

CIRURGIA TORÁCICA *Uma Nova Era*

Artigos

CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA

The New Era of Thoracic Surgery
Cirurgia Torácica Robótica: Panorama no Brasil e no Mundo
Segmentectomia Robótica
Vats Pulmonary Metastasectomy
Timectomia Minimamente Invasiva
Reparo Minimamente Invasivo do Pectus Excavatum
Costectomy por Video

NOVAS TECNOLOGIAS

Radioterapia Estereotáxica
Ablação Percutânea de Metástases Pulmonares
Ecmo no Paciente Adulto

TEMAS ESPECIAIS

Cirurgia das Lesões Obstrutivas da Traqueia
Cirurgia da Tuberculose
*Oligofractionated Hemithoracic Radiation Followed By Radical Surgery –
A New Treatment Paradigm For Malignant Pleural Mesothelioma*

Sumário Content

Prefácio _____ 5

Carlos H Boasquevisque

Nota Editorial _____ 6

Michelle Cailleaux

Artigos Articles

CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA **The New Era of Thoracic Surgery** _____ 7

Joel Dunning

Cirurgia Toracica Robótica: Panorama no Brasil e no Mundo _____ 11

Anderson Nassar

Segmentectomia Robótica _____ 15

Rui Haddad

Vats Pulmonary Metastasectomy _____ 20

Marcelo Cypel

Timectomia Minimamente Invasiva _____ 23

Eduardo Haruo Saito

Reparo Minimamente Invasivo do *Pectus Excavatum* _____ 32

Miguel Tedde

Costectomia por Video _____ 41

Lais Mendes Rocha

NOVAS TECNOLOGIAS **Radioterapia Estereotáxica** _____ 45

Andre Gouveia

Ablação Percutânea de Metástases Pulmonares _____ 53

Raphael Levigard

Ecmo no Paciente Adulto _____ 62

Mauricio Saueressig

TEMAS ESPECIAIS **Cirurgia das Lesões Obstrutivas da Traqueia** _____ 69

L.F. Judice

Cirurgia da Tuberculose _____ 82

Giovanni Marsico

Oligofractionated Hemithoracic Radiation Followed By Radical Surgery – A New Treatment Paradigm For Malignant Pleural Mesothelioma _____ 102

Marc De Perrot

Instruções para autores Instructions for authors _____ 107

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas. Visa contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia e na fisiologia, no Brasil e no Mundo por meio da distribuição periódica de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ – BIÊNIO 2019/2021

Presidente:

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

Vice-Presidente:

Mônica Flores Rick

Vice-Pres. Capital e Baixada Fluminense:

Alexandre Ciminelli Malizi

Vice-Pres. Niterói e Região dos Lagos:

André Santiago Brum Marques

Vice-Pres. Região Serrana:

Izabel Cristina de Souza Drummond

Vice-Pres. Região Norte:

Luiz Guilherme Ferreira da Silva Costa

Vice-Pres. Região Sul:

Júlio Cezar Dias Ferenzini da Silveira

Secretário Geral:

Ricardo Luiz de Menezes Duarte

Secretário Adjunto:

Eucir Rabello

Secretário de Assuntos Científicos:

João Pedro Steinhauser Motta

Secretário de Divulgação:

Patrícia Andrade Meireles

Tesoureiro:

Leonardo Palermo Bruno

Presidente do Conselho Deliberativo:

Rogério Lopes Rufino Alves

Conselho Fiscal:

Ana Paula Gomes dos Santos

Arnaldo José Noronha Filho

Antônio Monteiro da Silva Chibante

Departamentos:**Cirurgia Torácica:** Carlos Henrique Boasquevisque**Defesa Profissional de Honorários Médicos:**

Audry Cristina de Fátima Teixeira Machado

Fisioterapia Respiratória: Fernando Guimarães**Pneumologia Pediátrica:** Ana Alice Amaral

Ibiapina Parente

Enfermagem: Janaína Leung**Edição:** Michelle Cailleaux Cezar Ferreira**Comissões:****Asma Brônquica:** Fábio Aguiar**Câncer de Pulmão:** Clarissa Seródio da Rocha Baldotto**Doenças Intersticial Pulmonar:** Cláudia Henrique da Costa**Hipertensão Arterial Pulmonar:** Márcia de Sousa Murta**Pneumologia Ocupacional:** Patrícia Canto Ribeiro**Residência Médica:** Nádja Polissen Graça**Fisiopatologia Pulmonar:** Maria Izabel Veiga dos Santos**Imagem:** Domenico Capone**Infecção:** Mônica de Cássia Firmida**Distúrbios Relativo ao Sono:** Fernando Azevedo Pacheco**Tabagismo:** Gunther Kissmann**Terapia Intensiva e Ventilação Mecânica:** Paula

Werneck Steimback

Tuberculose: Jorge Eduardo Pio**DPOC:** Alexandre Pinto Cardoso**Telemedicina:** Sônia Catarina de Abreu Figueiredo**SOPTERJ**

Largo do Machado, 21 – 9º andar – sala 914

Catete, Rio de Janeiro - 22221-020

Tel./Fax: (21) 3852-3677

Email: sopterj@sopterj.com.brSite: www.sopterj.com.br**Diagramação e arte:**

Caíque Nunes

caiquenunes@gmail.com

EXPEDIENTE

Editora Chefe

Michelle Cailleaux

Editor

João Pedro Steinhauer Motta
Secretário de Assuntos Científicos

Editor Convidado

Carlos Henrique Ribeiro Boasquevisque

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD

Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD

University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD, MSc

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Carlos Alberto de Barros Franco - MD

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD

Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Denise Duprat Neves - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Domenico Capone - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD

Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Bethlem - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD

Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD

Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Jorge Luiz da Rocha - MD

Hospital Estadual Santa Maria - RJ

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD

Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD

Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD

Universidade Federal do Pará - PA

Luis Paulo Loivos - MD, MS

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Marcus Barreto Conde - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP

Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS

Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD

Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD

Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD

National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD

Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer - MD, FACP, FCCP

United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatauassú Nunes - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD

Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD

Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman - MD

Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCPPath

Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD

Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

Thais Mauad - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

| |
|-----------------|
| Prefácio |
|-----------------|

Carlos Henrique R Boasquevisque

CIRURGIA TORÁCICA: UMA NOVA ERA

The New Era of Thoracic Surgery

A cirurgia torácica minimamente invasiva seja por VATS ou robótica, sem dúvidas é a grande revolução da especialidade que se iniciou nos anos 90 e se consolidou nos anos 2000. A primeira lobectomia por vídeo foi realizada em 1992 e desde então os avanços foram extraordinários, consolidando-se no Rio de Janeiro a partir de 2010.

O Dr Joel Dunning do *James Cook University Hospital em Middlesbrough* na Inglaterra, abre esta publicação com seu artigo *The New Era of Thoracic Surgery* e empresta seu título à nossa revista. Neste artigo, Dr Dunning discorre sobre as diversas plataformas robóticas em desenvolvimento. Esperamos com isso, maior competitividade e uma queda nos custos da cirurgia robótica, bem como novas oportunidades de treinamento para os nossos cirurgiões, treinamento este de difícil e restrito acesso atualmente, além do alto custo. Vislumbra-se também com as novas plataformas, um uso mais amplo da técnica em nosso país. Novos instrumentos para a cirurgia torácica vídeoassistida também têm sido desenvolvidos, com uma melhora ergonômica excelente na execução dos procedimentos torácicos por vídeo.

A cirurgia torácica minimamente invasiva é o grande foco desta edição. Convidamos então para este projeto, cirurgiões torácicos de experiência reconhecida nas diferentes técnicas aqui abordadas. Um panorama da cirurgia robótica no Brasil e no mundo, a segmentectomia pulmonar robótica para o câncer de pulmão com até 2cm de diâmetro, a metastasectomia pulmonar por VATS, a timectomia para miastenia gravis, por vídeo e robótica e a cirurgia minimamente invasiva para o pectus excavatum são temas abordados neste número.

A cirurgia é uma forma de tratamento. Cabe então ao cirurgião conhecer a doença e as outras opções de tratamento, para que se escolha a que melhor se adequa ao paciente específico. Portanto, discutimos aqui 2 técnicas que podem ser usadas isoladamente ou em conjunto com a cirurgia, na abordagem dos pacientes com câncer de pulmão primário ou secundário. São estas, a ablação percutânea e a radioterapia estereotáxica.

Prof Luiz Felipe Júdice, um dos cirurgiões com maior experiência na cirurgia traqueal no Brasil, nos brinda com uma excelente e didática revisão sobre o manejo cirúrgico das lesões obstrutivas da traqueia.

Prof Marc dePerrot da Universidade de Toronto, um dos maiores especialistas em mesotelioma no mundo, escreve um artigo de atualização sobre o tratamento dessa difícil doença, mostrando os avanços obtidos nessa área com uso de técnicas de radioterapia mais recentes como a IMRT (*Image Modulated Radiotherapy*) pré operatória associada com cirurgia e quimioterapia.

Sendo o Brasil um país de grandes contrastes, onde a tuberculose pulmonar é um importante problema de saúde pública, o Dr Giovanni Marsico nos atualiza sobre o papel da cirurgia no tratamento da tuberculose.

A assistência respiratória extracorpórea por membranas vem sendo cada vez mais utilizada em nossas UTIs e o Prof Maurício Sauersserig da Universidade Federal do Rio Grande do Sul nos traz conceitos básicos desta tecnologia.

Por fim, agradeço a todos os colegas que aceitaram o convite para participar deste projeto e ao Prof Rogério Rufino e Prof Fernanda Melo pelo estímulo constante e trabalho incessante a frente da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro.

Aproveitem a leitura.

Carlos Henrique R Boasquevisque

Nota Editorial

Michelle Cailleaux

A Pneumologia e a Cirurgia Torácica atuam em parceria na assistência dos pacientes com doenças respiratórias.

Esse alinhamento entre as especialidades é fundamental desde o início do cuidado, pois em muitos casos o diagnóstico e tratamento podem ser estabelecidos em um mesmo procedimento cirúrgico com melhora na qualidade de vida do paciente.

Assim, essa edição da Pulmão RJ é dedicada a todos os especialistas, pneumologistas e cirurgiões de tórax, que buscam conhecimento e atualização sobre as diversas técnicas para abordagem das principais doenças de vias respiratórias e de caixa torácica, com especial foco na abordagem minimamente invasiva.

Agradeço a todos os autores pelo excelente trabalho e em especial o Professor Carlos Henrique Boasquevisque, pela dedicação e envolvimento nesta edição da revista.

Michelle Cailleaux

Artigo*Joel Dunning***Cirurgia Torácica: Uma Nova Era**
The New Era of Thoracic Surgery**Resumo**

A cirurgia torácica minimamente invasiva foi criada em 1992, mas ao longo da década de 1990 e no início do milênio a adoção foi lenta e dificultada por grampeamento, visão e falta de instrumentos especializados. Mas, no Reino Unido, a utilização da lobectomia VATS passou de 9% para 50% apenas nos últimos 5 anos, à medida que nossa instrumentação, orientação e especialização decolaram. Ao longo dos próximos 5 anos, acredito que este número para VATS se tornará estático e então se reverterá conforme os números robóticos aumentam exponencialmente de menos de 5% agora para cerca de 50% em 2023. Mas mesmo o que chamamos de 'robótica' hoje não será a robótica dos próximos 5 anos, quando pelo menos 8 novos sistemas robóticos entrarem no mercado nos próximos 3 anos. Finalmente, gostaria de alertá-los para não assumirem que a robótica pura é o único futuro. Veremos uma fusão de VATS e Robótica com o advento dos instrumentos VATS de pulso. Portanto, o futuro da cirurgia minimamente invasiva é emocionante e está se movendo muito rapidamente. O futuro da cirurgia torácica certamente mudará rapidamente, por isso devemos seguir em frente.

Descritores: cirurgia torácica videoassistida, cirurgia torácica robótica, cirurgia torácica minimamente invasiva, plataformas robóticas, sistemas robóticos.

Abstract

Minimally invasive thoracic surgery was created in 1992 but throughout the 1990s and the early millennium adoption was slow, and hampered by inadequate stapling, vision and the lack of any specialised instruments. But in the UK utilisation of VATS lobectomy has gone from 9% to 50% in only the last 5 years, as our instrumentation, mentoring, and specialisation has taken off. Over the next 5 years I believe that this figure for VATS will actually become static and then reverse as the robotic figures increase exponentially from less than 5% now to around 50% by 2023. But even what we call 'robotics' today will not be the robotics of 5 year's time, as at least 8 new robotic systems come onto the market over the next 3 years. But finally I would like to caution you against assuming that pure robotics is the only future. We will see a melding of VATS and Robotics with the advent of wristed VATS instruments. So the future of minimally invasive surgery is exciting and very fast moving. The future of thoracic surgery will certainly change quickly so we must move with it.

Keywords: VATS, robotic thoracic surgery, minimally invasive thoracic surgery, robotic platforms, robotic systems.

Recently, I had the privilege of meeting Prof Joel Cooper, the greatest living thoracic surgeon. He told me how he finally performed the first successful lung transplant in 1983. It was the 45th attempt in the world! He then told me about the first successful double lung transplant and the first successful transplant in cystic fibrosis and in emphysema. He then told me about all his developments in Emphysema surgery and even how as a resident he created the low pressure endotracheal tube that we all use routinely today. It was so apparent that it must have been a tremendously exciting time to be involved in open thoracic surgery in the 1980's.

I believe that every discipline has its golden era of innovation. For Lung transplantation and in fact also for cardiac surgery this was certainly in the 1980s and 1990s. For interventional cardiology it began in the new millennium and continues with the rapid advancement of TAVI and soon TMVR.

