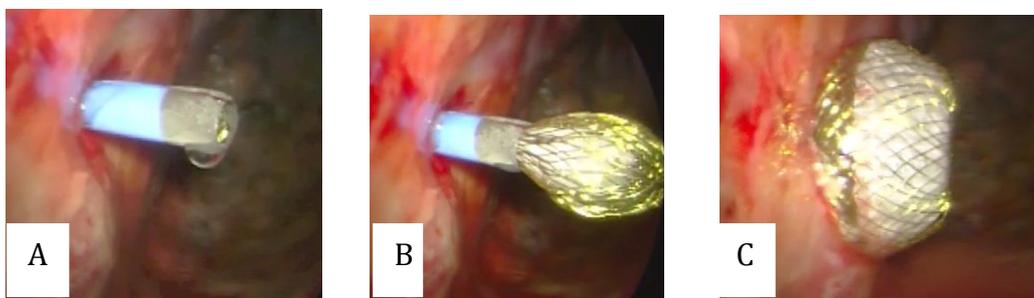


Figura 9- Aspecto da Toracoscopia: a) bainha posicionada na cavidade pleural; b) liberação parcial do disco distal; c) acomodação do disco distal na face pleural da fístula.

Com a liberação do disco distal todo o conjunto composto pela bainha, cabo liberador e dispositivo oclisor era tracionado até que a porção que foi liberada estivesse acomodada e em íntimo contato com a face pleural da fístula.

Uma vez acomodado o disco distal, o cabo liberador era mantido sob tração, retraindo-se apenas a bainha (Figura 10) para que o colo do dispositivo e o disco proximal fossem liberados na porção brônquica da fistula.



Figura 10- Visão broncoscópica do disco distal posicionado e a bainha sendo tracionada.

Após a liberação do dispositivo o seu posicionamento e relação com a via aérea circunjacente eram avaliados no sentido de se excluir que brônquios adjacentes não estivessem inadvertidamente obstruídos pelo dispositivo. Após esta confirmação o dispositivo era liberado do aplicador por meio da rotação do cabo (Figura 11). No decorrer da primeira semana poderia ocorrer alteração da conformação em virtude das propriedades físicas do dispositivo.

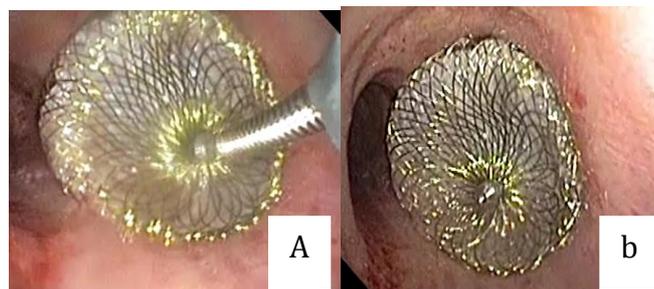


Figura 11- Visão broncoscópica: a) acomodação do disco proximal; b) aspecto final após a liberação do dispositivo.

4.8 Acompanhamento pós colocação do dispositivo

O paciente permanecia em recuperação até despertar por completo, sendo submetido à reavaliação com liberação por parte do anestesiológico, e em seguida encaminhado para unidade de internação onde permanecia nas próximas 18 horas para observação de eventuais intercorrências. Uma Radiografia de tórax pósterio-anterior era realizada para avaliação do posicionamento da prótese (Figura 12).

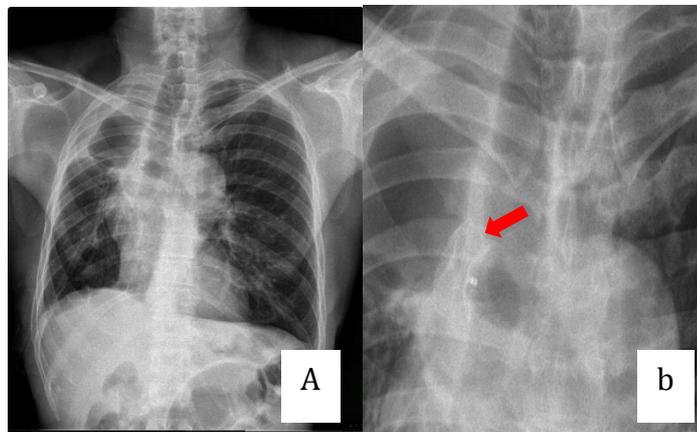


Figura 12- a) Radiografia de tórax 24 horas após a colocação do dispositivo; b) detalhe do dispositivo posicionado (seta).

As reavaliações foram feitas através de uma videolaringotraqueobroncoscopia realizada com videobroncoscópio Olympus EVIS EXERA II BF-P180 (Olympus Tokyo, Japan), obedecendo os mesmos passos de preparo e sedo-analgesia descritos anteriormente na broncoscopia de avaliação inicial. Os pacientes foram avaliados com os seguintes intervalos após a colocação: uma semana, duas semanas, um mês, dois meses, quatro meses, seis meses e um ano, com o objetivo de acompanhar o processo de reparação da fístula e detectar eventos adversos como deslocamento do

dispositivo, fratura dos fios com risco de perfuração e detecção de outras situações de risco eventualmente não previstas (Figura 13).

4.9 Coleta de amostras sanguíneas

As amostras sanguíneas foram obtidas no momento da punção do acesso venoso em todos os retornos do paciente. Foram realizados hemograma completo e dosagem de proteína C reativa para acompanhamento de eventuais complicações infecciosas. Um valor elevado na dosagem da proteína C reativa só pode ser considerado quando interpretado ao longo do tempo e comparados aos valores iniciais, pois estes pacientes dificilmente apresentam valores de proteína C reativa dentro dos limites de normalidade em virtude da condição inflamatória pela própria presença da fístula. Ainda assim optou-se pela proteína C reativa pois, juntamente com a procalcitonina são consideradas proteínas reacionais da fase aguda do processo de resposta à agressão, seja ela de origem infecciosa ou não, permitindo a detecção de alterações na fase inicial do processo (36). Além disso, ela guarda uma boa relação apresentando aumento de seus valores de forma estreita frente a um processo infeccioso, sinalizando uma alteração precoce, antes mesmo do comprometimento perfusional e consequentes danos orgânicos que ocorrem na fase mais tardia da sepse grave. Sendo assim, a monitorização da curva de PCR relacionada ao comportamento da leucometria com aumento (acima de 12.000 leucócitos/ml) ou diminuição (abaixo de 4.000 leucócitos/ml)(37) sinalizam potenciais complicações infecciosas(38, 39).

4.10 Lavado broncoalveolar

O lavado broncoalveolar foi colhido na broncoscopia inicial e nos acompanhamentos de dois e quatro meses. A técnica aplicada foi a mesma nos diferentes momentos.

Nos pacientes com fístulas totais pós pneumonectomia optamos pela coleta do material no pulmão contralateral. Nos pacientes com fístulas totais pós ressecções segmentares, optamos pela coleta no parênquima remanescente. O exame consiste na impactação do broncoscópio de 4,9 mm em um brônquio de 3ª ou 4ª geração de modo que o aparelho seja completamente envolvido pela mucosa brônquica permitindo apenas a coleta do material a jusante. Com o broncoscópio impactado instilamos um total de 100 a 120 ml de soro fisiológico a 0,9%, em alíquotas de 20 ml através do canal do trabalho com recuperação de aproximadamente 50% deste volume que é encaminhado para análise microbiológica com identificação a fresco e cultura do material para detecção de agentes que sejam potenciais causadores de infecção.

4.11 Biópsia do tecido periprotético

Nos momentos 2 e 4 meses, com crescimento parcial do tecido de granulação, principalmente nas bordas da prótese, realizávamos biópsia para análise microscópica com o intuito de afastarmos recidiva ou nova doença no coto que pudesse comprometer o processo cicatricial e para confirmarmos a presença de processo de reparação.

4.12 Teste do azul de metileno

A qualquer tempo, quando o paciente não mais percebia escape aéreo pela toracostomia ou dreno, realizávamos a instilação de soro fisiológico 0,9% formando uma coluna hídrica sobre o disco proximal. Caso não fosse detectado nenhum borbulhamento durante a inspiração, expiração ou tosse, procedíamos o teste do azul de metileno com instilação de 20 ml de uma solução formada por 1 ml de azul de metileno a 5 % e 19 ml de soro fisiológico a 0,9%. Caso não houvesse extravasamento pelo dreno de tórax ou toracostomia no período de 48 horas, quando então fazíamos contato telefônico com o paciente, considerávamos o fechamento da fístula com sucesso, independente do período de avaliação e continuávamos o seguimento do paciente até o final dos 12 meses.

4.13 Cintilografia pulmonar de Inalação-perfusão

O exame era realizado após a avaliação inicial da broncoscopia para documentação do padrão de distribuição do radiofármaco na cavidade pleural, para posterior comparação com o exame realizado ao término do período de seguimento. A cintilografia de inalação foi realizada com aerossol de ^{99m}Tc - (DTPA). O exame final deveria mostrar ausência de captação de radiofármaco na cavidade pleural ou redução significativa do mesmo no caso de o paciente permanecer com o dispositivo até o final do acompanhamento (40).