I strongly believe that for minimally invasive thoracic surgery we are at the very midst of our golden era. This golden era really reached a peak with Diego Gonzalez Rivas who shook the specialty. Not with Uniportal surgery but by the speed and enthusiasm with which he managed to change the face of our specialty. Having only invented uniportal surgery in 2011 it is the predominant version of minimally invasive thoracic surgery across Asia and in many parts of the world. He showed us that change does not have to be slow and does not have to wait for 3 year multicentre trials. Combined with passion and YouTube, he showed that we can share ideas and develop new concepts very rapidly with the new era of multimedia sharing of cases, videos and sparks of genius!

Minimally invasive thoracic surgery was created in 1992 but throughout the 1990s and the early millennium adoption was slow, and hampered by inadequate stapling, vision and the lack of any specialised instruments. But in the UK utilisation of VATS lobectomy has gone from 9% to 50% in only the last 5 years, as our instrumentation, mentoring, and specialisation has taken off. Over the next 5 years I believe that this figure for VATS will actually become static and then reverse as the robotic figures increase exponentially from less than 5% now to around 50% by 2023. But even what we call 'robotics' today will not be the robotics of 5 year's time, as at least 8 new robotic systems come onto the market over the next 3 years. They will miniaturise, they will crash in price, they will bring us back to the patient's bedside, or they will overlay imaging, or they will provide safety warnings or enhanced pre-operative planning or the ability to rehearse the operation in advance. They will certainly transform training and bring us into line with the flight simulator model of the airline industry and remove the need for us to train on patients, and instead train on simulators.

But don't think that the patient profiles will stay the same while we develop our instrumentation and tech-

niques, as they will not. Lung cancer screening will transform the type of patients that we see to predominantly very early lung cancers. Navigational Bronchoscopy will mean that someone (hopefully a surgeon) will go in bronchoscopically, take a biopsy and then ablate or freeze that nodule, and then sample all their N1 and N2 nodes at the same sitting. Then we will just follow the patient up, armed with their full list of available targeted therapies should they relapse. Advanced Surgery will be reserved only for patients with areas of resistant mutations after multiple rounds of targeted therapy. (These operations will be highly complex as they will have dense adhesions as immunotherapy causes an intense inflammatory reaction around tumours!).

So over the next 15 years we must all be very much ready for constant seismic change in our specialty and be prepared to move with the times, adopt new technology fast, learn navigational bronchoscopy, and understand the multiple targeted therapies, and learn new ways to operate on advanced cases. We will not be able to stay complacent or happy with our current 3 port VATS technique with open instruments, therefore every surgeon needs to be watching for each latest development as it happens.

Thus I hope this has set the scene for you to understand why it is so important to know what is on the horizon at the moment. Thus I will share some of the latest developments that I have seen and encourage you to get on YouTube or start to ask about them and plan to evaluate some of the new technologies as they come out.

Firstly I will address the new robotic systems. There are 8 new platforms to look out for. The big companies are investing very heavily in high quality robotic systems to rival Intuitive in the future.

The Medtronic Robotic System is currently called 'Hugo' and is a neat plug and play design with independent arms on modules that can be wheeled to the patient and a surgeon console that can also be moved fairly freely. The major advantage that the Medtronic system will have over the competition is outstanding compatibility with its range of Covidien staplers and their energy devices and the excellent network of support already available provided by Medtronic.

The second giant is the Ethicon-Google pair up in the form of a company called VERB surgical (www.verb-surgical.com). This is I think the most ambitious project of all of the start-up companies. With the energy of Google, and actually being developed in Google's original office buildings, there are visionary features being developed like intelligent machine learning, google hangouts, multiplatform sharing of videos in active development. The system itself is rumoured to have the arms coming out from under table and the company itself is describing it as being 'always there are always on' and being a whole new way

of performing integrated surgery, bringing in scan data and perioperative data into one unified system. Sounds impossible? Well, Google have done it with Google everything from Google Earth, to Google Hangouts, to Google Translate, Google Classroom etc so I am sure they can do it with everything in a hospital! Together with total compatibility with everything that Ethicon have to offer, this will be an incredible platform of the future. Genius like this takes time, but you should probably start saving now as this will be a Ferrari not a Ford Focus!

Transenterics have a currently working robotic platform that is in clinical use called the Senhance surgical system. www.transenterix.com. They feature 5mm instruments, each arm on a separate moveable gantry, haptic feedback and a camera controlled by your own head movement. However, they promote themselves as a cost sensitive solution and therefore have made some compromises in the system including many of the instruments not being wristed. In addition, the controllers look like laparoscopic instrument handles and thus many describe the system as a remote laparoscopic instrument holder, but with quite a large price. As a result, they are still loss making and their website reports the sale of only 4 systems in the 2nd quarter of 2018 at \$1million each and they are losing an adjusted net loss of \$11 million per quarter as a company at the moment.

AvateraMedical (www.avatera.eu) are a German company who are developing a 4 arm robot from a single cart in a similar fashion to Intuitive with a closed surgeon console again similar to Intuitive. Not much is known about this system, other than it is very similar to the Intuitive system! And not to be outdone, there is another system called REVO-1 manufactured in South Korea that was launched for clinical use in march 2018. www.revo-surgical.com. This takes the similarity of its system to the Intuitive system to a new dimension! It is a 4 arm, single cart system, with a very similar closed surgeon console and the main differentiation is just price. It couldn't look more like an Intuitive Xi if it tried!!

Medicaroid are a Japanese company (www.medicaroid.com/) whose main interesting factor is that they have paired up with Kawasaki, the giant robotic manufacturer of car assembly plants. There are rumours online that it may have the arms in the table but I don't know much about this system and currently there is little known about developments of this system or release timings do I don't think we will see anything til after 2021.

But I have left the most exciting systems to the end of this list. Cambridge Medical Robotics have a working system called Versius and are ready to install this into 6 UK hospitals in the next 6-12 months. www.cmrsurgical.com. My own hospital hopes to be one of these 6. This was designed in reverse to usual systems as they asked the question as to what they thought the UK system could

sustain financially for a robotic system and they came up with the answer that it could not sustain any upfront cost and the per case costs had to be the same as current reusable laparoscopic instruments. Thus they embarked on designing a system that did this. 200 Cambridge Graduate Engineers have now designed an immaculate system with 5mm robotic arms, each standing on their own small portable modules to be wheeled up to the patient. It uses any standard endoscopic ports and has a surgeon's console with hand controls far more like an Xbox than a cardiac surgeons Castro needle holders. It is very small and portable to any operating room, but the price structure is the real game changer with no up-front costs and instruments that time in hours of use, not number of cases.

But the final king of the future in thoracic surgery will surely be the Intuitive Da Vinci SP surgical System. This finally has FDA approval for urology and is the holy grail for thoracic surgery. With 3 robotic arms and an amazing snake camera all through a single 2.5cm port that spread apart on entering the chest, finally uniportal robotics is here, which will not only make uniportal robotics far more simple for all users but will open up the reality of subxiphoid-only uniportal robotic surgery, which must surely be the least invasive approach in Thoracics possible. Currently subxiphoid uniportal is performed in a very tiny minority of cases due to its extreme technical difficulty, it will now be possible to do this for virtually every thoracic case... as long as you have around \$3-4million to spare!

But finally I would like to caution you against assuming that pure robotics is the only future. We will see a melding of VATS and Robotics with the advent of wristed VATS instruments. I have had the pleasure of using the flexdex surgical instrument (www.flexdex.com) for lobectomy, thymectomy and diaphragm plication. Currently version 1 is only a needle holder, but version 2 will have Maryland graspers with bipolar energy, Cadiere style graspers, hooks, scissors and maybe even suture-cut needle holders. And at only a few hundred dollars each, this brings wristed instrumentation to all VATS Surgeons. They are FDA approved and CE marked.

And this is not the only company working on Wristed Instrumentation. A company called livsmed (www.livsmed.com) from South Korea have been demonstrating a suite of fully wristed instruments that can be used in both hands that seem to be very similar to robotic marylands, graspers and needle holders. They tell me that they already have a full suite of instruments and have performed cases clinically in South Korea although they are not FDA approved or CE marked.

Thus one alternative glimpse of the future is to be having two wristed instruments in your hands and a robotic camera holder such as autolap or freehandsurgical (www.mst-sys.com or www.freehandsurgeon.com) with

a 3D Camera. With this set up you have every element of a robotic system (Wristed instrumentation, control of the camera, 3D vision) and none of the disadvantages (assistant required to perform the stapling, surgeon away from the patient's bedside) and because you do not need an assistant, this set up will actually cheaper than the VATS surgery offered today, and safer than current robotics!

So the future of minimally invasive surgery is exciting and very fast moving. The future of thoracic surgery will certainly change quickly so we must move with it. I have mentioned some of the novel robotic and wristed VATS instruments that will be available very soon but if I had one piece of advice for all surgeons, it would be to be looking at navigational bronchoscopic systems. The current available system is called Superdimension www.superdimension.com from Medtronic, but new entrants to the market are already coming including the \$700million company called Auris (www.aurishealth.com) who have developed a 'robotic' bronchoscope purely because they see the future of biopsy and ablate. I have also seen a 3mm filament for a bronchoscope with 100x magnification allowing on-table real-time microscopy in the lungs to identify tumour tissue as opposed to inflammation or normal alveoli. These developments are just around the corner. All these systems require general anaesthesia and we must learn the lessons of the cardiac surgeons who were slow to enter the catheter labs and who lost the leadership in TAVI and revascularisation. We must enter the world of bronchoscopy and embrace this more minor procedure with as much enthusiasm as subxiphoid uniportal robotic surgery!

Artigo



Cirurgia Torácica Robótica: Panorama no Brasil e no Mundo Robotic Thoracic Surgery: Brazil and World Overview

*Anderson Nassar,
Marcio Lucas,
Gustavo Gattas,
Julio Salustiano Pereira,
Guilherme Dal Agnol,
Rodrigo Guimarães*

Resumo

A tecnologia robótica foi inicialmente aplicada à cirurgia torácica no início dos anos 2000 sendo a primeira lobectomia para ressecção de uma lesão tumoral relatada em 2002. Como todas as técnicas modernas, a cirurgia robótica se deparou, em seu início, com questionamentos e resistência de mais diversa natureza que, paulatinamente, vêm sendo contornada à medida em que aumentam as casuísticas e surgem novos trabalhos científicos que estudam o tema. Os custos ainda são maiores que os da cirurgia videoassistida, porém as vantagens oferecidas pela técnica robótica como visão 3-D, instrumentos *endowrist*, linfadenectomia mais completa entre outras tem contribuído para uma adoção mais ampla da técnica no Brasil e no mundo.

Descritores: cirurgia torácica robótica, custo-efetividade, *endowrist instruments*

Abstract

Robotic technology was initially applied to thoracic surgery in the early 2000s, and the first lobectomy for resection of a tumor lesion reported in 2002. Like all modern techniques, robotic surgery was faced, in its beginnings, with questioning and extreme resistance. that has been gradually circumvented as the overall experience increases and new scientific works that study the subject appear. The costs are still higher than those of video-assisted surgery, but the advantages offered by the robotic technique such as 3-D vision, endowrist instruments, more complete lymphadenectomy, among others, have contributed to a broader adoption of the technique in Brazil and worldwide.

Keywords: robotic thoracic surgery, cost-effectiveness.

A tecnologia robótica foi inicialmente aplicada à cirurgia torácica no início dos anos 2000 sendo a primeira lobectomia para ressecção de uma lesão tumoral relatada em 2002.

Desde seu início, a tecnologia foi aprimorada contando com equipamentos ainda mais modernos e sua utilização vem sendo disseminada pelo mundo.

Para que tenhamos uma ideia da proporção com que a adesão ao método acontece, dados da AATS (*American Association of Thoracic Surgeons*) mostravam, em 2014, 8 residentes treinados em cirurgia torácica robótica nos Estados Unidos. Em 2015 esta mesma associação registrou 20 residentes treinados na técnica.

Dados da AHRQ HCUPnet Database mostram que, se em 2009 a técnica representava 1% das ressecções nos Estados Unidos, em 2013 a cirurgia torácica robótica já representava 11% das ressecções sendo que os 10% que aderiram à técnica utilizavam previamente a toracotomia em suas ressecções e não tiveram, nesta transição, experiência com VATS.

Como todas as técnicas modernas, a cirurgia robótica se deparou, em seu início, com questionamentos e resistência da mais diversa natureza que, paulatinamente, vêm sendo contornada à medida em que aumentam as casuísticas e surgem novos trabalhos científicos que estudam o tema. Abordaremos brevemente em nossa dissertação alguns dos estudos mais reconhecidos.

As indicações da técnica robótica são basicamente as mesmas que as da técnica videoassistida e suas limitações similares.

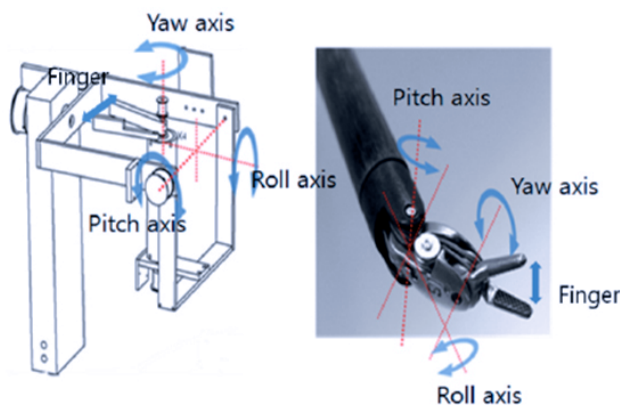
Diferencial RVATS / VATS

Movimentos Endowrist (vídeo1)

Por contar com tecnologia 3D, e com braços articulados do tipo "endowrist", a técnica robótica permite uma visualização bastante melhor do campo operatório e uma manipulação com amplitude articular infinitamente superiores as oferecidas pelas demais técnicas.

Além da amplitude dos movimentos conferida pelos "endowrists" que exercem uma rotação ao longo de 7 diferentes eixos, há ainda a vantagem da filtração de tremores proporcionada pelo equipamento o que aumenta sobremaneira a segurança do procedimento.

A cirurgia robótica facilita o acesso a regiões da cavidade torácica consideradas difíceis quando utilizamos as demais técnicas em virtude de restrições advindas da angulação de instrumental, do limite de comprimento do equipamento e do estresse imposto aos arcos costais e estruturas neurovasculares a eles adjacentes.

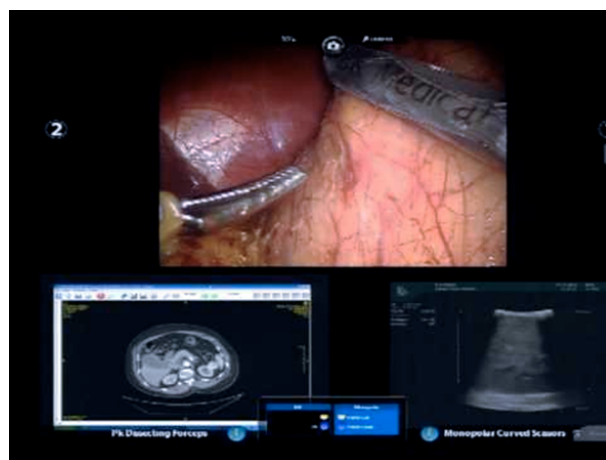


Aspectos Oncológicos - Linfadenectomia Mais Abrangente (vídeo 2)

A combinação de todas essas características, por exemplo, disseções de vasos e linfadenectomias mediastinais sensivelmente mais precisas e eficazes, como foi mostrado por Cerfolio, Park, Veronesi et col. em seu trabalho "The long-term survival of robotic lobectomy for non-small cell lung cancer: A multi-institutional study" (*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Feb;155(2):778-786), no qual foi concluído que a técnica robótica promoveu um *upstaging* de 31% para o estágio IIIA além de um aumento na taxa de sobrevida em 5 anos para este mesmo estágio IIIA da ordem de 38% (62% contra 24% - IALSC 7th edition). No vídeo 2, podemos comprovar a minúcia e precisão com que podemos fazer a linfadenectomia mediastinal pela técnica robótica.

Efeito Tile Pro (vídeo 3)

O console robótico permite a utilização concomitante e a superposição de imagens possibilitando assim, uma ressecção mais precisa, especialmente quando restam dúvidas quanto às margens de ressecção e à própria ressecabilidade de lesões em proximidade de estruturas vasculares por exemplo.



Efeito Firefly (vídeo 4)

Acompanhando as discussões bastante atuais sobre ressecções sublobares para tratamento de lesões semi-sólidas ou para pacientes sem reserva pulmonar que permitam

uma ressecção maior, o efeito *Firefly* consiste na injeção do contraste venoso verde de indocianina (*Indocyanine Green* – ICGreen) após a ligadura do ramo arterial correspondente àquele segmento. Desta forma identificamos corretamente os limites do segmento a ser ressecado, conferindo maior precisão ao procedimento sem ressecar parênquima pulmonar aquém ou além do que o desejado e o permitido.

Técnica e Treinamento

Há, atualmente, diversas modalidades de cirurgia robótica utilizando-se 3 ou 4 braços do equipamento e cada uma delas é adotada de acordo com a prática do cirurgião.

Os fatores relevantes na adoção da técnica robótica são, dentre outros, a disponibilidade do equipamento e de treinamento adequado, a curva de aprendizado e, como não se pode deixar de mencionar, o custo.

O treinamento atualmente é oferecido, para a cirurgia torácica, nos centros de treinamento da *Intuitive Surgical Inc.* em Sunnyvale, Houston ou em Atlanta. A certificação, atualmente, vem sendo realizada também no Brasil, com custos menores que os realizados anos atrás. Os custos de treinamento algo elevados e o acesso limitado devem ser levados em conta quando da decisão pela adoção da técnica.

Após a certificação o cirurgião deverá ser supervisionado por um colega já mais experiente (Proctor) por ao menos 20 casos segundo preconiza os maiores trabalhos até a data publicados.

Em trabalho publicado em Janeiro de 2016 no *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Yamashita mostra claramente que é consenso entre os cirurgiões detentores das maiores experiências em cirurgia torácica robótica que a curva de aprendizado da técnica é menor do que aquela da cirurgia videoassistida e vários deles citam números como 20 (Melfi et al e Gharagozloo) e 17 (Lee et al) procedimentos. Há ainda aqueles como Veronesi et al que acreditam que a curva de aprendizado seja menor do que 20 casos para o cirurgião já treinado em VATS.

Em nossa experiência, no Rio de Janeiro, achamos que a curva de aprendizado pode, sim, ser menor do que a necessária para a VATS, porém há questões de adaptação visual, tátil e de familiarização com o equipamento que podem nela exercer impacto.

COMPARAÇÃO MULTIPARAMÉTRICA ENTRE MÉTODOS

Cerfolio, R. e colaboradores no *Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery* em

2014 conclui que houve uma significativa redução da mortalidade em 30 dias e da necessidade de hemotransfusão nos pacientes operados pela técnica robótica quando comparados com aqueles operados por VATS ou por toracotomia. Este estudo mostra uma limitação frequente nos estudos comparativos entre RVATS e VATs que é a diferença significativa de casuística (n). Esse é um viés que deverá ser corrigido ao longo dos próximos anos uma vez que a técnica alcance maior penetração.

Neste mesmo estudo, foi demonstrado que nos pacientes operados pela técnica robótica houve um menor tempo de permanência hospitalar e uma menor ocorrência de escape aéreo pós-operatório quando comparado com as demais técnicas.

O estudo mostra ainda que o custo da técnica robótica (RVATS) é superior apenas no primeiro dia de internação uma vez que nesta ocasião se usa o console. Nos demais dias os custos se mostram iguais ou inferiores aos da técnica por VATS provavelmente por uma menor utilização de analgésicos, um tempo de internação menor e menor uso de hemoderivados.

Tabela 1. A Tabela abaixo nos permite um melhor panorama do trabalho de Cerfolio et col.

| | Braços Estudados (n) | | |
|------------------------|----------------------|--------------|----------------|
| | Toracotomia(4,612) | VATS(5,913) | Robótica (181) |
| Comparador | STS Database | | 2 centros |
| Internação (dias) | 7.3 (<.0001) * | 5.3 (<.0001) | 3.2 |
| Drenagem (dias) | 4.8 (<.0001) | 3.7 (.0005) | 2.9 |
| Mortalidade 30dias | 2.0 (<.0001) | 0.9 (<.0001) | 0 |
| Hemotransf. Pós-op % | 7.8 (<.0001) | 3.7 (.0019) | 0 |
| Fuga Aérea > 5 dias % | 10.7 (.0419) | 8.9 (NS) ** | 6.1 |
| Hemotransf. Intra-op % | 4.8 (<.0001) | 1.3 (NS)** | 0 |

* Todos os p values são versus a técnica robótica

** Not statistically significant

No que concerne ao custo dos procedimentos existe ainda questionamento em relação ao impacto final do custo do equipamento para a instituição que tende a ser amortizado gradativamente com o tempo. Conforme mostrado por Park e Raja Flores (*Memorial Sloan –Kettering Cancer Center*) no *Thoracic Surgery Clinics* em 2008, o custo de uma lobectomia robótica, considerando-se toda a internação é maior do que a técnica videoassistida em uma diferença que oscila entre 3-4 mil dólares e menor do que as cirurgias realizadas por toracotomia por uma diferença similar.

A análise detalhada deste trabalho nos mostra que a diferença no custo da técnica robótica deveu-se ao primeiro dia de internação, uma vez que é nesta data que são imputados os custos referentes ao equipamento.

Tabela 2

Table 1 Cost comparison RVATS vs. VATS: our numbers

| Cost comparison | Total cost USD | S | Average costs |
|-----------------|----------------|---|-----------------|
| RVATS | | | 7,642.94 |
| Patient 1 | 7,301.84 | 3 | |
| Patient 2 | 8,476.33 | 3 | |
| Patient 3 | 7,598.78 | 3 | |
| Patient 4 | 7,194.83 | 3 | |
| VATS | | | 6,322.15 |
| Patient 1 | 6,858.23 | 5 | |
| Patient 2 | 5,786.06 | 3 | |

RVATS 1,320.79 USD more expensive than VATS. RVATS, robotic-assisted thoracic surgery; VATS, video-assisted thoracic surgery; LOS, length of stay.

Brief Report on Thoracic Surgery

Robotic thoracic surgery: cost analysis

Anderson Nassar, Marcio O. Lucas, Julio Pereira, Guilherme DalAgnol, Gustavo Gattas

Thoracic Surgeons Video Thorax Surgical Group, Rio de Janeiro, Brazil
 Correspondence to: Anderson Nassar. Thoracic Surgeons Video Thorax Surgical Group, Rio de Janeiro, Brazil. Email: andersonnassarct@gmail.com; Dr. Marcio O. Lucas. Thoracic Surgeons Video Thorax Surgical Group, Rio de Janeiro, Brazil. Email: molucas1@gmail.com.

Em artigo publicado por nosso grupo em 2018, no JOVS (*Journal of Visualized Surgery*) fizemos o primeiro trabalho de comparação de custos entre VATS e RVATS em cirurgia torácica publicado no Brasil. Em nossa estatística, a lobectomia por técnica robótica-RVATS é ainda mais cara do que a realizada por técnica VATS, porém, com uma diferença em dólares menor do que a encontrada na literatura mundial- USD 1,320 vs. USD 3,442 como demonstrado por Park & Flores no trabalho supracitado.

NO BRASIL

Em nosso país a técnica ganha adeptos de maneira bastante acelerada. A SBCT – Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica criou, com o propósito de regulamentar e coordenar a implementação do métodos na especialidade, uma Comissão de Cirurgia Robótica que visa organizar eventos, facilitar acesso e supervisionar eventuais cursos de certificação que possam surgir no Brasil, garantindo assim, a segurança e o apoio a novos adeptos da RVATS.

O número de robôs cresceu aceleradamente. Somente no ano de 2018 experimentamos um crescimento de uma ordem maior do que 100% no numero de consoles, e o cenário de hoje se apresenta como no quadro abaixo:

Como conclusão, gostaríamos de deixar a mensagem de que a cirurgia torácica robótica já é mais um método largamente disponível em outros países e chega agora ao Brasil.

Não se pretende que seja a resolução de todos os casos, pois ainda é um método a que poucos cirurgiões e pacientes terão acesso, devido ao investimento a ser feito pela instituição no equipamento e no treinamento de uma equipe multidisciplinar de profissionais e devido às restrições impostas pelas operadoras de saúde e pela atual conjuntura econômica.

Com todos estes “senões”, é um método que se provou seguro, custo-efetivo e factível devendo, portanto, ser olhado com muita atenção e interesse por toda a comunidade de Cirurgia Torácica do Brasil.

Tabela 3

| Estado | Número de Consoles |
|-----------------------|--------------------|
| São Paulo | 35 |
| Rio de Janeiro | 15 |
| Minas Gerais | 5 |
| Pernambuco | 3 |
| Rio Grande do Sul | 4 |
| DF | 5 |
| Ceara | 1 |
| Pará | 1 |
| Bahia | 2 |
| Paraná | 5 |
| Espirito Santo | 2 |
| Santa Catarina | 1 |
| Maranhão | 1 |
| Sergipe | 1 |
| TOTAL CONSOLES | 81 |

Referências

- Bernard J. Park MD, Raja Flores, MD – Cost Comparison of Robotic, Video-Assisted Thoracic Surgery and Thoracotomy Approaches to Pulmonary Lobectomy. Thoracic Surg Clin 18 (2008) 297-300.
- Schin-Ichi Yamashita, MD PHD, Yasuhiro Yoshida, MD PHD, Akinori Iwasaki, MD PHD Annals of Thoracic and Cardiovasc Surgery, - Review Article -Jan 2016.
- Farinar, Alexander S. MD;Cerfolio, Robert J. MD; et col. Comparing Robotic Lung Resection With Thoracotomy and Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Case Technologies and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery January/February 2014 vol. 9 - Issue 1: p 10-15
- Park B, Cerfolio R, Veronesi G; The long-term survival of robotic lobectomy for non-small cell lung cancer: A multi-institutional study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018 Feb; 155(2):778-786

Artigo**Cirurgia Torácica Robótica: Segmentectomia Pulmonar**
Robotic Thoracic Surgery: pulmonary segmentectomy

Rui Haddad¹,
Carlos Eduardo T. Lima²

Resumo

As ressecções pulmonares minimamente invasivas, compreendendo as técnicas videoassistida e robótica apresentaram enorme popularização a partir da 2ª década dos anos 2.000, permitindo tratar cirurgicamente pacientes com reservas pulmonares mais reduzidas. Evidências recentes demonstram resultados encorajadores com as ressecções sublobares no câncer de pulmão em lesões até 2cm de tamanho, ampliando o espectro do tratamento cirúrgico nestes pacientes com função pulmonar limítrofe. Neste artigo, abordamos os aspectos históricos, anatômicos e técnicos da segmentectomia pulmonar robótica.

Descritores: segmentectomia pulmonar, cirurgia robótica, cirurgia videoassistida, câncer de pulmão.

Abstract

Minimally invasive lung resections, comprising video-assisted and robotic techniques, became extremely popular from the 2nd decade of the 2000s onwards, allowing the surgical treatment of patients with reduced pulmonary reserves. Recent evidence demonstrates encouraging results with sublobar resections in lung cancer in lesions up to 2cm in size, broadening the spectrum of surgical treatment in these patients with reduced lung function. In this article, we discuss the historical, anatomical and technical aspects of robotic pulmonary segmentectomy.