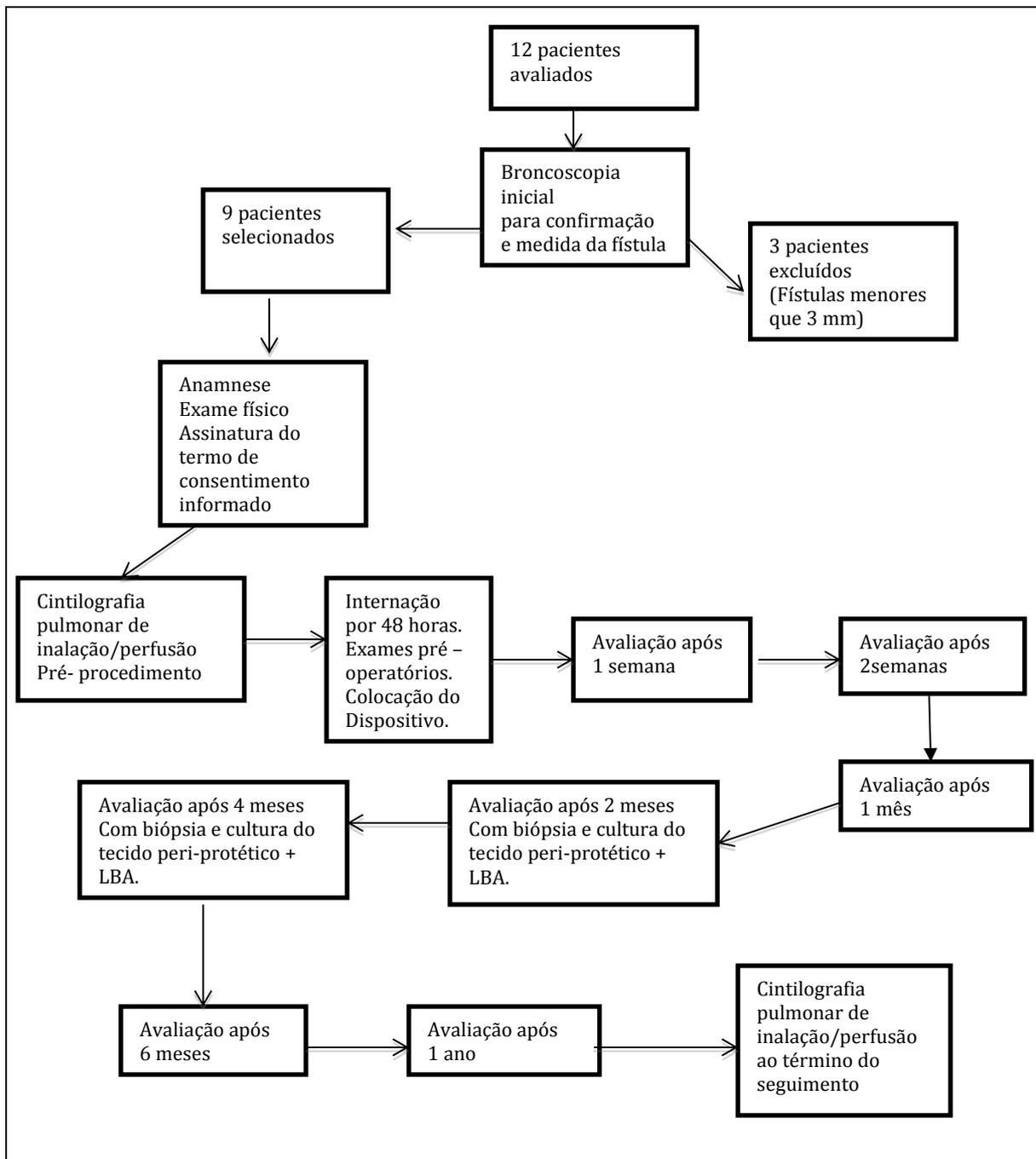


Figura 13- Fluxograma do estudo: Foram coletadas amostras para hemograma e Proteína C reativa em todas as avaliações realizadas pós procedimento. LBA: Lavado bronco alveolar

4.14 Método estatístico

4.14.1 Análise estatística descritiva

As análises descritivas para os dados quantitativos com distribuição normal foram realizadas, apresentado as médias acompanhadas dos respectivos desvios padrão ($\pm dp$). Os dados quantitativos sem distribuição normal foram expressos através das medianas e intervalos interquartil 25-75% ($IQ_{25-75\%}$). O pressuposto da distribuição normal de cada variável foi avaliado com o teste de Shapiro-Wilk para os dois momentos (antes e depois da intervenção).

As variáveis qualitativas foram apresentadas através de suas frequências e porcentagens.

4.14.2 Análise Estatística Inferencial

Para todas as variáveis que apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste de Análise de Variância de Medidas Repetidas (Anova de medidas repetidas). Para as variáveis que não se verificou distribuição normal, recorreu-se ao testes não-paramétricos Anova de Friedman.

Foi considerada uma probabilidade de erro do tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram executadas com o software SPSS versão 21 (SPSS 21.0 for Windows).

5. Resultados

5.1 Casuística

5.1.1 Dados demográficos e caracterização da amostra

Os dados do estudo foram coletados no período de agosto de 2010 a julho de 2013. Neste período avaliamos 12 pacientes dos quais 9 foram selecionados para tratamento. Os 3 pacientes excluídos apresentavam fístulas menores de 3 mm impossibilitando a aplicação do dispositivo.

Dos 9 pacientes, 7 eram do sexo masculino (77,8%) e 2 do sexo feminino (22,8%), com idade entre 30 e 72 anos com média de $45 \pm 11,1$ anos conforme registrado na tabela 1:

Tabela 1- Tabela demográfica

Paciente	Idade	Sexo
1	45	M
2	43	M
3	42	M
4	55	M
5	58	F
6	45	M
7	72	M
8	38	F
9	30	M

5.1.2 Doença de base

Em relação à doença de base que motivou a ressecção pulmonar tivemos 6 casos de sequela de tuberculose, 2 casos de neoplasia pulmonar e 1 caso de pneumonia necrotizante em paciente imunossuprimida decorrente de transplante renal. (gráfico 1)

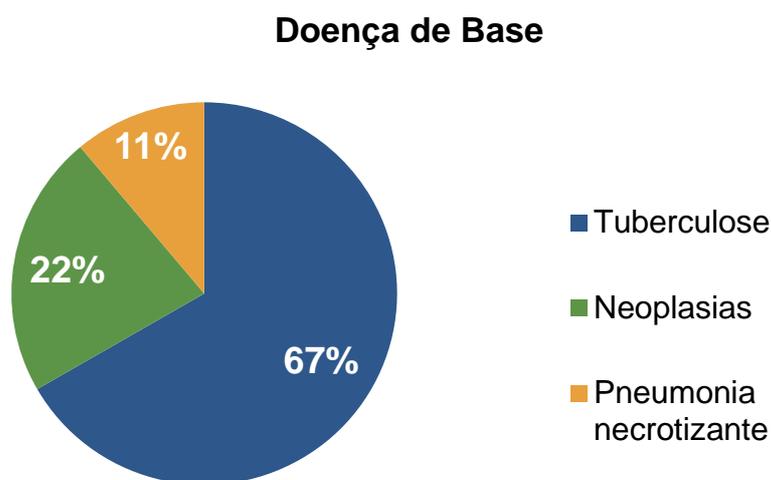


Gráfico 1- Doenças de base relacionadas ao aparecimento das fístulas

5.1.3 Caracterização das fístulas broncopleurais

As ressecções pulmonares foram predominantes à direita (66,6%) sendo 4 casos de pneumonectomia, 1 caso de lobectomia superior e 1 caso de lobectomia superior com necessidade de pneumonectomia de complementação.

Já as ressecções esquerdas (33,3%) foram representadas por 2 pneumonectomias e 1 lobectomia superior com necessidade de pneumonectomia de complementação (gráfico 2).

TOPOGRAFIA DA FÍSTULA

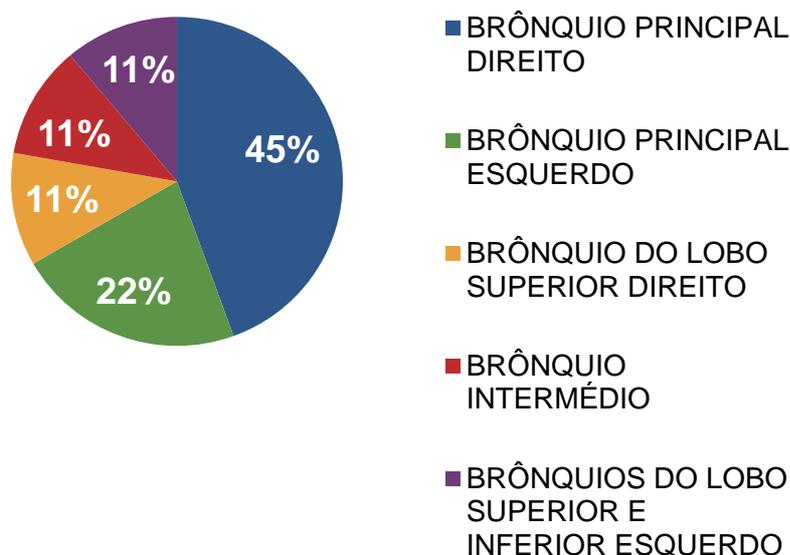


Gráfico 2– Topografia da fístula

Os dados obtidos coincidem com as descrições prévias da literatura que apontam maior incidência de fístula broncopleurais em homens, cirurgias realizadas à direita e predomínio nas pneumonectomias em relação às ressecções segmentares(2-4).

O diâmetro das fístulas variou entre 6 e 17 mm com média de $15 \pm 3,65$ mm. Todas apresentavam bordas bem definidas e livres de doença local ativa comprovado por biópsia endobrônquica do trajeto fistuloso que demonstrou tecido cicatricial em 4 casos (44,4%) e processo inflamatório crônico inespecífico sem granulomas ou células suspeitas para neoplasia em 5 casos (55,6%).

O tempo de permanência da fístula desde o diagnóstico até a colocação do dispositivo variou entre 0,25 e 17 anos com média de 5,93 anos (gráfico 3).

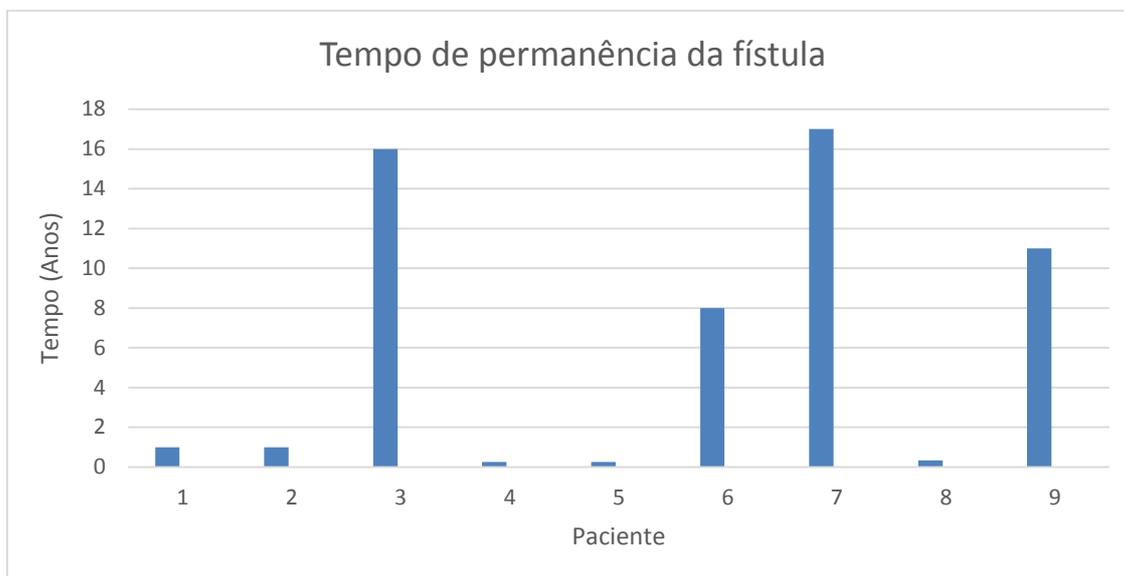


Gráfico 3 - Tempo de permanência com fístula desde o diagnóstico até a colocação do dispositivo.

Neste período apenas 2 pacientes não foram submetidos a tentativas prévias de fechamento, sendo incluídos precocemente no estudo (até noventa dias a partir do diagnóstico da fístula). O restante (77,7%) apresentaram uma média de $3 \pm 3,7$ tentativas de fechamento entre abordagens cirúrgicas e endoscópicas.

5.2 Dispositivos oclusores

5.2.1 Caracterização

O dispositivo utilizado foi o Occlutech Fígulla® ASD Occluder (Occlutech International AB; Helsingborg, Sweden). Em relação à medida do

colo do dispositivo, que foi utilizado como referência para a escolha do tamanho, o diâmetro variou entre 9 e 24 mm com média de $15 \pm 4,48$ mm.

5.2.2 Posicionamento dos dispositivos

Dois pacientes apresentaram deslocamento do dispositivo. Um apresentou deslocamento lateral parcial discreto no quarto mês, sendo reposicionado resultando em fechamento parcial da fístula e fratura de 4 fios do disco proximal sem risco de perfuração das estruturas subjacentes. O outro paciente apresentou deslocamento significativo com necessidade de reposicionamento completo do disco proximal no sexto mês. A acomodação do mesmo implicou da fratura de vários fios do disco proximal com conseqüente risco de lesão das estruturas subjacentes, motivando sua retirada, que foi feita na seqüência sem intercorrências. Dois pacientes faleceram no período entre dois e quatro meses implicando na diminuição do número de pacientes seguidos conforme demonstrado no gráfico 4.

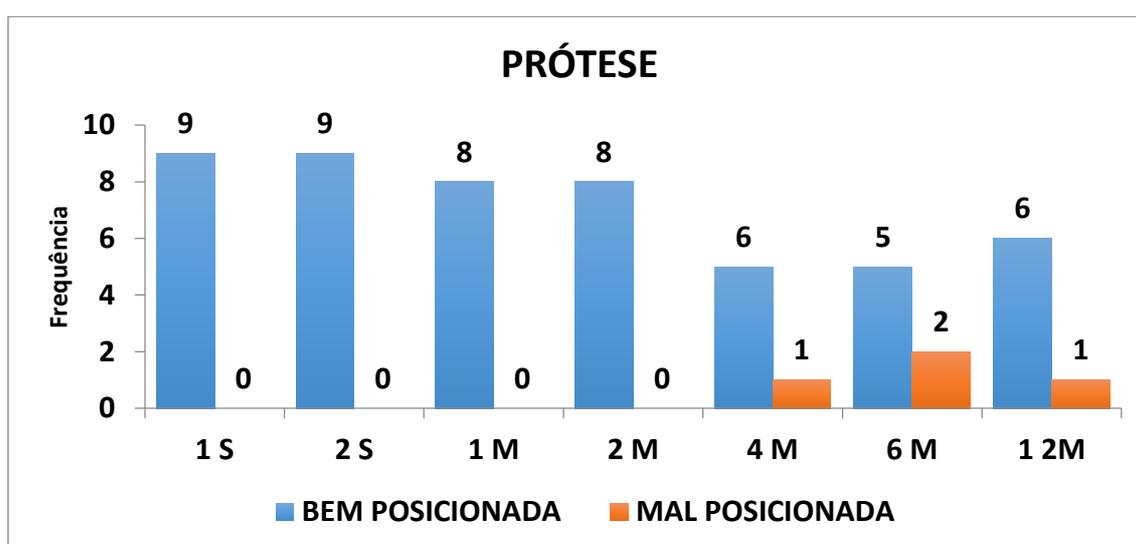


Gráfico 4- Posicionamento da prótese durante o acompanhamento de 12 meses.

5.2.3 Manutenção no local da fístula

Dos sete pacientes que chegaram ao final do estudo, 5 permaneceram com o dispositivo sendo 3 com fechamento completo e 2 com fechamento parcial, um apresentou deslocamento com necessidade de retirada por risco de perfuração e o último paciente teve os dispositivos retirados ao final de 1 ano por permanecer anérgico, sem formação de tecido cicatricial e conseqüentemente sem fixação adequada dos dispositivos.

5.3 Avaliação laboratorial para vigilância de eventos infecciosos

Conforme discutido na metodologia, utilizamos dois exames principais na monitorização de processos infecciosos.

5.3.1 Proteína C reativa

Apesar de encontrar-se alterada na avaliação inicial em virtude da presença da fístula, conforme demonstrado no gráfico 5, não tivemos um perfil de elevação ao longo do tempo que sugerisse complicações infecciosas. Notamos inclusive queda nos valores absolutos no decorrer do tempo, porém com diferenças que não apresentaram significância estatística ($p= 0,318$).

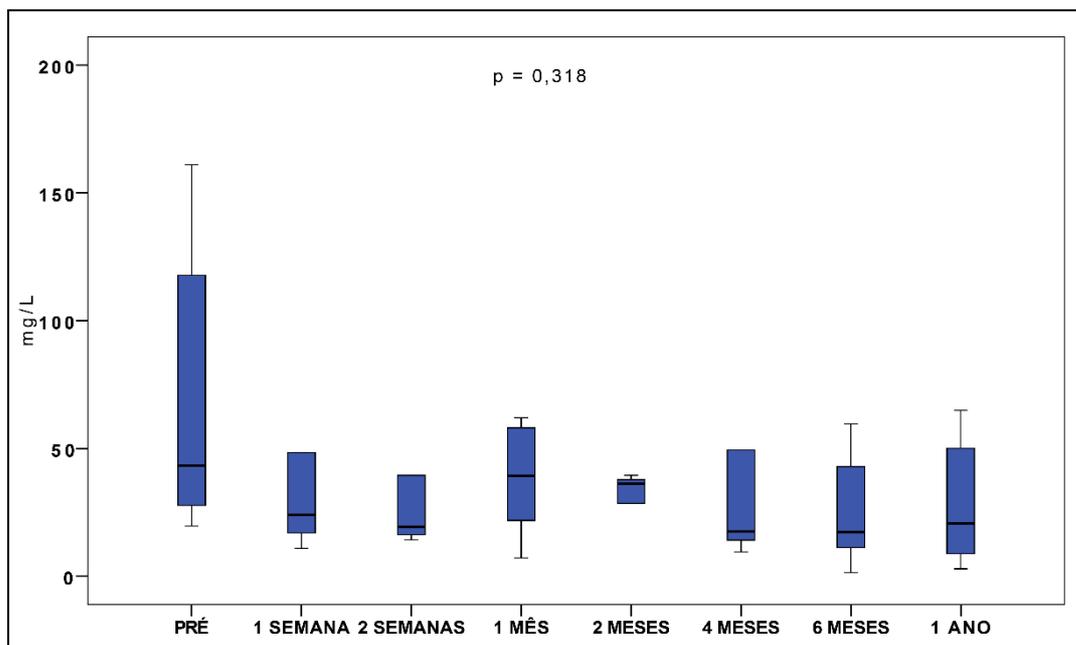


Gráfico 5- Evolução da proteína C reativa ao longo de 1 ano

5.3.2 Leucometria

A alteração mais precoce do hemograma relacionada à infecção é a alteração do número absoluto de leucócitos, seja através de leucocitose (acima de 12.000 leucócitos por mm^3) ou leucopenia (abaixo de 4.000 leucócitos por mm^3) conforme guideline da Surviving Sepsis Campaign 2013(43). Este parâmetro também não evidenciou alteração significativa no decorrer do tempo ($p=0,412$), que pudesse denotar o aparecimento de algum evento infeccioso. Conforme visualizado no gráfico 6 tivemos uma variação da mediana dentro dos limites da normalidade, mesmo quando comparadas ao valor inicial.