Keywords: pulmonary segmentectomy, robotic surgery, VATS, câncer de pulmão.

1 - Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica e da Academia Nacional de Medicina; Membro Emérito do Colégio Brasileiro de Cirurgiões; Professor Titular de Cirurgia Torácica da Escola Médica de Pós Graduação da PUC – Rio.

2 - Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, Mestre em Ciências Cirúrgicas pela FM – UFRJ, Cirurgião Torácico do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Endereço para correspondência: Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, 10º andar, secretaria da cirurgia torácica, Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 21941-617.

Email: rhaddad@globo.com

Introdução

Segmentectomia é a ressecção anatômica de um ou mais segmentos do pulmão sem, no entanto, ressecar a totalidade do lobo pulmonar, o que configuraria uma lobectomia. O **pulmão direito** tem 3 lobos e 10 segmentos e o pulmão esquerdo tem 2 lobos e 8 segmentos. A distribuição segmentar por lobo é a seguinte: **lobo superior direito** – segmento 1 – apical, segmento 2 – posterior, segmento 3 – anterior; **lobo médio** – segmento 4 – lateral, segmento 5 – medial; **lobo inferior direito** – segmento 6 – superior, segmento 7 – medial basal, segmento 8 – anterior basal, segmento 9 – lateral basal e segmento 10 – posterior basal. O **pulmão esquerdo** tem segmentação diferente: **lobo superior esquerdo** – segmento 1+2 – ápico-posterior, segmento 3 – anterior, segmento 4 – lingular superior, segmento 5 – lingular inferior; **lobo inferior esquerdo** – segmento 6 – superior basal, segmento 7 + 8 antero-medial basal, segmento 9 – lateral basal e segmento 10 – posterior basal.

Anatomicamente qualquer dos segmentos pulmonares pode ser ressecado por técnica regrada, compreendendo regrada como a ressecção com dissecação e ligadura de artéria, brônquio e por vezes da veia segmentar (não obrigatoriamente nessa ordem) incluindo aí suas conexões linfáticas quando a cirurgia é feita para doenças malignas. As segmentectomias mais comuns são as dos segmentos superiores dos lobos inferiores (segmento 6), a tri-segmentectomia anterior e ápico-posterior do lobo superior esquerdo, a lingulectomia, as basalectomias direitas e esquerdas e a segmentectomia do segmento posterior do lobo superior direito (segmento 2). Segmentectomia é, dessa forma, a cirurgia ideal para processos benignos restritos a um ou mais segmentos do pulmão (segmentectomia, bisegmentectomia ou trisegmentectomia) principalmente para bronquiectasias, fístulas artério-venosas, tumores benignos, aspergilomas, etc. O papel das segmentectomias no tratamento do câncer de pulmão será discutido separadamente.

Histórico

A história das ressecções pulmonares parciais se iniciou em 1901 com Heidenhain¹ que descreveu uma lobectomia inferior para tratar bronquiectasias. Por volta de 1881, os estudos de Gluck⁶, Block⁴, Biondi², Willard⁷ e Wills⁵ – todos citados por Lindskog⁸ prepararam o terreno para as ressecções pulmonares. Na literatura Americana, um dos pioneiros foi Howard Lilienthal que publicou em 1922 uma série de 22 lobectomias com mortalidade de 45%⁹ todas para doenças supurativas pulmonares. Essa publicação foi feita antes da era dos antibióticos, o que por si justifica a alta mortalidade. Em 1925, Graham¹⁰ publicou sua técnica de pneumonectomia em múltiplos estágios utilizando cautério. O primeiro estágio correspondia a uma ressecção de múltiplas costelas sobre o lobo envolvido com colocação de compressas no tórax para formar aderências, seguida alguns dias após pela ressecção com cautério das partes mais acessíveis do pulmão doente.

Essa técnica teve melhores resultados do que as lobectomias feitas em um só estágio, embora tivesse muitas complicações infecciosas. Em 1927, Whittemore em Boston³ criticou a técnica por estágios e propôs uma alternativa de ressecção costal, exteriorização do lobo, garroteamento do seu hilo e sutura do lobo à pele. O lobo literalmente necrosava e se desprendia da sua conexão com o resto do pulmão em 7 a 10 dias, sendo então retirado. Seu trabalho incluiu 5 casos com apenas um óbito. Assim nasceram as ressecções pulmonares que devem muito também aos estudos de Graham, Churchill e Belsey, Rienhoff, Craaford, Overholt e Chamberlain, entre outros.

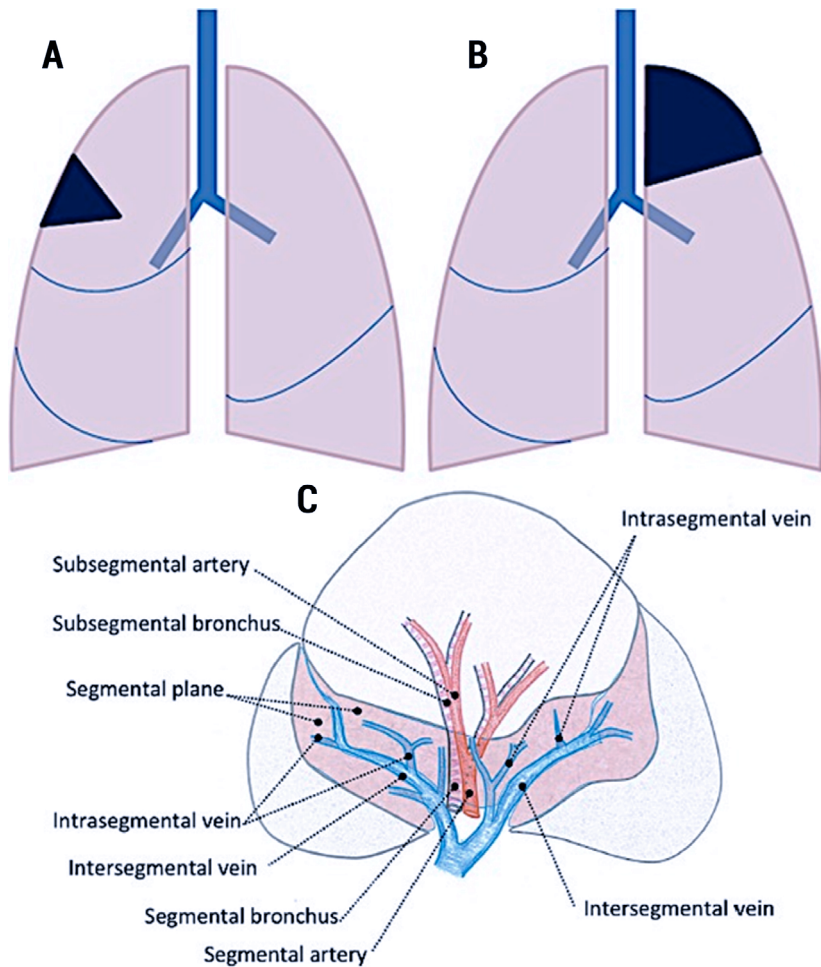
Indicações

Conforme dito acima, segmentectomia é a cirurgia ideal para processos benignos restritos a um ou mais segmentos do pulmão. Com relação aos tumores malignos do pulmão, a segmentectomia deve ser usada seletivamente em pacientes com diminuição da capacidade pulmonar, ou seja, funcionalmente incapazes de tolerar uma lobectomia, ou em lesões sincrônicas múltiplas, como por exemplo 3 ou 4 lesões em vidro fosco em expansão em diferentes lobos ou pulmão, que necessitam ser tratados cirurgicamente, em decisão tomada em reunião multidisciplinar. Alguns serviços nos EUA, Japão e Europa estão fazendo segmentectomia de rotina para lesões isoladas menores que 20 mm, havendo evidências de que essa ressecção sublobar tenha resultados similares aos da lobectomia, quando associada à linfadenectomia hilar e mediastinal sistemática no tratamento do carcinoma não-pequenas células do pulmão. Aqui é importante explicar as diferenças entre segmentectomia e ressecção em cunha do pulmão. A ressecção em cunha não retira o segmento até seu hilo, podendo assim deixar linfáticos contaminados nesse trajeto (Figura 1 A, B, C), tendo então menor possibilidade de curar a doença. A Figura 2, mostra esquematicamente a distribuição dos linfáticos pulmonares o que enfatiza a necessidade de ressecções regradas como alternativas à lobectomia para incluir os linfáticos loco-regionais. Também as lesões em vidro fosco em crescimento, principalmente se constatado componente sólido (nódulos pulmonares mistos) podem ter indicação de segmentectomia anatômica.

Aspectos técnicos da segmentectomia pulmonar

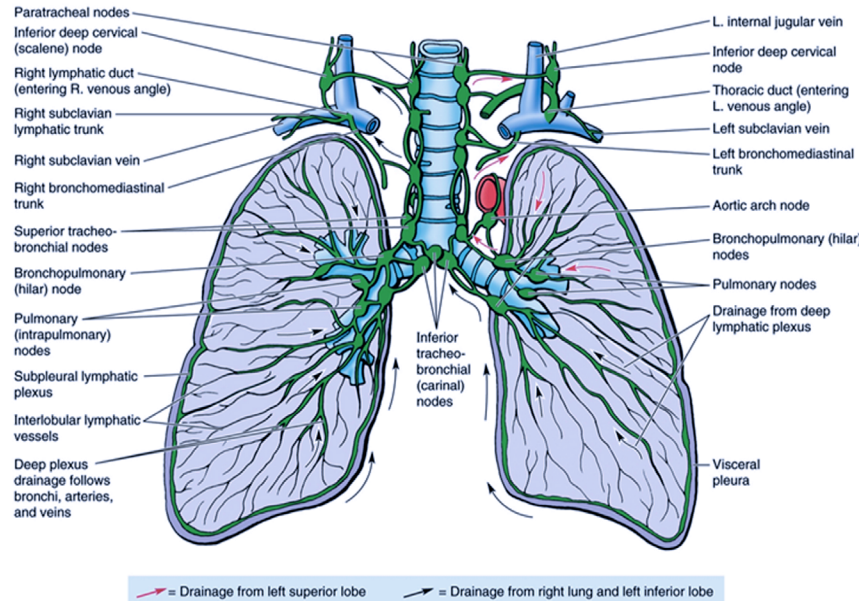
O acesso cirúrgico varia de acordo com o segmento (ou segmentos) a ressecar. A via de acesso ideal é a minimamente invasiva como a **CTVA** (cirurgia torácica video-assistida), ou a **CTR** (cirurgia torácica robótica). A toracotomia com preservação muscular pode ser utilizada quando não se dispõe de equipamento apropriado para cirurgias menos invasivas. Por qualquer uma dessas técnicas as segmentectomias necessitam de um conhecimento profundo da segmentação pulmonar e da anatomia bronco-vascular dos pulmões, assim como é muito importante saber a anatomia de cada caso em particular, uma vez que nos pulmões ocorrem mui-

Figura 1. Em A um exemplo esquemático de ressecção em cunha, em B uma segmentectomia apical do LSE, indo a ressecção nessa técnica até o hilo lobar. Em C mostramos a complexidade de uma segmentectomia anatômica com os elementos hilares a serem dissecados e ligados, incluindo nessa ressecção os linfáticos regionais (cadeias 10,11 e 12).



C – Figura modificada de Nomori H e Okada M. Illustrated Anatomical Segmentectomy for Lung Cancer. Springer Japan, 2012.

Figura 2. esquema simplificado dos linfáticos regionais dos pulmões mostrando necessidade de dissecação até o hilo de cada lobo ou segmento para garantir ressecção mais completa de lesões malignas e suas conexões linfáticas.



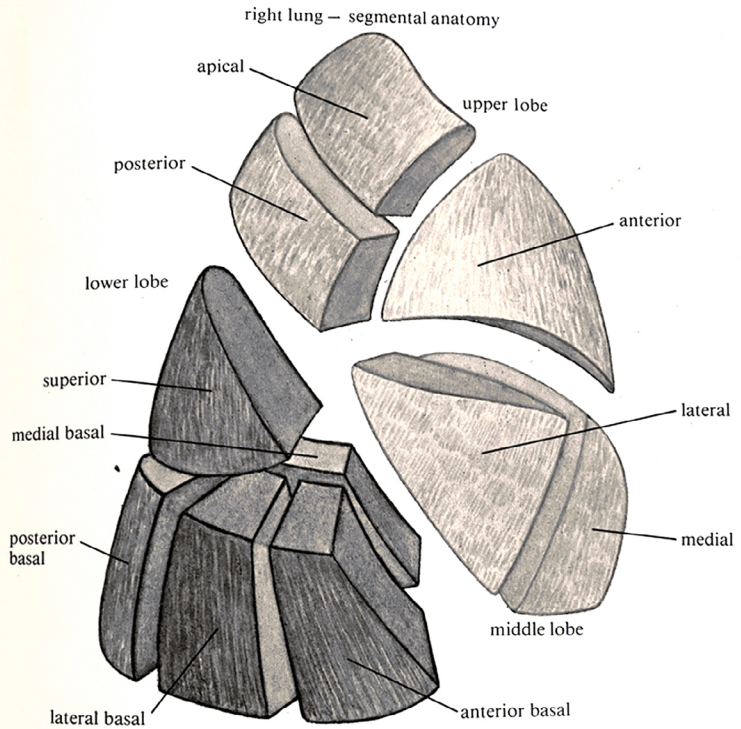
Modificado em 14/06/2019 de: <https://www.memorangapp.com/flashcards/238900/11%2F05+Anatomy+of+Lungs+and+Pleura/>

tas variações anatômicas vasculares. Isso é possível pelo estudo sistemático da tomografia computadorizada com contraste venoso e preferencialmente com reconstrução tri-dimensional, se possível. A cirurgia se inicia com a dissecação da artéria pulmonar no hilo lobar ou na cisura, identificação do ramo arterial a ser ligado, ligadura desse ramo (às vezes podemos ter dois ramos arteriais segmentares) e dissecação e sutura ou grampeamento do brônquio segmentar. A ressecção dos gânglios linfáticos das cadeias 10, 11 e 12 facilita a identificação e o grampeamento dos elementos hilares. Após esse tempo com técnica de insuflação e colapso do pulmão se identifica o segmento a ser ressecado, pois esse vai permanecer colapsado e com grampeador mecânico o segmento é separado do resto do pulmão. Em alguns casos (segmentectomia anterior e ápico-posterior do LSE, na lingulectomia e nas segmentectomias superiores dos lobos inferiores) é possível grampear também a veia segmentar. Nos casos de neoplasias malignas é fundamental a adição da linfadenectomia hilar (cadeia 10) e mediastinal (cadeias 2, 4, 7 e 8 à direita e 5, 6, 7 e 8 à esquerda, como **complemento obrigatório** da cirurgia. O vídeo 1 mostra uma parte de uma segmentectomia superior do lobo inferior esquerdo em um paciente de 89 anos, com função pulmonar limítrofe para lobectomia inferior, com nódulo de 1,5 cm. A técnica utilizada nesse caso foi a robótica, com o robô da Vinci Xi, com três braços, com pinça de Cadiere no braço esquerdo, Maryland bipolar no direito e câmera no central, com utilização de três portais de 8 mm no oitavo espaço intercostal e um portal de 15 mm no décimo espaço na linha axilar anterior para o assistente. Esse acesso, o do assistente, é utilizado principalmente para aspirar, lavar com soro, introduzir rolinhos de gaze ou malhas hemostáticas, clipar e grampear quando necessário. O da Vinci Xi é dotado de um recurso extraordinário chamado **Firefly** que permite