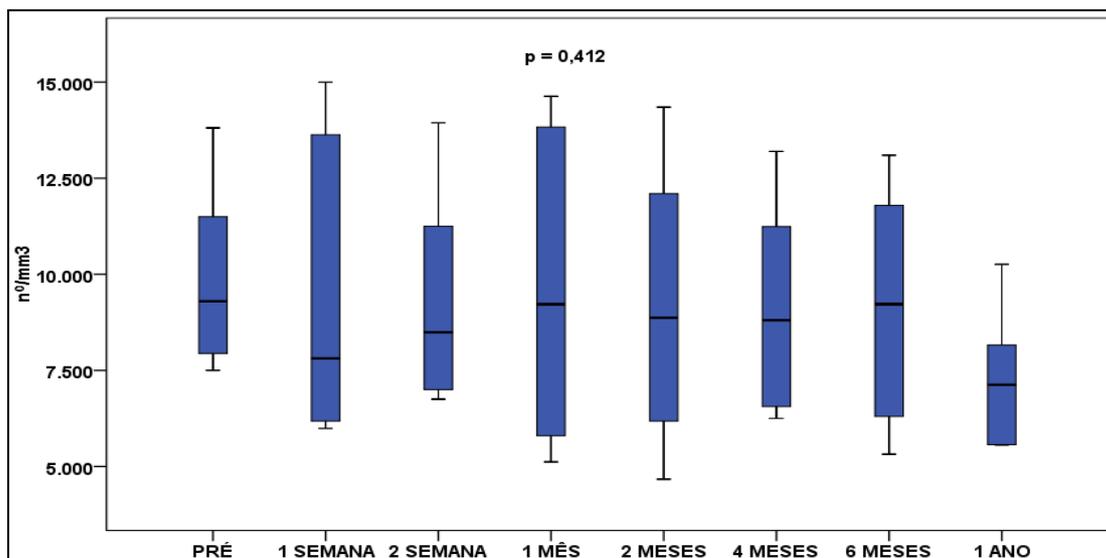


Gráfico 6- Evolução do número absoluto de leucócitos no decorrer do tempo

5.3.2.1 Porcentagem de neutrófilos

Outro indício de infecção é o aumento da porcentagem de neutrófilos que são a primeira linha de defesa do sistema hematopoiético frente à presença de um agente infeccioso. Consideramos como valor normal a porcentagem de neutrófilos entre 45 e 75% e notamos que a média ao longo do tempo permaneceu dentro destes limites ($p=0,327$) conforme ilustrado no gráfico 7.

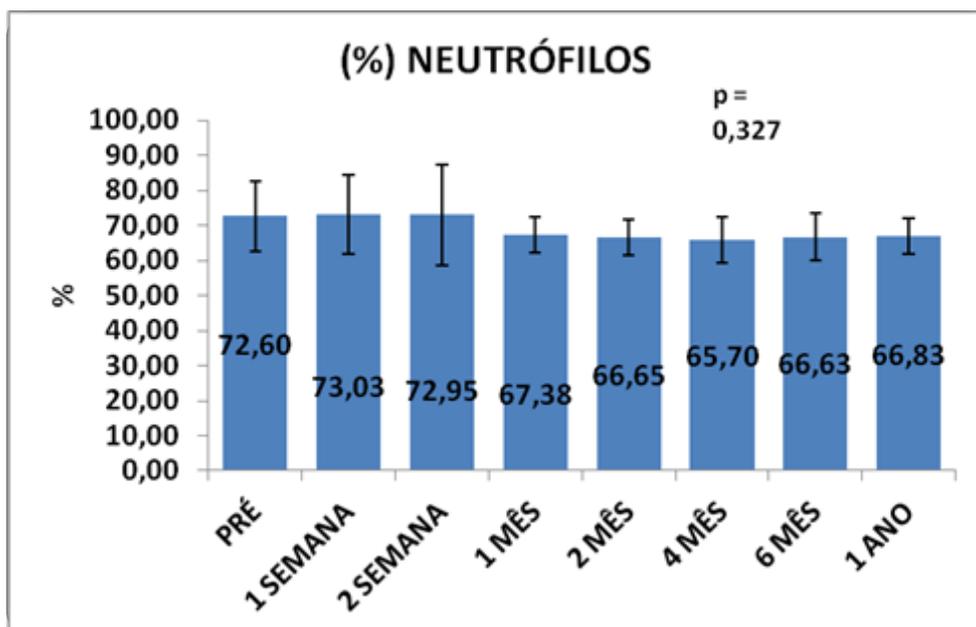


Gráfico 7- Média da contagem total de neutrófilos no decorrer do acompanhamento.

5.3.3 Cultura do lavado broncoalveolar

A cultura do lavado broncoalveolar, foi realizada pré intervenção e nos períodos 2 e 4 meses e revelou apenas a presença de um patógeno (*Pseudomonas aeruginosa*) atuando como agente colonizante no paciente dois, identificada em todas as amostras colhidas e sem mudança no perfil do antibiograma ou tradução clínica de infecção. As outras duas culturas positivas ocorridas no segundo mês foram interpretadas como contaminação com crescimento apenas de *Streptococcus viridans*, que não é tido como patógeno para o sistema respiratório. Estes achados estão demonstrados no gráfico 8.

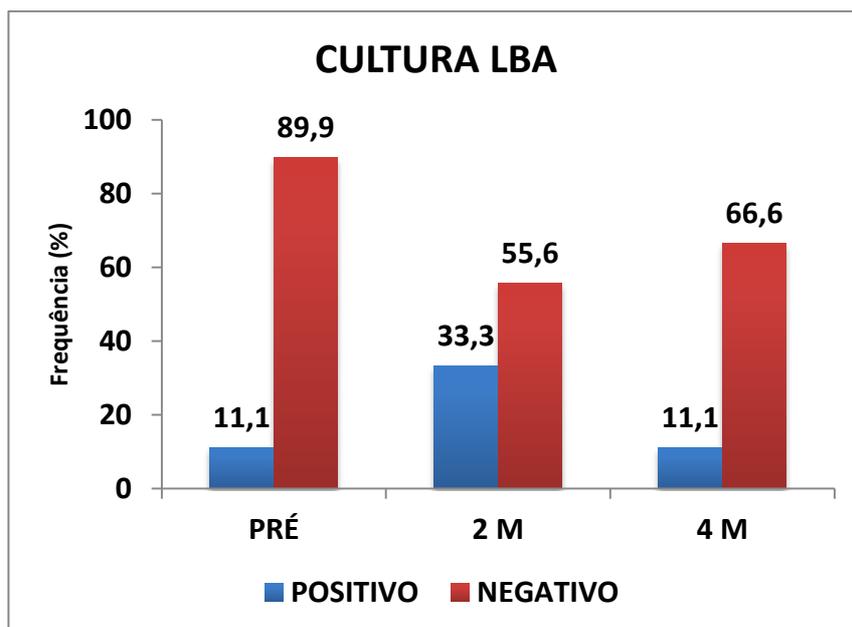


Gráfico 8- Resultado das culturas obtidas das amostras de lavado bronco alveolar (LBA). Dois pacientes faleceram entre o 2º e 4º mês de seguimento

5.3.4 Pesquisa direta de bactérias, bacilo álcool-ácido resistente e fungos

As amostras de lavado bronco alveolar foram submetidas à coloração de Gram, método de Ziehl-Neelsen e método de Grocott, para pesquisa de bactérias, bacilos álcool-ácido resistentes e fungos. Os resultados foram coincidentes com os achados da cultura do lavado bronco alveolar. O paciente dois apresentou um bacilo Gram negativo em todas as pesquisas feitas identificando uma *Pseudomonas aeruginosa*. Outras duas amostras detectaram cocos gram positivos nas amostras de controle de dois meses em dois pacientes. Estes cocos foram posteriormente identificados como *Streptococcus viridans*.

5.3.5 Biópsia da mucosa

No momento pré-procedimento a mucosa do trajeto fistuloso foi biopsiada. Nos momentos 2 e 4 meses foram realizadas biópsias do tecido periprotético.

Não houve identificação de nenhum agente infeccioso ou atipia celular nas amostras analisadas.

5.4 Avaliação do tratamento da fístula

Consideramos a variável binária (evolução favorável ou desfavorável) tendo como favorável o fechamento completo da fístula ou a redução significativa dos sintomas com a permanência do dispositivo oclusor até o final do período do estudo. Foi considerada evolução desfavorável os casos nos quais não foi possível manter o dispositivo pelo período de um ano sem obtenção de melhora clínica significativa. Houve cinco casos com evolução favorável e dois pacientes que apresentaram falha de acordo com os critérios previamente descritos (gráfico 9).

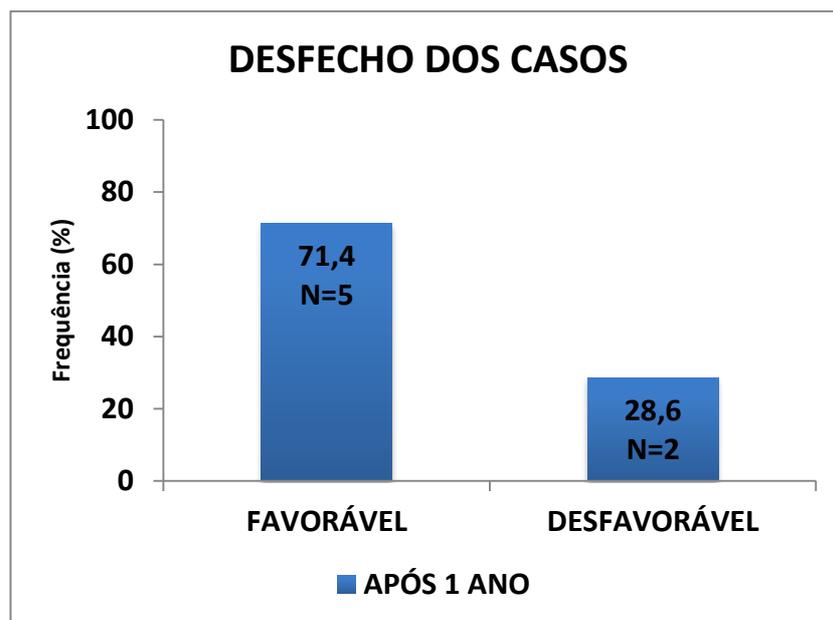


Gráfico 9- Desfechos favoráveis e não favoráveis obtidos após o período de acompanhamento de 1 ano.

5.5 Confirmação do fechamento

5.5.1 Cintilografia pulmonar

Todos os pacientes apresentaram cintilografia inicial positiva com escape do radiofármaco para a cavidade pleural, corroborando o diagnóstico de fístula broncopleural, obtido no primeiro exame de broncoscopia para avaliação dos pacientes no estudo.

Dos 7 pacientes que chegaram ao final do estudo, 3 apresentaram cintilografia de inalação-perfusão negativa para radiofármaco na cavidade pleural confirmando o fechamento completo da fístula. Dos 4 pacientes restantes cuja cintilografia resultou positiva, 2 apresentaram redução significativa do escape do radiofármaco para a cavidade pleural, mostrando-se oligossintomáticos com a permanência do dispositivo. Em relação aos outros

dois, um apresentou migração do dispositivo com necessidade de retirada e o outro foi submetido à retirada por não desenvolver quadro reacional na presença do dispositivo (gráfico 10).

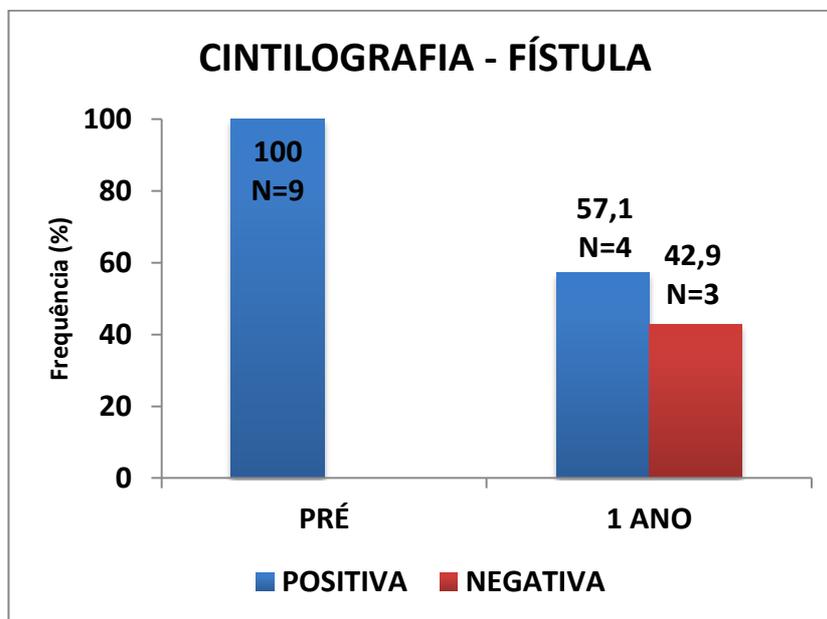


Gráfico 10 - Cintilografia pulmonar para detecção de fístula broncopleurálica – Comparação entre os resultados pré- intervenção e após 1 ano (dois óbitos não relacionados durante o estudo).

5.5.2 Teste do azul de metileno

Nos três pacientes que apresentaram fechamento completo não detectamos passagem do corante através do trajeto fistuloso. O contrário também foi verdadeiro com detecção do corante na cavidade pleural nos dois pacientes que necessitaram retirar o dispositivo. Os dois pacientes restantes não apresentaram extravasamento do corante mas apresentaram cintilografia pulmonar positiva para escape residual.

Em resumo, temos as principais características da fístulas e dispositivos com os referidos desfechos relacionados por paciente na tabela abaixo:

Tabela 2- Desfecho e Resultado final dos casos.

Paciente	Tamanho da fístula (mm)	Colo do Dispositivo (mm)	Desfecho	Resultado
1	12	15	Prótese bem posicionada com fechamento completo após 12 meses	sucesso
2	13 e 7	15 e 9	Duas fístulas tratadas no mesmo paciente, com retirada dos dispositivos por anergia. Correção cirúrgica posterior com sucesso	falha
3	17	21	Deslocamento lateral discreto, ruptura de 4 fios do disco proximal após reposicionamento, sem risco de perfuração. Tratamento conservador. Permanência do dispositivo por 1 ano com detecção de escape apenas pela cintilografia, paciente assintomático	sucesso
4	17	21	Ruptura dos fios aos 6 meses com risco de perfuração necessitando de retirada	Falha
5	10	15	Óbito não relacionado após 3 semanas por empiema pleural.	Óbito
6	11	21 (coto longo)	Prótese bem posicionada. Fechamento completo após 12 meses	Sucesso
7	13	15	Óbito não relacionado no 4º mês por hemorragia digestiva alta	Óbito
8	6	12	Prótese bem posicionada. Fechamento completo após 12 meses	Sucesso
9	16	24	Melhora clínica significativa. Fechamento incompleto. Em condições de tratamento cirúrgico	Sucesso

6. Discussão

O racional para o desenvolvimento deste trabalho decorre da alta morbimortalidade relacionada aos pacientes portadores de fístula broncopleural e da falta de opções terapêuticas para esta afecção.

Como a única opção terapêutica efetiva é a cirúrgica, mas que implica alto risco anestésico e cirúrgico, tornava-se necessário o desenvolvimento de uma alternativa menos invasiva. A terapia endoscópica apresentou-se como opção não só por ser menos invasiva, mas também por ter apresentado resultados favoráveis em series de casos de fistulas de menor diâmetro.

As técnicas broncoscópicas disponíveis até o momento podiam ser divididas em dois grupos:

- Deposição de material sobre o trajeto fistuloso: Nesta categoria estão incluídos os selantes, colas biológicas associadas ou não a stents, molas ou outro tipo de material. A dificuldade técnica neste grupo consiste em manter o material no local uma vez que o regime pressórico na via aérea é alto, como nos episódios de tosse, por exemplo. Há inclusive relato de óbito tardio por asfixia em virtude do desprendimento do material com consequente impactação na glote.
- Indução de processo inflamatório na parede brônquica como mecanismo de cicatrização: esta técnica consiste na injeção submucosa de substâncias esclerosantes ou a utilização de laser com o objetivo de causar reação inflamatória local com produção de tecido de granulação e posterior reparação. A dificuldade neste grupo consiste na modulação desta resposta, que pode inclusive induzir necrose local com aumento do diâmetro da

fístula. Alguns casos de sucesso foram descritos para fístulas pequenas de até 4mm, mas ainda sem consistência para se estabelecer como terapia definitiva.

Embora houvesse resultados broncoscópicos favoráveis em fistulas de menor diâmetro não havia nenhum relato de sucesso em deiscências completas de coto brônquico.

Frente a este cenário optamos pela utilização “off label” de um dispositivo originalmente desenvolvido para o tratamento percutâneo dos defeitos do septo cardíaco.

A oclusão do trajeto por um dispositivo de nitinol, maleável, com grande chance de permanecer no local em virtude do seu mecanismo de fixação, revestido internamente por uma malha de poliéster que limitaria o fluxo, fez com que desenvolvêssemos este estudo na tentativa de tratar, através da broncoscopia, as deiscências totais de coto.