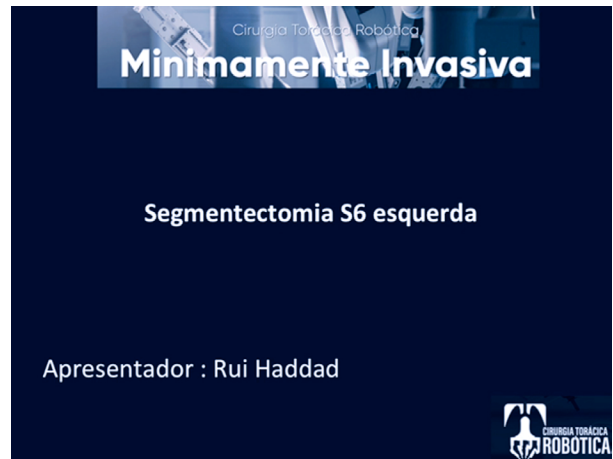
demarcar com indocianina verde administrada endovenosamente pelos anestesiologistas ao pulmão irrigado, ficando escuro o segmento a ser ressecado, pois suas conexões vasculares já foram grampeadas ou ligadas, facilitando sua visualização mais precisa. As margens são marcadas com cáterio, ou caneta dermatográfica e se faz o seu grampeamento nos limites corretos do segmento, sem a necessidade de retirar mais, ou o risco de se retirar menos que o segmento alvo, deixando assim margens exíguas ou comprometidas (Vídeo 1). O ato de grampear os limites segmentares diminui a fuga de ar no pós-operatório, fato que é relativamente comum e por período mais longo nas segmentectomias em que não se utiliza o grampeamento, quando usualmente após ligadura do feixe bronco-vascular do segmento, este é tracionado pelo brônquio e literalmente separado por digitocrasia do restante do parênquima. Permanece assim uma extensa superfície cruenta e a fuga de ar prolongada é quase uma constante após esses procedimentos. A figura 3 mostra, em 3D a complexidade da distribuição segmentar do pulmão direito e foi colocada aqui para exemplificar as dificuldades em se fazer algumas segmentectomias basais, tanto pela conformação dos segmentos, quanto pelas dificuldades em se entender o exato limite entre eles¹⁸.

A segmentectomia é geralmente indicada para tratar câncer de pulmão em pacientes com reserva cardio-pulmonar reduzida e com risco elevado para lobectomia, tendo a função inicial de preservar a capacidade pulmonar, ou em outras palavras, evitar sua deteriorização maior, oferecendo um tratamento cirúrgico que pode em alguns casos curar a doença neoplásica. Discute-se se a segmentectomia oferece mesmo um benefício funcional real quando comparada à lobectomia. Uma meta-análise recente¹⁹ concluiu que a redução da função respiratória em 12 ou mais meses nas segmentectomias é muito pequena, sendo um pouco menor do que a causada pela lobectomia. Entretanto essa pequena diferença pode significar o sucesso de uma reintervenção pulmonar em caso de recidiva ou de segundo tumor primário de pulmão. O que se deve estudar dessa forma, são os efeitos da segmentectomia na função pulmonar e na taxa de cura do câncer, quando comparados com as técnicas ablativas não cirúrgicas, como SBRT e a RFA. Já comentamos e é importante repetir que as ressecções sublobares eletivas em pacientes com função pulmonar permissiva para lobectomia podem ser feitas em lesões em vidro fosco em crescimento e em tumores mistos (vidro fosco com componente sólido) de até 2,0 cm, desde que se possa garantir margens adequadas e se complementada por linfadenectomia.

Figura 3. conformação tridimensional dos segmentos pulmonares do pulmão direito – vide texto (modificado de referência 18).



Vídeo 1. segmentectomia superior do LIE robótica, com uso do Firefly e indocianina verde (ICG) demonstrando apenas os tempos principais. Grampeamento da artéria, do brônquio, da veia, injeção de indocianina verde ICG endovenosamente e iluminamos o campo com luz infra-vermelha para marcar as áreas desvascularizadas que aparecem em preto e são grampeadas. As áreas vascularizadas ficam verdes.



Referências

1. Heidenhain, L.: Ausgedehnte Lungenresektion wegen zahlreicher eitender Bronchiektasien in einem Unterlappen. Arch. klin. Chir., 1901, 64, 891 citado por Lindskog GE. (8)
2. Biondi, D.: Extirpazione del polmone. G. Internas. S. Med., 1882, 4, 759.
3. Whittemore, W.: The treatment of such cases of chronic suppurative bronchiectasis as are limited to one lobe of the lungs. Ann. Surg., 1927, 86, 219.
4. Block Experimenteller zur Lungenresektion. Dtsch. med. Wschr., 1881, 7, 634.
5. Wills, L. W.: An experimental study in pneumonectomy and lung suture. Sth. Calif. Pract., Los Angeles, 1892, 7, 167.
6. Gluck, T.: Experimenteller Beitrag zur Frage der Lungenextirpation. Berl. klin. Wchnschr., 1881, 18, 645.
7. Willard, D.: Experiments in pneumonectomy and pneumotomy. Trans. Coll. Phys. Philad., 1891, 13, 133.
8. Lindskog GE. A history of pulmonary resection. 1957, Yale J Biol Med 30:187.
9. Lilienthal, H.: Resection of the lung for suppurative infections, with a report based on 31 operative cases in which resection was done or intended. Ann. Surg., 1922, 75, 257.
10. Chamberlain, J. M. and Ryan, T. C.: Segmental resection in pulmonary disease. J. thorac. Surg., 1950, 19, 199.
11. Churchill, E. D. and Belsey, R.: Segmental pneumonectomy in bronchiectasis. The lingula segment of the left upper lobe. Ann. Surg., 1939, 109, 481.
12. Churchill, E. D. and Klopstock, R. R.: Lobectomy for pulmonary tuberculosis. Ann. Surg., 1943, 117, 641.
13. Crafoord, C.: On the technique of pneumonectomy in man. Acta chir. scand., 1938, 81, suppl. 54, 1.
14. Overholt, R. H., Woods, F. M., and Ramsay, B. H.: Segmental pulmonary resection. Details of technique and results. J. thorac. Surg., 1950, 19, 207.
15. Rienhoff, W. F., Jr.: Pneumectomy. A preliminary report of the operative technique in two successful cases. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1933, 53, 390.
16. Graham, E. A.: Pneumectomy with the cautery. J. Amer. med. Ass., 1923, 81, 1010. 199 YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE Volume 30, December 1957 21.
17. Graham, E. A. and Singer, J. J.: Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. J. Amer. med. Ass., 1933, 101, 1371.
18. Humphrey EW and McKeown. Manual of pulmonary surgery. 1982 Springer-Verlag New York, pg.79 (Fig 4-40)
19. Charloux A e Quiox E. Lung segmentectomy: does it offer a real functional benefit over lobectomy? Eur Resp Rev 2017; 26:170079 [https://doi.org/10.1183/16000617.0079-2017].

Artigo



Videotoroscopia para metástase pulmonar VATS for Pulmonary Metastases

Marcelo Cypel

Resumo

Os pulmões são locais muito comuns para metástases de malignidades epiteliais e mesenquimais. Embora nenhum ensaio randomizado tenha sido realizado para demonstrar o benefício da cirurgia nesse cenário, muitos estudos mostraram uma melhora na sobrevida dos pacientes submetidos à cirurgia em comparação à terapia sistêmica isolada. A cirurgia é recomendada em pacientes selecionados que atendem às seguintes condições: A) tumor primário tratado e controlado, B) biologia da doença geralmente favorável, C) ressecção completa pode ser alcançada, D) ausência de doença em locais extratorácicos, E) terapia cirúrgica discutida com a equipe multidisciplinar. Embora a ressecção por VATS seja atualmente o padrão ouro no tratamento do câncer de pulmão, existe muita controvérsia sobre se a videotoroscopia deva ser realizada para metástases pulmonares. Embora a videotoroscopia seja menos invasiva e permita uma recuperação mais rápida do paciente, não permite uma palpação completa dos pulmões no momento da cirurgia. Ao avaliar pacientes com metástases pulmonares, o cirurgião torácico deve discutir com o paciente que a cirurgia faz parte de uma abordagem multidisciplinar para controlar a progressão da doença. Além disso, com a rápida evolução de terapias direcionadas e imunoterapia, uma discussão com a oncologia médica pode ser muito útil.

Descritores: metastasectomia pulmonar, videotoroscopia, cirurgia, metástase pulmonar.

Abstract

The lungs are very common site for metastatic disease from epithelial and mesenchymal malignancies. Although no randomized trials have been performed to demonstrate the benefit of surgery in this setting, many studies have shown an improved survival of patients undergoing surgery vs. systemic therapy alone.

Surgery is recommended in selected patients meeting the following conditions: A) primary tumor treated and controlled, B) biology of disease generally favorable, C) complete resection can be achieved, D) absence of disease in extra-thoracic sites, E) Surgical therapy discussed with multi-disciplinary team.

While VATS resection is currently gold standard in the treatment of lung cancer much controversy exists of whether minimal invasive surgery or open surgery should be performed for lung metastases. While VATS procedures are certainly less invasive and allow for more rapid patient recovery, it does not allow for a full palpation of the lungs at the time of surgery.

When evaluating patients with pulmonary metastases, thoracic surgeons should discuss with patient that surgery is part of multi-disciplinary approach in order to control the disease progression. Furthermore, with the rapidly and evolving growth of targeted therapies and immunotherapy, a discussion with medical oncology can be very helpful.

Keywords: pulmonary metastasectomy, videothoracoscopy, surgery, pulmonary metastases.

The lungs are very common site for metastatic disease from epithelial and mesenchymal malignancies and Thoracic surgeons play a very important role in the care of these patients. Typically, prognosis is dependent on several factors. The most important ones are described below:

1) Primary tumor: The type of malignancy can greatly influence prognosis. Germ cell tumors, papillary thyroid cancer and breast cancers have the best 5-year survival (80%), followed by colorectal cancer (40%), sarcomas (30%) and melanoma (20%). Other epithelial malignancies such as esophageal, gastric and pancreatic cancers have dismal long-term survival.

2) Disease free interval: The time from diagnosis of the primary tumor to the development of lung metastases greatly influence prognosis. Patients developing lung disease within 12 months of diagnosis of primary tumor have significantly worse prognosis compared to patients taking more than 2 years to develop metastases

3) Number of lesions: Although no specific cut-offs can be established, patients with more than 3 lesions specially in bilateral location tend to have worse prognosis. However, the "biology" of the disease seem to have a larger influence in prognosis than number of lesions itself. For example, patients with 2 or 3 lesions with a fast growth may have significantly worse prognosis compared to patients with 20 lesions but very indolent behaviour. This is the situation of pulmonary metastases from adenoid cystic carcinomas or some types of sarcomas.

4) Extra-Thoracic or nodal involvement: The involvement of extra-thoracic sites or nodal metastases is invariably a sign of worse prognosis. One exception to that are patients with colorectal cancer lung metastases where liver involvement does not adversely impact 5-year survival as long as this organ can also be treated effectively with surgery or other local modalities such as stereotatic radiation or radio frequency ablation. Nodal metastasis is generally a contra-indications for surgery, although some authors still consider resection and complete lymphadenectomy in patients with colorectal metastases – notably knowing the prognosis is worse in that scenario.

5) Resectability: For some malignancies, the ability to completely resect all lung lesions with clear margins allows for an improved prognosis.

When surgery is recommended?

Surgery when recommended, is part of a multi-disciplinary approach in the care of these patients with systemic disease. Currently, thoracic surgeons may perform surgery for 3 indications in this population:

1) Therapeutic metastasectomy: this is the most common indication for surgery. Although no randomized trials have been performed to demonstrate the benefit of surgery in this setting, many studies have shown

an improved survival of patients undergoing surgery vs. systemic therapy alone. A typical example are studies of colorectal cancer or sarcoma showing 5-year survival of 30-40% in surgical series compared to less than 10% survival in systemic therapy alone. However, a significant selection bias (patients with more favorable disease are the ones generally selected for surgery) prevent us to make strong recommendations in favor of surgery. Nonetheless, with data currently available, surgery is recommended in selected patients meeting the following conditions: A) primary tumor treated and controlled, B) biology of disease generally favorable, C) complete resection can be achieved, D) absence of disease in extra-thoracic sites (some exceptions apply – see above), E) Surgical therapy discussed with multi-disciplinary team.

Favorable biology can often be determined by the absence of new lung lesions in a 3-month interval CT and absence of fast growth of previously identified lesions.

2) Diagnostic metastasectomy: In some instances, patients with indeterminate pulmonary nodules in the context of another malignancy may need confirmation of metastatic disease to guide further treatments. When CT guided biopsy is not possible or unlikely to provide sufficient material for pathology tests, surgical resection of lung lesions may be required. Additionally, with the broader use of targeted therapies and immunotherapy, we are often seeing patients with excellent response to multiple lung nodules but the presence of residual disease in one or two nodules. Removal of those can provide important information of tumor mutations or resistant clones which may further guide proper therapies.

3) Metastasectomy for tissue collection for tumor-infiltrating lymphocytes treatments: Adoptive cell therapy using tumor-infiltrating lymphocytes is one of the most effective treatment for patients with metastatic melanoma. In vitro, therapeutic tumor-infiltrating lymphocytes are isolated from tumor tissue and cultured with lymphokines such as interleukin-2; the therapeutic lymphocytes are then infused into the patient, where, after re-infiltration of the tumor, they may induce lysis of tumor cells and prevent tumor progression.

Type of surgery: VATS vs. Thoracotomy?

While VATS resection is currently gold standard in the treatment of lung cancer much controversy still exists of whether minimal invasive surgery or open surgery should be performed in the context of lung metastases. The main reason being the fact that while VATS procedures are certainly less invasive and allow for more rapid patient recovery, it does not allow for a full palpation of the lungs at the time of surgery. It is well known that CT scans can miss about 20% of pulmonary nodules discovered during thoracotomy examination of the lungs. However, this is less likely to occur in the new generation

CT scans with high resolution and smaller cuts. In our experience, is extremely important to review images together with a thoracic radiologist prior to surgery. We have noted that more lesions are commonly found. Finally, the likelihood of missing nodules during VATS is highly dependent on the number nodules identified on CT scan. Some studies have demonstrated that while patients with only one nodule identified on pre-op CT scan rarely would have additional lesions found in surgery, patients with 3 or more lesions in bilateral location on CT will have almost 100% chance of more lesions being identified during surgery. Thus as general guidance, patients with 3 or less lesions in the periphery of the lungs, VATS is an acceptable approach while patients with multiple lesions, thoracotomy may be of preference to allow full lung palpation and identification and removal of additional lung lesions. When deeper lesions are present, strategies for localization during VATS are recommended. Our institution commonly use micro-coil insertion just prior to surgery with success. Finally, hybrid approaches using non-rib sparing thoracotomies (Figure 1) may allow achieving the benefit of both techniques.



Figure 1. Hibrid VATS approach allowing palpation of lung parenchyma and search for non-imaged pulmonary nodules.

Surgery vs. Stereotatic Radiation for Treatment of Pulmonary Metastases

Whereas surgery is still the more practiced approach as a local therapy for pulmonary metastases, stereotatic therapy or SBRT has emerged as a powerful non-surgical approach treating these patients. The initial experience with SBRT was with the treatment of early stage lung cancer, however this method has rapidly expanded in lung metastases arena. Most studies have demonstrated ~80% local control in the treated nodule, although demonstration of local recurrence sometimes can be a challenge with some changes on CT being attributed as "radiation fibrosis". In general terms, surgery is still considered the gold standard treatment. The following clinical scenarios represent situations when SBRT should be considered:

- 1) Patients with significant medical comorbidities leading to high risk of complications after surgery
- 2) Lesions located deeply in the lung parenchyma where a lobectomy is required for complete resection
- 3) Patients with bilateral disease where bilateral

surgery could be prevented by treating one side solely with SBRT.

Other important considerations:

When evaluating patients with pulmonary metastases, thoracic surgeons should discuss with patient that surgery is part of multi-disciplinary approach in order to control the disease progression. Furthermore, with the rapidly and evolving growth of targeted therapies and immunotherapy, a discussion with medical oncology can be very helpful. As a good representative example, patients with metastatic melanoma are now rarely treated with surgery due to significant improvement in systemic therapies leading to better outcomes compared to metastasectomy alone.

Referências

1. Cerfolio RJ, Bryant AS, McCarty TP, Minnich DJ. A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. *Ann Thorac Surg.* 2011 Jun;91(6):1696-700.
2. Chung CC, Hsieh CC, Lee HC, Wu MH, Huang MH, Hsu WH, Hsu HS. Accuracy of helical computed tomography in the detection of pulmonary colorectal metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 May;141(5):1207-12.
3. Cheang MY, Herle P, Pradhan N, Antippa P. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy for pulmonary metastasectomy: a systematic review. *ANZ J Surg.* 2015 Jun;85(6):408-13
4. Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D, Borri A, Gasparri R, Petrella F, Tessitore A, Guarize J, Donghi SM, Veronesi G, Solli P, Spaggiari L. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases". *J Thorac Oncol.* 2011 Aug;6(8):1373-8

Artigo



Timectomia Minimamente Invasiva no Tratamento da Miastenia Gravis

*Eduardo Haruo Saito^{1,2},
Cláudio Higa¹,
Rodolfo Acatauassú Nunes¹,
Carlos Eduardo Lima¹,
Ivan Mathias Filho¹,
Bernardo Agoglia¹*

Resumo

A cirurgia torácica por vídeo ou robótica fornece uma alternativa minimamente invasiva à ressecção aberta do timo, no controle da Miastenia Gravis. Encontramos um número crescente de publicações de grupos de cirurgiões que estão adotando essa técnica, trazendo informações valiosas de seus resultados. Este artigo apresenta um resumo das diferentes técnicas de timectomias com seus resultados e também descreve uma série de casos operados pelos autores seguindo a nova classificação da MGFA.

Descritores: miastenia gravis, timectomia, cirurgia torácica, cirurgia torácica vídeo-assistida, cirurgia robótica-assistida.

Abstract

Video or robotic thoracic surgery provides a minimally invasive alternative to open thymus resection in the management of Myasthenia Gravis. We found a growing number of publications by groups of surgeons who are adopting this technique, bringing valuable information from their results. This article presents a summary of the different thymectomy techniques with their results and also describes a series of cases operated by the authors following the new MGFA classification.

Keywords: myasthenia gravis, thymectomy, videoassisted thoracic surgery, thoracic robotic surgery.

1. Disciplina de Cirurgia Torácica da FCM-UERJ

2. Serviço de Cirurgia Torácica do HUCFF-UFRJ

Endereço para correspondência: Rua Jardim Botânico 709/305, Rio de Janeiro-RJ, CEP: 22470-050.

Email: eduardosaito@uol.com.br

Introdução

A Miastenia Gravis (MG) é doença autoimune decorrente de alterações da junção neuromuscular, caracterizada, clinicamente, por fadigabilidade anormal e prolongada dos músculos estriados que pioram com ação repetitiva ou tensão e recuperam a força com o repouso ou com o uso de inibidores da colinesterase. Sua relação com o timo é evidente e o tratamento atual da sua forma generalizada inclui a timectomia.

A vídeo-cirurgia e a cirurgia robótica veio nos trazer uma nova opção com a possibilidade de se realizar uma ressecção mais radical com uma técnica menos invasiva e, conseqüentemente causar, menor morbidade e mortalidade.

Miastenia Gravis

O tratamento é realizado com a utilização de medicamentos anticolinesterásicos, corticóides, imunossuppressores, plasmaferese ou imunoglobulina e/ou com a remoção do timo.

Apesar de controvérsias com relação à melhor terapêutica no controle da Miastenia Gravis como a possibilidade de remissão espontânea ocorrendo de modo imprevisível e natural, de resultados variáveis pós timectomia com alguns doentes tendo remissão completa e outros sem melhora, da resposta pós timectomia às vezes só após vários anos, parece haver um consenso favorável à terapêutica cirúrgica, pois esta apresenta índices de remissão ou de melhora significativamente maiores do que nos grupos tratados só com medicamentos^{1,2,3,4,5,6,7}.

A eficácia da timectomia para pacientes com MG não-timomatosos foi comprovada pelos resultados do estudo MGTX multicêntrico. O ensaio envolveu 126 pacientes (16 a 65 anos, idade mediana de aproximadamente 33 anos) com MG associada a anticorpo de receptor de acetilcolina (AChR) e duração da doença <5 anos. Os pacientes foram aleatoriamente designados para timectomia transternal estendida mais prednisona em dias alternados ou apenas prednisona em dias alternados. A necessidade da dose média de prednisona em dias alternados durante três anos foi significativamente menor para o grupo timectomia (32 X 54 mg, diferença estimada 22 mg, IC95% 12-32). A proporção de indivíduos que necessitaram de imunossupressão com azatioprina foi significativamente menor no grupo com timectomia (17 X 48%, diferença estimada de 31%, IC95% 16-47). A proporção de indivíduos hospitalizados por exacerbações de MG foi significativamente menor para o grupo de timectomia (9 X 37%, diferença estimada de 28%, IC95% 14-42). A proporção de indivíduos que atingiram o status de mínima manifestação (isto é, sem sintomas ou limitações funcionais da MG, mas podem ter alguma fraqueza no exame de alguns músculos) foi significativamente maior no grupo de timectomia aos 12 meses (67 X 37%) e aos 36 meses (67 X 47%)⁶.

Miastenia soronegativa

O papel da timectomia em pacientes não timomatosos que apresentam MG soronegativa (anticorpo AChR e negativo para anticorpos MuSK) não foi estabelecido. No entanto, a maioria dos centros sugere timectomia como um tratamento a longo prazo sob as mesmas condições (idade, estado clínico, etc.) como aqueles centros que indicam a cirurgia apenas nos positivos para anticorpo AChR. Um estudo de coorte retrospectivo desses dois grupos (anticorpo AChR positivo e negativo) encontrou uma taxa de resposta semelhante com um período mínimo de acompanhamento de três anos. Pacientes com anticorpo MuSK associado a MG apresentam uma menor frequência de patologia tímica (como a hiperplasia) que pacientes com anticorpo AChR associado a MG. Em uma série de 110 pacientes com MG e MuSK anticorpo positivo, 40 pacientes submetidos a timectomia tiveram um status pós-intervenção comparável a 70 pacientes que não foram submetidos à cirurgia⁹. Essa observação não exclui a possibilidade de que a timectomia possa ser benéfica, mas muitos serviços não recomendam a timectomia em pacientes sem timoma que apresentam MG e MuSK anticorpo positivo⁸.

Para pacientes com sintomas respiratórios ou bulbar pré-operatórios, o tratamento com uma das imunoterapias rápidas (plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa) é necessário antes da cirurgia. Isso geralmente é suficiente para levar o paciente ao pós-operatório. Como regra geral, as indicações, o tempo e os cuidados pré e pós-operatórios de um paciente com MG submetidos à timectomia devem ser gerenciados pelo cirurgião em estreita colaboração com um neurologista ou outro profissional com experiência em MG.

Timectomia

Há diferentes tipos de acesso operatório possíveis como o transcervical, transternal parcial ou total, cervicoesternal combinada ou a ressecção por cirurgia minimamente invasiva (Cirurgia Torácica Vídeo-Assistida – CTVA e Cirurgia Robótica). A MGAF classificou as diversas formas de timectomia que são realizadas em doentes mistênicos e atribui o percentual de tecido tímico e peritímico que cada técnica pode retirar¹⁰.

| | |
|---|--------------------------------|
| ■ T-1 TIMECTOMIA TRANSCERVICAL | ■ a. BÁSICA (40% a 50%) |
| | ■ b. ESTENDIDA (75% a 80%) |
| ■ T-2 TIMECTOMIA VIDEOSCÓPICA | ■ a. CTVA CLÁSSICO (80% a 85%) |
| | ■ b. VATET (?) |
| ■ T-3 TIMECTOMIA TRANSESTERNAL | ■ a. STANDARD (70% a 80%) |
| | ■ b. ESTENDIDA (85% a 95%) |
| ■ T-4 TIMECTOMIA TRANSESTERNAL E TRANSCERVICAL (98% a 100%) | |

Adaptado de JARETZKI III, A. Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standart. Ann. Thorac. Surg., 70:327-334, 2000.

A MGAF também publicou uma classificação clínica modificada da Miastenia Gravis¹⁰.

| | |
|------------|---|
| CLASSE I | Qualquer fraqueza do músculo ocular. Fraqueza ao fechamento ocular. Força normal em outros músculos. |
| CLASSE II | Fraqueza menor em outros músculos, além do músculo ocular. Fraqueza do músculo ocular de qualquer gravidade. |
| II a | Predominantemente, acometendo músculos dos membros, tronco ou ambos. Menor envolvimento dos músculos da orofaringe. |
| II b | Predominantemente, acometendo músculos da orofaringe, respiratórios ou ambos. Menor envolvimento dos músculos dos membros, tronco ou ambos. |
| CLASSE III | Fraqueza moderada em outros músculos, além do músculo ocular. Fraqueza do músculo ocular de qualquer gravidade. |
| III a | Predominantemente, acometendo músculos dos membros, tronco ou ambos. Menor envolvimento dos músculos da orofaringe. |
| III b | Predominantemente, acometendo músculos da orofaringe, respiratórios ou ambos. Menor envolvimento dos músculos dos membros, tronco ou ambos. |
| CLASSE IV | Fraqueza acentuada, acometendo outros músculos além do músculo ocular. Fraqueza do músculo ocular de qualquer gravidade. |
| IV a | Predominantemente, acometendo músculos dos membros, tronco ou ambos. Menor envolvimento dos músculos da orofaringe. |
| IV b | Predominantemente, acometendo músculos da orofaringe, respiratórios ou ambos. Menor envolvimento de músculos dos membros, tronco ou ambos. |
| CLASSE V | Intubação com ou sem ventilação mecânica, exceto quando usado no manejo rotineiro de pós-operatório. O uso de sonda nasogástrica sem intubação coloca o paciente em CLASSE IV b. |

Adaptado de JARETZKI III, A. Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standart. Ann. Thorac. Surg., 70:327-334, 2000.