Nas séries anteriormente publicadas nas quais se utilizaram oclusores de septo cardíaco para o fechamento endoscópico de fistulas broncopleurais, apenas três dos 15 casos não estavam relacionados a algum tipo de neoplasia: um caso de bolhas subpleurais extensas, um caso com bronquiectasia crônica, e num terceiro caso a ressecção que levou a fistula foi motivada por pneumonia necrotizante.

Devido à prevalência de doenças infecciosas em nosso meio, os pacientes da nossa serie de casos tinham como causa principal da cirurgia de ressecção sequelas relacionadas à tuberculose ou infecção fúngica (67%).

Além disso, pacientes com fístulas de etiologia infecciosa tinham sido pouco estudados. O primeiro relato de tratamento de fístula broncopleurálica com dispositivos de correção de septo atrial, em ressecções motivadas por sequelas de tuberculose, foi feita pelo nosso grupo em 2009 (41, 42).

O mecanismo principal de fixação do dispositivo é a força radial exercida pelo colo do mesmo contra a parede do coto brônquico. Por conta disso há que se avaliar as condições locais do coto brônquico que não pode estar friável e deve estar livre de doença ativa, para não comprometer a permanência do dispositivo e o processo de reparação. Esta condição foi assegurada através da avaliação endoscópica e do estudo anatomopatológico de biópsias broncoscópicas da parede do coto que revelaram apenas tecido cicatricial (44,4%) e processo inflamatório crônico inespecífico (55,6%).

A preocupação da relação anatômica da área da deiscência com a árvore brônquica remanescente residia no cuidado de não obstruir brônquios funcionantes quando da abertura do disco proximal. Neste aspecto a escolha criteriosa do tamanho do dispositivo foi de extrema importância.

Em relação à cavidade pleural a necessidade de saneamento da mesma através dos mecanismos de drenagem seja por dreno tubular ou toracostomia, contribuiu para minimizar a condição inflamatória local, inclusive na área de acomodação do disco distal, habitualmente próximo às estruturas vasculares mediastinais, sendo um motivo de permanente atenção.

A necessidade de acompanhamento no período de estudo através de consultas, coleta de exames e realização de broncoscopias nos permitiu uma avaliação estreita de diversas potenciais intercorrências que poderiam decorrer da permanência do dispositivo no local.

O oclisor, originalmente desenvolvido para uso intracardíaco em uma condição estéril, se torna um corpo estranho na via aérea exposto ao meio externo seja pela respiração seja pelo contato com a cavidade pleural drenada. Daí a necessidade de atenção redobrada para sinais e sintomas que pudessem sugerir algum grau de complicação infecciosa, principalmente em pacientes imunossuprimidos.

Em relação aos dados demográficos, tivemos predomínio do sexo masculino (77,8%) com média de idade de $45 \pm 11,1$ anos.

As ressecções que precederam as fístulas foram realizadas em maior número à direita com predomínio das pneumonectomias, e principalmente em pacientes do sexo masculino (77,8%) estando em consonância com os achados da literatura internacional.

O paciente número dois, diferentemente dos outros, apresentava duas fístulas: uma no coto do lobo superior esquerdo decorrente de lobectomia pulmonar, e outra decorrente da pneumonectomia de complementação durante a qual, por dificuldades técnicas, optou-se pelo retratamento do coto brônquico fistulizado e pela lobectomia inferior esquerda.

Dois pacientes apenas não haviam sido submetidos a tentativas prévias de fechamento endoscópico ou cirúrgico da fístula. Os demais haviam sido submetidos a múltiplas tentativas de fechamento endoscópico ou cirúrgico com média de $3 \pm 3,7$ tentativas, obviamente sem sucesso, o que demonstra a dificuldade de manuseio deste tipo de situação.

Esta dificuldade também pôde ser demonstrada pelo tempo de permanência da fístula que foi de $\pm 5,93$ (de 0,25 a 17) anos. Durante esse período, os pacientes de forma geral experimentaram grandes dificuldades no

que tange ao trabalho respiratório, limitação funcional, emagrecimento e dificuldade de fala além das implicações sociais envolvidas na manutenção da toracostomia.

Os relatos de ventilação mecânica de pacientes com fístula em geral descrevem um grande desafio em virtude da dificuldade no manuseio desses pacientes pelo alto grau de fuga aérea. Dessa forma, procuramos seguir o protocolo utilizado na instituição para realização de broncoscopia diagnóstica onde o paciente era sedado, com boa tolerabilidade ao procedimento, mantendo-se sonolento, porém responsivo a estímulos e principalmente mantendo a ventilação espontânea com suplementação de oxigênio 2 a 3L/min com o objetivo de manter oximetria de pulso acima de 94%.

Um dos desafios técnicos do projeto foi a realização da medida do diâmetro da fístula em virtude da inexistência de instrumental capaz de avaliar o diâmetro e a possível complacência do coto brônquico que iria acomodar o dispositivo oclutor. A tomografia computadorizada com reconstrução fornece apenas uma medida estática não levando em consideração a complacência local. Dessa forma a medida do diâmetro da fístula foi feita por meio de um cateter bloqueador brônquico, que reinsuflado fora do paciente estimava a medida do diâmetro. O diâmetro médio das fístulas tratadas em nossa série representa aproximadamente o dobro do diâmetro das fístulas até então tratadas por broncoscopia.

Por tratar-se de uso “off label” do dispositivo, uma preocupação foi com relação à possibilidade de deslocamento do oclutor, uma vez que sua biomecânica foi desenvolvida para uma estrutura diferente da qual estava sendo aplicada. Em dois casos ocorreu o deslocamento. O primeiro apresentou

um deslocamento parcial discreto no quarto mês com reposicionamento do dispositivo e fechamento parcial da fístula. Após a mobilização o disco proximal mostrou ruptura de quatro fios próximos à área de junção dos mesmos, com as pontas livres na luz, sem contato com nenhuma estrutura, motivando sua permanência. No segundo caso tivemos um deslocamento de todo o disco proximal no sexto mês com protrusão do dispositivo para a cavidade pleural e reaparecimento de escape aéreo significativo. O reposicionamento foi possível, porém com mais manipulação em relação ao caso anterior. Duas semanas após o reposicionamento detectamos fratura de vários fios do disco proximal. Como se tratava do maior dispositivo aplicado, além da fratura de um maior número de fios, havia risco de perfuração das estruturas adjacentes. Foi realizada a retirada do dispositivo através de broncoscopia rígida sem intercorrências, sendo este um dos casos relatados como falha.

Visando a detecção de possíveis eventos infecciosos, os pacientes tinham, em cada avaliação, a coleta de amostra sanguínea para a realização de hemograma completo e proteína C reativa.

Em relação à leucometria tivemos uma variação da mediana dentro dos limites da normalidade ($p=0,412$) conforme os critérios de leucocitose ou leucopenia instituídos pelo consenso da *Surviving Sepsis Campaign 2013*.

O mesmo comportamento foi detectado em relação à porcentagem de neutrófilos ($p=0,317$), não levando à suspeição de eventos infecciosos por estes parâmetros.

Os valores iniciais mensurados da proteína C reativa eram elevados, compatíveis com a presença da fístula e conseqüente inflamação da

cavidade pleural. Seria de se esperar que por tratar-se da persistência de um corpo estranho desencadeando um processo de uma reparação cicatricial este marcador permanecesse com valores elevados. Porém, no decorrer do seguimento detectamos diminuição, sugerindo que a inflamação decorrente da presença da fístula possa ser mais intensa que o processo inflamatório de reparação na presença de corpo estranho.

Em relação à vigilância microbiológica foram utilizadas a cultura quantitativa do lavado bronco alveolar e a biópsia do tecido peri-protético no segundo e quarto mês de acompanhamento.

Dos agentes isolados tivemos *Pseudomonas aeruginosa* funcionando como agente colonizante do paciente dois que já apresentava este microrganismo desde a primeira cultura do lavado bronco alveolar. As outras duas culturas positivas que ocorreram no segundo mês revelaram a presença de *Streptococcus viridans*, que foi considerado como agente contaminante das amostras pelo perfil de sensibilidade e por não haver tradução clínica ou laboratorial de infecção.

Ao final do período de seguimento os pacientes foram avaliados quanto ao fechamento através dos seguintes parâmetros: aspecto broncoscópico de cobertura cicatricial do dispositivo, teste com instilação de solução de azul de metileno, anamnese dirigida quanto à diminuição ou cessação dos sintomas e uma cintilografia de inalação para comparação com o exame realizado pré intervenção.

Foi considerado resultado favorável o fechamento completo do trajeto fistuloso, ou a melhora clínica significativa do paciente acompanhada da

permanência do dispositivo, com cobertura parcial por tecido de reparação, durante todo o período de seguimento.

Dos nove casos tratados cinco tiveram evolução favorável sendo três sendo três deles com fechamento completo e dois com fechamento parcial acompanhado de melhora clínica e funcional importantes.

Os dois casos de evolução desfavorável do tratamento estiveram relacionados à incapacidade de permanência do dispositivo.