No adulto, com doença generalizada, a timectomia é sempre indicada, uma vez estabelecido o diagnóstico. Essa indicação precoce visa uma remissão mais rápida e completa, ou pelo menos um aumento das possibilidades de melhora^{2,3,5,11,12,13}. Outros a indicam só em caso de falha no controle clínico^{14,15}. Na forma ocular pura, muitos concordam que quando são clinicamente controladas, a operação não é necessária^{14,16,17}, exceto quando apresentam evidências de doença generalizada demonstradas na eletroneuromiografia e não evidente clinicamente ou quando há presença de timoma^{5,18,19}.

Os casos em que são mais indicados a ressecção são representados pelos miastênicos com a forma generalizada, que necessitam de aumentos progressivos das medicações para o controle, ou que apresentam má resposta a estas medicações com crises miastênicas e/ou colinérgicas de repetição e naqueles que não apresentaram a remissão espontânea após longo tempo de medicação²⁰.

A única situação em que, sem dúvida, todos concordam com a indicação cirúrgica formal na Miastenia Gravis, é quando verificamos a presença de um timoma. A ressecção deve ser a mais completa possível, para evitar a recidiva, inclusive retirando toda a glândula tímica, com a denominação de "timotimomectomia" e, quando necessário, ressecando estruturas vizinhas invadidas, em bloco (pulmão, pleura, pericárdio, grandes vasos) juntamente com implantes e nódulos tumorais quando presentes (operação radical ou extensa)^{21,22}. A via preferencial desta operação é a esternotomia, mas há relatos de ressecção via supra esternal²³ e até por operação torácica vídeo-assistida, naqueles timomas no estágio I^{24,25,26}. Por outro lado, os principais fatores que são relacionados a uma maior sobrevida foram a presença de completa encapsulação, remoção de todo o tumor, tamanho pequeno e predominância

de célula não epitelial nos tumores, com uma sobrevida variando de 78-95% em 10 anos, nos estágios I e II de Trastek e Payne²⁷.

A MGAF propôs uma uniformização da avaliação do quadro miastênico pós a timectomia, definindo muito bem cada tipo de resposta dos pacientes¹⁰.

Mudança no status

Melhorou (I) - Uma diminuição substancial nas manifestações clínicas pré-tratamento ou uma redução substancial das medicações da MG, conforme definido no protocolo. Em estudos prospectivos, esse deve ser definido como uma diminuição específica na pontuação do QMG.

Inalterado (U) - Nenhuma alteração substancial nas manifestações clínicas pré-tratamento ou redução na MG dos medicamentos conforme definido no protocolo. Em estudos prospectivos, isso deve ser definido nos termos de uma mudança máxima na pontuação do QMG.

Pior (W) - Um aumento substancial nas manifestações clínicas pré-tratamento ou um aumento substancial das medicações da MG conforme definido no protocolo. Em estudos prospectivos, isso deve ser definido como um aumento específico na pontuação do QMG.

Exacerbação (E) - Pacientes que preencheram os critérios de RC, RP ou MM, mas desenvolveram subsequentemente achados maiores do que o permitido por esses critérios.

Morreu de MG (D de MG) - Pacientes que morreram de MG, de complicações da terapia de MG, ou dentro de 30 dias após timectomia.

Timectomia por Cirurgia Torácica Vídeo-assistida (VATS) e Robótica-assistida (RATS)

Landreneau em 1992 fez a primeira publicação de timectomia utilizando a videocirurgia no tratamento de um paciente com Miastenia gravis e timoma²⁸.

Atualmente, há um grande número de cirurgiões realizando a timectomia em doentes miastênicos, por operação torácica vídeo-assistida, com a retirada somente da glândula, sem a preocupação de se realizar a retirada da gordura pericárdica e do tecido peritímico^{24,26,29,30,31}.

A videotoracoscopia pode ser realizada com acesso pelo hemitórax esquerdo, com o doente em decúbito dorsal horizontal, com o lado esquerdo elevado, aproximadamente, 30 a 45º e as incisões (em número de três a quatro) são feitas mais anteriormente, entre a linha axilar média e a artéria mamária interna^{33,40}. Kaiser e cols operaram 15 doentes com esta técnica (pelo hemitórax esquerdo), sendo nove timomas encapsulados e foi frequente a realização de uma minitoracotomia inframamária esquerda complementar²⁹.

Aqueles que utilizam uma incisão complementar cervical anterior, com ou sem elevador de esterno, relatam uma facilidade na liberação dos pólos superiores e na ligadura das veias tímicas^{32,33,34,35}.

Os que fazem a timectomia pelo lado direito, posicionam o doente em decúbito lateral esquerdo e as incisões, em número de três a quatro, para a introdução dos instrumentais, entram pelo hemitórax direito entre a linha axilar anterior e a escápula e relatam que conseguem liberar bem os pólos superiores até o pescoço sem a cervicotomia^{29,30,36,37,38,39,40}.

Mack e Scruggs (1998) demonstraram a realização de timectomia tipo T2a com a extensão descrita comprovada com fotos, porém muitos que realizam a timectomia tipo T2a realizaram uma ressecção mais limitada de acordo com a avaliação de Jaretski³⁹.

Segundo Yim e cols. a utilização desta técnica foi associada a uma menor necessidade de analgésicos no período pós operatório ($p < 0.05$), a um menor período de internação (cinco dias em média) ($p < 0.05$) e a um acréscimo no tempo da operação (107.8+/-22.2 minutos) ($p < 0.05$) quando comparada com a timectomia por esternotomia total. Ele realizou oito timectomias em doentes miastênicos por operação torácica vídeo-assistida, sendo dois timomas no estágio I³⁷. Savcenko e cols (2002) em 10 anos de experiência realizaram 47 timectomias por videotoroscopia direita (T2a) em pacientes miastênicos, com 2% de conversão (por hemorragia) e tiveram uma média de permanência hospitalar de 1,64 dias, uma média de seguimento de 53 meses com CSR de 14%, PR de 8%, MM de 39%, I de 22%, U de 14% e W de 3%³¹. Locertales e cols (2004) realizaram 25 timectomias (ressecção tipo T2a pelo lado direito) e tiveram uma média de permanência hospitalar de 4,2 dias, sem nenhuma mortalidade e com três conversões (duas por hemorragia e uma por dificuldade cirúrgica). Este grupo teve um período de acompanhamento que variou de 14 a 68 meses com 11 pacientes assintomáticos sem medicação, 10 pacientes com medicação com melhora e quatro pacientes sem melhora do quadro miastênica. Este autor encontrou em dois pacientes operados achados de timo remanescentes em hemitórax esquerdo na tomografia computadorizada e foram submetidos a nova videotoroscopia esquerda⁴⁰.

Ruckert e cols. (2000) em estudo anátomo-cirúrgico em cadáveres demonstraram uma ressecção mais incompleta do acesso pela direita do que pela esquerda⁴¹.

Chang e cols. (2005) realizaram um estudo prospectivo comparando 15 pacientes submetidos à timectomia por videotoroscopia bilateral e 16 pacientes submetidos a timectomia pos esternotomia (timectomia tipo T-3b), com achado significativo de que a técnica por vídeo apresentou maior tempo operatório, com menor sangramento intra-operatório. Os pacientes submetidos a timectomia tipo T-3b apresentaram conforme escala vi-

sual de dor queixa álgicas significativamente maior nos três primeiros meses pós-operatório, com frequência de remissão da miastenia semelhantes⁴².

O primeiro relato da realização de uma timectomia "estendida" com ressecção videotoroscópica de todo o timo e gordura pericárdica bilateral associada a uma exploração cervical com utilização de um elevador de esterno, ressecção tipo T2b (VATET) foi feita por Novelino e cols (1994). Eles relataram a realização de 10 timectomias em doentes miastênicos, sendo dois timomas no estágio I, utilizando uma incisão cervical transversa e videotoroscopia bilateral com os trocarteres entrando no 10 espaço intercostal, linha axilar anterior e os outros dois ao longo da linha inframamária lateral, no 2o e 5o espaço intercostal, sendo realizada inicialmente à esquerda, com o doente em posição de decúbito dorsal horizontal. O tempo operatório variou de 50 minutos a um máximo de 300 minutos e o tempo médio de internação foi de cinco dias³². Scelsi e cols (1996), Saito e cols (1998) e Mantegazza e cols (2003) realizam também esta mesma técnica de timectomia estendida^{43,35,33}.

Mantegazza e cols (2003) compararam 157 pacientes miastênicos submetidos à VATET com 47 pacientes miastênicos submetidos à timectomia transesternal estendida (ressecção tipo T3b) e concluíram que a remissão completa foi semelhante (curva de Kaplan-Meier), sendo uma alternativa válida para a cirurgia T-3b na MG, com baixa morbidade e melhor aceitação (cosmética)³³.

Bramis e cols. em 2004 publicaram 10 pacientes submetidos à timectomia transcervical vídeo-assistida (VATT) com 90% de melhora, em um seguimento médio de 63,8 meses⁴⁴.

Uma outra forma de timectomia estendida por videotoroscopia em pacientes miastênicos foi descrita por Zielinski et al que utilizaram uma cervicotomia e uma incisão subxifoideana com a introdução de um elevador de esterno introduzido por estas duas incisões. A óptica foi introduzida, inicialmente, pelo hemitórax direito e em seguida pelo hemitórax esquerdo. Estes autores relataram em 100 pacientes operados, 71% de tecido tímico ectópico, principalmente no tecido peritímico (37%) e na janela aórtico-pulmonar (33%). Destes, 48 pacientes acompanhados por um ano, 83% obtiveram melhora com 1 óbito pela miastenia gravis. Vinte e cinco pacientes foram acompanhados por 2 anos com 32% de remissão completa⁴⁵.

A ressecção de timomas, no estágio I, e de cístos tímicos utilizando a videotoroscopia também foi realizada por outros cirurgiões^{30,46}.

A eficácia deste tipo de operação ainda é desconhecida por falta de tempo de acompanhamento, mas, alguns relatam resposta similar às outras técnicas de timectomia^{30,33,38,39}. Quanto à seleção dos doentes, há uma certa tendência para indicá-la nos casos de Miastenia Gravis de início recente, com sintomas mais moderados

e em doentes mais jovens, uma vez que se trata de uma operação ainda nova, com pouca casuística e que está em constante avanço não só instrumental como técnico²⁶. Os que a realizam desta forma relatam a vantagem de se realizar uma ressecção total da glândula, com menos dor, com menor morbidade, menor permanência hospitalar e um melhor resultado estético^{24,29,30,37}. Estas mesmas vantagens foram encontradas, também, em diversos outros procedimentos realizados por vídeotoracoscopia^{47,48,49}.

Como essa técnica depende dos equipamentos apropriados, e de um treinamento para o cirurgião, ela tem realmente de um custo inicial maior, porém isso pode ser compensado com uma permanência menor de hospitalização, com menor morbidade e com retorno mais rápido para o trabalho^{24,29}.

Por se tratar, ainda, de técnicas novas, existem desvantagens como um acréscimo de tempo sob anestesia com bloqueio brônquico; de se operar utilizando-se uma tela plana, com visão apenas bidimensional (a cirurgia robótica apresenta a vantagem da imagem tridimensional e trabalhar com pinças com mobilidade de 360°) e a perda do sentido de palpação^{50,51}. Atenção especial foi dada por alguns cirurgiões ao trauma dos trocartes no feixe vaso-nervoso intercostal com o aparecimento da dor aguda ou crônica^{15,52}. Landreneau e cols. não encontraram diferença significativa no aparecimento da dor crônica em doentes submetidos à ressecção pulmonar por toracotomia ou por operação torácica video-assistida⁵². Objetivando reduzir este trauma sobre o nervo intercostal alguns cirurgiões preconizam uma ressecção parcial da costela¹⁵ e outros não utilizam os trocartes com entrada direta dos instrumentais pela incisão⁵³. Isto pode ser associado a uma flexão da mesa de operação de forma a aumentar os espaços intercostais dos doentes em posição de decúbito lateral, evitando a inclinação exagerada do toracoscópio durante o procedimento³⁷.

Observa-se nitidamente que à medida em que as operações vão sendo realizadas, há uma diminuição do tempo operatório⁵³. Com a presença do "zoom" da câmara bidimensionais ou tridimensionais, há uma melhor visualização do tecido a ser dissecado com excelente iluminação, a insuflação de CO₂ facilitando a dissecação dos tecidos mediastinais e ainda tem a vantagem, da demonstração para os auxiliares e aprendizes, além de se poder registrar em vídeo todas as etapas da operação⁵³.

Timectomia por Cirurgia Torácica Robótica-assistida (RATS)

Com a evolução da cirurgia por robótica, alguns centros têm realizado a timectomia relatando vantagens devido a precisão na dissecação, a imagem em três dimensões e os instrumentais desenvolvidos com uma mobilidade muito maior quando comparados com aqueles da VATS^{55,56}.