O paciente dois, portador de duas fístulas, persistiu com escape aéreo significativo, limitação funcional importante e não desenvolveu tecido de granulação apesar dos dispositivos permanecerem bem locados no coto brônquico, sugerindo algum grau de anergia, o que levou a retirada dos dispositivos.

O deslocamento total do disco proximal do oclusor no paciente quatro, que era portador da fistula de maior diâmetro da série, pode estar relacionado à escolha inadequada do diâmetro do dispositivo oclusor.

Durante o período de seguimento ocorreram dois óbitos não relacionados à presença do dispositivo.

A paciente cinco, embora tivesse lavado bronco alveolar e biópsia do tecido periprotético sem evidencia de fungo ou outros agentes infecciosos, apresentou infecção fúngica da parede torácica no local da drenagem aberta, evoluindo tardiamente com empiema pleural e choque séptico refratário.

O paciente sete teve a ressecção pulmonar realizada em virtude de uma neoplasia pulmonar. Ele já havia sido tratado cirurgicamente de uma neoplasia de laringe e de um adenocarcinoma de próstata. Fazia uso de

antinflamatórios não hormonais, em quantidade, e seu óbito foi provocado por quadro de hemorragia digestiva alta.

7. Limitações do estudo

A principal limitação do estudo é o pequeno número de pacientes da série. Isso se explica em parte pela baixa prevalência dos casos de deiscência total crônica de coto brônquico, fazendo desta uma amostra de conveniência obtida durante o período do estudo.

Outro fator limitante foi a inexistência de instrumental que realizasse a medida objetiva do diâmetro da fistula considerando seus aspectos dinâmicos, o que certamente permitiria uma escolha mais precisa do diâmetro do dispositivo ocluser.

8. Conclusões

- O dispositivo para tratamento de defeitos do septo atrial cardíaco pode ser uma alternativa no tratamento endoscópico de fístulas totais de coto brônquico, funcionando como tratamento definitivo em alguns casos e servindo como suporte nos pacientes até que apresentem melhora das condições clínicas para uma possível intervenção cirúrgica definitiva com menor risco.
- A utilização do dispositivo ocluser não mostrou ser um fator desencadeante de eventos infecciosos ou de lesões de estruturas e vasos mediastinais adjacentes.

9. Anexos

Anexo 1- Parecer – CAPPesq



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

SIX 3350/09/101

Diretoria Clínica
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq.

PARECER

PROTOCOLO DE PESQUISA Nº: 1089/2009	Data de entrada: 13/10/2009 Data da sessão: 09.06.10
-------------------------------------	---

TÍTULO DA PESQUISA: Fechamento endoscópico de fistulas broncopleurais com a utilização de dispositivo para correção de defeitos septais cardíacos: ocluser Occlutech Figulla ASD Occluder N

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Miguel Lia Tede

PESQUISADOR (A) EXECUTANTE: Paulo Rogério Scordamaglio

DEPARTAMENTO: Comissão Científica do InCor

CONSIDERAÇÕES DO RELATOR APROVADAS PELO PLENÁRIO:

A CAPPesq tomou conhecimento do parecer CONEP de número 180/2010. Depois desse parecer o projeto foi discutido e re-analisado pela CAPPesq.

Foi decidido que o projeto deve prosseguir e ser desenvolvido, com duas recomendações: **a)** modificar no termo de consentimento livre e esclarecido, a categoria risco mínimo para a categoria risco médio; **b)** informar a CAPPesq um resumo clínico de cada paciente que venha a receber a intervenção, para acompanhamento do projeto por esta Comissão.

CONCLUSÃO: Aprovado

ENVIAR À CONEP	SIM (x) INFORME A ÁREA TEMÁTICA: Novos procedimentos	NÃO ()
----------------	--	---------

PROF. DR. EDUARDO MASSAO
Presidente
CAPPesq-HCFMUSP

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

17/06/10

Carine

3350/09/101



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 07.07.10, **APROVOU o(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) referente ao Protocolo de Pesquisa nº **1089/09**, intitulado: **"FECHAMENTO ENDOSCÓPICO DE FÍSTULAS BRONCOPLEURAIAS COM A UTILIZAÇÃO DE DISPOSITIVO PARA CORREÇÃO DE DEFEITOS SEPTAIS CARDÍACOS: OCLUSOR OCCLUTECH FIGULLA ASD OCCLUDER N"**, apresentado pela Departamento de **COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR**.

- **Novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido alterado conforme recomendação alterando o risco de "mínimo" para "médio"**.

Foi tomado ciência ainda que o pesquisador terá que comunicar a esta Comissão cada paciente que vier a ser submetido à intervenção.

Pesquisador (a) Responsável: **DR. MIGUEL LIA TEDDE**

CAPPesq, 07 de julho de 2010

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice-Presidente da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

13/07/10
C. Leone

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovidio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6482 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Anexo 2 - Termo de consentimento

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:.....CIDADE

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA(grau de parentesco, tutor, curador, etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....)

DADOS SOBRE O TRATAMENTO

a. TRATAMENTO PROPOSTO "Fechamento endoscópico de fistula de coto brônquico utilizando a prótese Occlutech - Figula

MEDICOS : Drs. Paulo Rogério Scordamaglio, Miguel Tedde, Helio Minamoto e Carlos Augusto Pedra

CARGO/FUNÇÃO: Médicos Assistentes do Serviço de Endoscopia Respiratória e da Disciplina de Cirurgia Torácica HC FMUSP, e Serviço de Hemodinâmica da Fundação Adib Jatene– Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nºs 91002, 36657, 30.696, 57773.

Justificativa e os objetivos do tratamento:

O senhor (a), ou o paciente sob sua responsabilidade foi indicado pelo seu médico para ser submetido a uma broncoscopia para tentativa de fechamento de fistula broncopleurale decorrente de uma operação realizada no seu pulmão. A fistula é decorrente dessa cirurgia, e trata-se de uma perfuração no coto brônquico, que permite a comunicação dos brônquios com a cavidade pleural implicando na infecção do local. A broncoscopia é uma endoscopia da traquéia e dos brônquios, que formam o caminho que o ar percorre para entrar e sair dos pulmões. Esse tipo de exame é realizado sob sedação e anestesia local, permitindo realizar a medida do tamanho da fistula, além de possibilitar a tentativa de fechamento da mesma.

O nosso objetivo é utilizar um método que já foi realizado antes, mas que é novo em nosso país. Isso porque os métodos existentes de fechamento de fistula por endoscopia, não tem bom resultado, fazendo com que, muitas vezes, seja necessária nova cirurgia para tentativa de fechamento. Com o propósito de evitar uma nova cirurgia, os médicos tentam antes fazer o fechamento da fistula através de métodos broncoscópicos. O método que vamos realizar em você nunca foi feito antes no Brasil, mas já foi feito em Israel, com bom resultado. Nós vamos utilizar um instrumento que é conhecido e muito utilizado para ocluir defeitos na parede do coração, e nos esperamos que ele tenha o mesmo efeito na fistula de coto brônquico. Assim, esperamos que os resultados obtidos sejam muito superiores, quando comparados com os resultados dos outros métodos endoscópicos. Dessa forma, esperamos que esse novo método possa ajudar você, como já ajudou outros pacientes em outro lugar do mundo.

Procedimentos que serão utilizados e propósitos incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Para fazer o exame de broncoscopia que lhe foi indicado, o Sr (a) receberá sedação e anestesia local. Para isso, é feita uma punção na veia, e o sedativo (remédio para relaxar e dormir) é injetado na borrachinha do soro. Depois, é feita a anestesia local com um “spray” de xilocaína na boca e gel de xilocaína pelo nariz. Só após essa sedação e anestesia local, é que o exame é iniciado. O aparelho trata-se de um tubo fino com uma minicâmera e uma luz na ponta, é passado pela boca ou pela narina, para dentro da traquéia. Aí será possível examinar a traquéia e os brônquios, e avaliar a fistula do coto brônquico. Em seguida iremos introduzir o cateter que conduz o bloqueador ao lado do broncoscopia, e uma vez sobre a fistula, iremos abrir o oclutor.

Desconfortos e riscos esperados:

O desconforto mais comum durante a realização de uma broncoscopia costuma ser a tosse que pode ocorrer durante a realização do exame, e que costuma passar logo após o final do procedimento. O uso deste novo método não vai modificar o desconforto que você vai sentir com a broncoscopia que você iria, de qualquer forma, ter que fazer se fosse submetido a um outro método de

fechamento endoscópico de fistula. O risco do procedimento é um eventual sangramento ou perda da prótese, que pode implicar na realização de cirurgia (a qual já estaria indicada no caso de insucesso das tentativas de fechamento por broncoscopia). Por isso o procedimento será realizado no centro cirúrgico, com toda a estrutura necessária para uma eventual cirurgia.

Benefícios que poderão ser obtidos:

Como no outro trabalho que já foi realizado em Israel o benefício que esperamos obter é o fechamento da sua fistula por este método endoscópico, tentado evitar que você tenha que ser operado para fechar a fistula.

Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Não há tratamento alternativo que seja vantajoso. As outras maneiras de se realizar um fechamento endoscópico de fistula broncopleural já foram realizadas sem sucesso, o que já indicaria nova cirurgia. Dessa forma, o método que estamos propondo é menos invasivo que uma cirurgia e parece ter uma grande chance de obter o fechamento da fistula. Você pode não concordar em ser submetido a essa tentativa de fechamento endoscópico da fistula sem modificar o tratamento que vai receber.

Garantias

Em qualquer etapa do tratamento você terá acesso aos profissionais responsáveis pelo trabalho para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os médicos principais são os Drs. Paulo Rogério Scordamaglio, Miguel Tedde e HelioMinamoto que podem ser encontrados no Prédio dos Ambulatórios, Serviço de Broncoscopia, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 6º andar – bloco 3 – Cerqueira César – São Paulo, SP. Telefone(s): 3069-7144. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do tratamento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Direitos

Direitos de confidencialidade: As informações obtidas serão analisadas, não sendo divulgada a identificação do paciente.

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais do tratamento ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores ou de novas técnicas que venham a surgir.

8. Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do tratamento, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

9. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelo tratamento proposto, o participante tem direito a tratamento médico na Instituição.

10. Compromisso dos médicos de utilizar os dados e o material coletado somente para este trabalho.

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o método de fechamento endoscópico de fistula broncopleural com a prótese OCCLUTECH-FIGULA, e autorizo a utilização dos resultados e demais dados obtidos com o meu caso para publicações com fins científicos, desde que não haja divulgação explícita dos meus dados pessoais.

Eu discuti com os drs. Paulo Rogério Scordamaglio, Miguel Lia Tedde, HelioMinamoto e Carlos Pedra sobre a minha decisão de ser submetido a este tratamento. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do método, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste tratamento e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste tratamento.

Assinatura do responsável pelo tratamento Data ____ / ____ / ____

10. Referências Bibliográficas

1. Keller FS, Rosch J, Barker AF, Dotter CT. Percutaneous interventional catheter therapy for lesions of the chest and lungs. *Chest*. 1982;81(4):407-12.
2. Hollaus PH, Lax F, Janakiev D, Lucciarini P, Katz E, Kreuzer A, et al. Endoscopic treatment of postoperative bronchopleural fistula: experience with 45 cases. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;66(3):923-7.
3. Cerfolio RJ. The incidence, etiology, and prevention of postresectional bronchopleural fistula. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;13(1):3-7.
4. Taghavi S, Marta GM, Lang G, Seebacher G, Winkler G, Schmid K, et al. Bronchial stump coverage with a pedicled pericardial flap: an effective method for prevention of postpneumonectomy bronchopleural fistula. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;79(1):284-8.
5. Kramer MR, Peled N, Shitrit D, Atar E, Saute M, Shlomi D, et al. Use of Amplatzer device for endobronchial closure of bronchopleural fistulas. *Chest*. 2008;133(6):1481-4.
6. Martin WR, Siefkin AD, Allen R. Closure of a bronchopleural fistula with bronchoscopic instillation of tetracycline. *Chest*. 1991;99(4):1040-2.
7. Gursoy S, Yapucu MU, Ucvet A, Yazgan S, Basok O, Ermete S. Fibrin glue administration to support bronchial stump line. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2008;16(6):450-3.
8. Pacheco CR, Gongora E, Rivero O, Green L. Conservative treatment of bronchopleural fistula after pulmonary resection. *The Journal of thoracic surgery*. 1957;34(2):196-205.

9. Puskas JD, Mathisen DJ, Grillo HC, Wain JC, Wright CD, Moncure AC. Treatment strategies for bronchopleural fistula. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;109(5):989-95; discussion 95-6.
10. Menard JW, Prejean CA, Tucker WY. Endoscopic closure of bronchopleural fistulas using a tissue adhesive. *American journal of surgery*. 1988;155(3):415-6.
11. McManigle JE, Fletcher GL, Tenholder MF. Bronchoscopy in the management of bronchopleural fistula. *Chest*. 1990;97(5):1235-8.
12. Mora G, de Pablo A, Garcia-Gallo CL, Laporta R, Ussetti P, Gamez P, et al. [Is endoscopic treatment of bronchopleural fistula useful?]. *Archivos de bronconeumologia*. 2006;42(8):394-8.
13. Eng J, Sabanathan S. Tissue adhesive in bronchial closure. *The Annals of thoracic surgery*. 1989;48(5):683-5.
14. Salmon CJ, Ponn RB, Westcott JL. Endobronchial vascular occlusion coils for control of a large parenchymal bronchopleural fistula. *Chest*. 1990;98(1):233-4.
15. Wood RE, Lacey SR, Azizkhan RG. Endoscopic management of large, postresection bronchopleural fistulae with methacrylate adhesive (Super Glue). *Journal of pediatric surgery*. 1992;27(2):201-2.
16. Sprung J, Krasna MJ, Yun A, Thomas P, Bourke DL. Treatment of a bronchopleural fistula with a Fogarty catheter and oxidized regenerated cellulose (surgicel). *Chest*. 1994;105(6):1879-81.
17. Wang KP, Schaeffer L, Heitmiller R, Baker R. NdYAG laser closure of a bronchopleural fistula. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS*

- [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Università di Napoli, Secondo ateneo. 1993;48(4):301-3.
18. Kiriya M, Fujii Y, Yamakawa Y, Fukai I, Yano M, Kaji M, et al. Endobronchial neodymium:yttrium-aluminum garnet laser for noninvasive closure of small proximal bronchopleural fistula after lung resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;73(3):945-8; discussion 8-9.
 19. West D, Togo A, Kirk AJ. Are bronchoscopic approaches to post-pneumonectomy bronchopleural fistula an effective alternative to repeat thoracotomy? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2007;6(4):547-50.
 20. Takaoka K, Inoue S, Ohira S. Central bronchopleural fistulas closed by bronchoscopic injection of absolute ethanol. *Chest*. 2002;122(1):374-8.
 21. Andreotti C, D'Andrilli A, Ibrahim M, Poggi C, Maurizi G, Vecchione A, et al. Submucosal injection of the silver-human albumin complex for the treatment of bronchopleural fistula. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;37(1):40-3.
 22. Boudaya MS, Smadhi H, Zribi H, Mohamed J, Ammar J, Mestiri T, et al. Conservative management of postoperative bronchopleural fistulas. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;146(3):575-9.
 23. Lan RS, Lee CH, Tsai YH, Wang WJ, Chang CH. Fiberoptic bronchial blockade in a small bronchopleural fistula. *Chest*. 1987;92(5):944-6.
 24. Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2012;98(23):1693-700.

25. Eloesser L. Of an operation for tuberculous empyema. *The Annals of thoracic surgery*. 1969;8(4):355-7.
26. Arel F. [Muscle grafts in the treatment of bronchopleural fistulas]. *Memoires Academie de chirurgie*. 1950;76(14-15):457-9.
27. Reboratogno F. [Rifamycin S.V. In the Treatment of Empyema Due to Bronchopleural Fistula in Pulmonary Tuberculosis]. *Neumologia y cirugia de torax*. 1964;25:195-203.
28. Colp CR, Cook WA. Successful treatment of pleural aspergillosis and bronchopleural fistula. *Chest*. 1975;68(1):96-8.
29. Ikeda S, Yanai N, Ishikawa S. Flexible bronchofiberscope. *The Keio journal of medicine*. 1968;17(1):1-16.
30. Downs JB, Chapman RL, Jr. Treatment of bronchopleural fistula during continuous positive pressure ventilation. *Chest*. 1976;69(3):363-6.
31. Torre M, Chiesa G, Ravini M, Vercelloni M, Belloni PA. Endoscopic gluing of bronchopleural fistula. *The Annals of thoracic surgery*. 1987;43(3):295-7.
32. Ikushima Y, Watanabe T, Funai T, Saotome K. [Endoscopic closure of the postoperative bronchopleural fistula]. [*Zasshi*] [*Journal*] *Nihon Kyobu Geka Gakkai*. 1988;36(11):2521-4.
33. Regel G, Sturm JA, Neumann C, Schueler S, Tscherne H. Occlusion of bronchopleural fistula after lung injury--a new treatment by bronchoscopy. *The Journal of trauma*. 1989;29(2):223-6.

34. Gulkarov I, Paul S, Altorki NK, Lee PC. Use of Amplatzer device for endobronchial closure of bronchopleural fistulas. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2009;9(5):901-2.
35. Ramsay MA. Measuring level of sedation in the intensive care unit. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;284(4):441-2.
36. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2013;50(1):23-36.
37. Daniels R. Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivist's perspective). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66 Suppl 2:ii11-23.
38. Seeley EJ, Matthay MA, Wolters PJ. Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2012;303(5):L355-63.
39. Riedel S, Carroll KC. Laboratory detection of sepsis: biomarkers and molecular approaches. *Clinics in laboratory medicine*. 2013;33(3):413-37.
40. Raja S, Rice TW, Neumann DR, Saha GB, Khandekar S, MacIntyre WJ, et al. Scintigraphic detection of post-pneumonectomy bronchopleural fistulae. *European journal of nuclear medicine*. 1999;26(3):215-9.
41. Scordamaglio PR, Tedde ML, Minamoto H, Pedra CA, Jatene FB. Endoscopic treatment of tracheobronchial tree fistulas using atrial septal defect occluders: preliminary results. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2009;35(11):1156-60.

42. Tedde ML, Scordamaglio PR, Minamoto H, Figueiredo VR, Pedra CC, Jatene FB. Endobronchial closure of total bronchopleural fistula with Occlutech Figulla ASD N device. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88(3):e25-6.

43. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*. 2013;39(2):165-228.