A RATS cria uma abordagem de fácil realização da timectomia em termos da localização do nervo frênico contralateral e dos pólos superiores do timo. A timectomia por RATS está indicada em todos os pacientes com miastenia gravis (MG) não timomatosa e em pacientes com MG timomatosa com timoma ressecável, tipicamente Masaoka-Koga I e II. A timectomia por RATS do lado esquerdo é superior por razões anatômicas e nos pacientes especiais com MG. Até agora, a timectomia RATS de três trocartes do lado esquerdo é a combinação perfeita de ressecção radical e invasão mínima entre várias abordagens para timectomia⁵⁶.

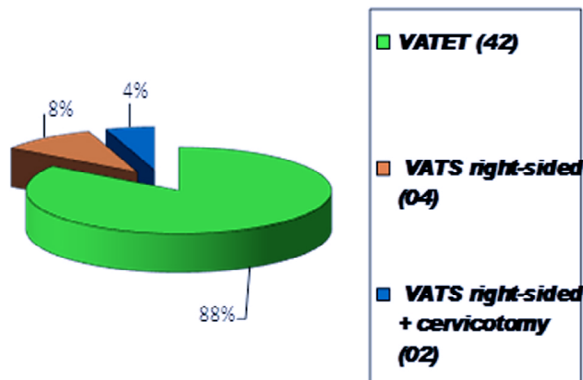
Nas 32 timectomias robóticas relatadas por uma instituição austríaca, sem óbito e pequena morbidade intra-operatório ou pós-operatório. Um paciente (3%) foi convertido a toracotomia devido a sangramento da veia torácica interna direita. Complicações pós-operatórias menores incluiu uma infecção de ferida em um local do trocarter e um paciente com embolia pulmonar periférica. Não ocorreu nenhuma perda sanguínea intra-operatória importante. Tubos torácicos foram removidos no 2o dia de pós-operatório (variação de 2 a 6 dias). A permanência hospitalar média foi de 6 dias (variação de 4 a 15 dias). Os altos custos são um dos principais pontos de críticas com operações assistidas por robôs. Foi avaliado os custos de timectomia para várias abordagens minimamente invasivas. O uso do robô é significativamente mais caro; apresentou custos adicionais de cerca de 91% com VATS convencional (1860,00 Euros X 3561,00 Euros)⁵⁷. Esses custos extras são decorrentes principalmente pelos caros instrumentos robóticos, que pode ser reutilizado apenas um número limitado de vezes⁵⁸. Porque todos os resultados publicados não favorecem nenhuma das técnicas minimamente invasivas e sem randomização, ensaios prospectivos estão disponíveis e apenas observações gerais podem ser feitas do porquê se prefere a abordagem robótica. O mediastino superior é uma área anatômica difícil de alcançar quando abordado por toracoscopia convencional. Trabalhando por vídeotoracoscopia em região anatômica vulnerável com grandes vasos e nervos certamente representa um risco potencial: a imagem do campo operacional no monitor é apenas bidimensional com perda de percepção de profundidade, os movimentos das mãos do cirurgião têm que ser executados de forma contrária à direção que os instrumentos se destinam dentro da cavidade pleural e o tremor da mão do cirurgião é maior por instrumentos toracoscópicos. Isso torna particularmente difícil dissecar o timo na região do pescoço e alcançar a gordura peritímica no hemitórax contralateral⁵¹.

Esse mesmo trabalho citado anteriormente interroga a razão de usar um sistema robótico com uma aparelhagem maior e significativamente custos mais elevados se a timectomia por VATS for viável e segura e produz excelentes resultados em longo prazo. E eles finalizam o artigo lembrando que apenas com ensaios randomizado, pode se conseguir essa resposta.

Nossa Casuística

A nossa casuística é representada por 48 pacientes portadores de Miastenia Gravis submetidos à VATS no período de maio de 1995 a dezembro de 2015, no Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ. Destes, 42 foram pela técnica estendida com acesso cervical e videotoracoscopia direita e esquerda, ressecção tipo T2b (VATET), em quatro a timectomia foi realizada somente pela videotoracoscopia direita e em dois, a timectomia foi realizada pela cervicotomia e videotoracoscopia direita (Fig 1).

Figura 1. Gráfico das cirurgias realizadas.



| | |
|-----------|----------------|
| Feminino | 37 pac (88,0%) |
| Masculino | 05 pac (12,0%) |
| Idade | 17 – 70 anos |
| IIIb | 38 pac (91,2%) |
| IIIa | 02 pac (4,8%) |
| IIa | 01 pac (2,4%) |
| IVb | 01 pac (2,4%) |

Dos 42 doentes submetidos à timectomia estendida (VATET), 2 eram portadores de timoma (com tamanho de 3 cm); cinco (12,0%) eram do sexo masculino e os demais do sexo feminino (88,0%); a idade dos doentes variou de 17 a 70 anos. A classificação destes pacientes com relação à Miastenia Gravis foi baseada na MGAF.

Como preparo pré-operatório, excetuando os doentes da classe IIa e IIIa todos os demais doentes foram submetidos à plasmaferese com duas a três sessões com intervalo de 24 horas entre elas, sendo a última realizada na véspera da operação. O período de preparo pré-operatório variou de dois a cinco dias.

Todos os doentes foram intubados com tubo endotraqueal de duplo lumen.

A posição do doente para a realização da operação foi o decúbito dorsal horizontal com os braços abertos. O hemitórax direito foi abordado inicialmente e o esquerdo, posteriormente. Foi utilizado um arco de metal para apoiar o elevador de esterno localizado no nível da fúrcula esternal, elevado a 40 cm de altura da mesma (Fig 2).

Duas equipes, uma posicionada na cabeceira e a outra do lado direito da mesa cirúrgica, iniciavam o procedimento (Fig 3).

Figura 2. Localização do elevador de esterno (cervicotomia) e dos trocartes no hemitórax esquerda para a videotoracoscopia (Extraído de SAITO EH. Metodização da técnica da timectomia radical por videotoracoscopia bilateral associada a cervicotomia transversa na Miastenia Gravis. Pulmão-RJ 7(2): 130-140, 1998).

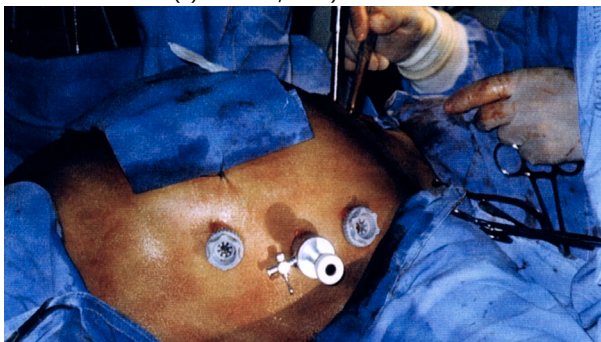
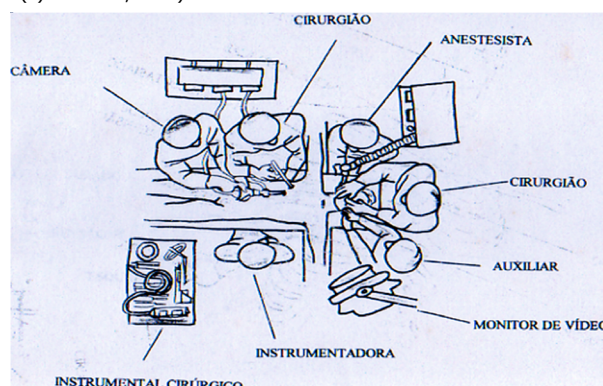


Figura 3. Posicionamento das duas equipes. (Extraído de SAITO EH. Metodização da técnica da timectomia radical por videotoracoscopia bilateral associada a cervicotomia transversa na Miastenia Gravis. Pulmão-RJ 7(2): 130-140, 1998).



A dissecação cervical era realizada com uma incisão transversa anterior de cerca de 5 a 8cm, 2cm acima da fúrcula esternal. A videotoracoscopia, inicialmente à direita e posteriormente à esquerda, era realizada com três trocartes de 10mm, dois localizados entre a linha hemiclavicular e a linha axilar anterior, no 3º e 6º espaços intercostais e o outro, no 5º espaço intercostal, linha axilar anterior, com a retirada não somente do timo, mas também da gordura pericárdica e de todo o tecido peritímico, bilateralmente, como descrito na técnica³¹. Todos os tecidos ressecados foram retirados pela incisão cervical (Fig 4 e 5). Durante a operação os nervos frênicos direito e esquerdo eram visualizados e cuidadosamente preservados.

Não houve mortalidade operatória. Foi necessária uma (2,4%) conversão para uma esternotomia parcial devido a presença de muita gordura junto ao tecido tímico. Esta esternotomia foi realizada pela suspeita de se deixar restos tímicos após a videotoracoscopia. As gorduras pericárdicas direita e esquerda neste caso foram facilmente ressecadas. O tempo operatório médio foi de 210 minutos. Três (7,2%) doentes necessitaram suporte ventilatório no pós-operatório e permaneceram por período prolongado no centro de terapia intensiva (CTI) (60 dias, 30 dias e 15 dias), dois deles com pneumonia. Todos os outros casos foram extubados ainda na sala de operação, permanecendo cerca de 24 horas no CTI ou unidade intermediária. Os drenos foram retirados, em média, com

dois dias de pós-operatório. Houve média de permanência pós-operatória hospitalar de 7,6 dias (média de 12,6 dias de internação). Houve fácil controle do quadro doloroso, com analgésicos (dipirona ou paracetamol) e anti-inflamatórios não hormonais, que foram mantidos regularmente nos primeiros dois dias do período pós-operatório. Esse esquema de analgesia foi feito em todos os doentes, associado a bloqueios com bupivacaína a 0,5% dos nervos intercostais correspondentes aos orifícios dos trocarteres.

Figura 4. O timo e a gordura pericárdica retirados pela incisão cervical (Extraído de SAITO EH. Metodização da técnica da timectomia radical por vídeotoracoscopia bilateral associada a cervicotomia transversa na Miastenia Gravis. Pulmão-RJ 7(2): 130-140, 1998.)

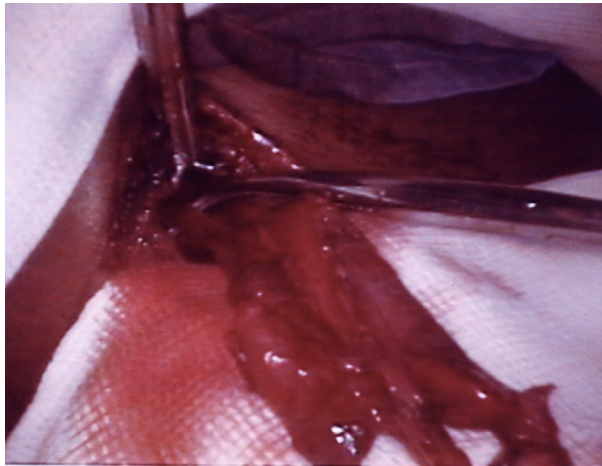
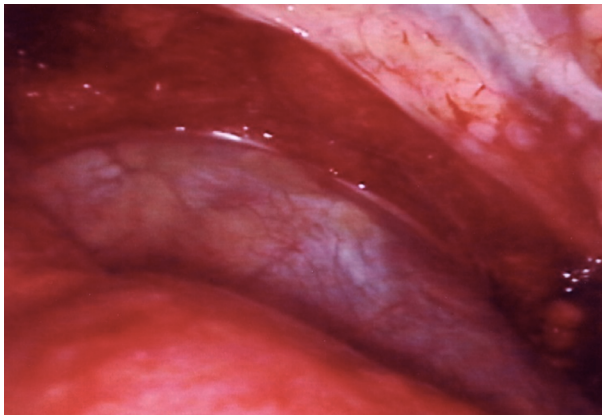


Figura 5. Visão do mediastino anterior sem o timo e a gordura pericárdica bilateral (Extraído de SAITO EH. Metodização da técnica da timectomia radical por vídeotoracoscopia bilateral associada a cervicotomia transversa na Miastenia Gravis. Pulmão-RJ 7(2): 130-140, 1998.)



Sete doentes apresentaram disfonia, logo nos primeiros dias de pós-operatório, a qual progressivamente melhorou em cinco e permaneceu em dois doentes (4,8%). Nestes dois doentes a laringoscopia demonstrou paralisia de corda vocal esquerda com melhora parcial da disfonia após sessões de fonoaudiologia. Nos que apresentaram disfonia transitória a laringoscopia não foi realizada.

Houve duas (4,8%) lesões vasculares, ocorridas durante a dissecação cervical. Uma lesão foi de artéria inominada no final da operação que necessitou de esternotomia para o reparo, sendo este um doente que já tinha sido submetido a uma timectomia supra-esternal com

presença de muitas aderências nos tecidos, com presença ainda de timo residual e sem melhora clínica. Após este caso não indicamos mais re-operações para ressecção de tecido tímico residual por vídeotoracoscopia. A outra lesão foi de veia torácica interna esquerda, a qual foi reparada pela cervicotomia.

Dois (4,8%) pacientes apresentaram distúrbio da coagulação após plasmaferese com presença de grande coágulo intrapleural esquerdo e outro com hemotórax importante com drenagem bilateral. O paciente com grande coágulo intrapleural foi tratado com uso de estreptoquinase 1.500.000U através do dreno torácico, com diminuição importante do coágulo, não sendo re-operado. O outro paciente com hemotórax teve que ser re-operado com achado de sangramento difuso da área de ressecção, com necessidade de transfusão de fatores de coagulação para o tratamento da discrasia sanguínea e evoluiu bem. Nestes dois pacientes a plasmaferese foi realizada sem a reposição de plasma. A reposição de plasma foi realizada nos demais pacientes submetidos a plasmaferese pré operatória como parte de reposição após retirada do plasma filtrado. Este fato nos faz reforçar a necessidade de realizar a reposição volêmica na plasmaferese não somente com albumina, mas também com plasma.

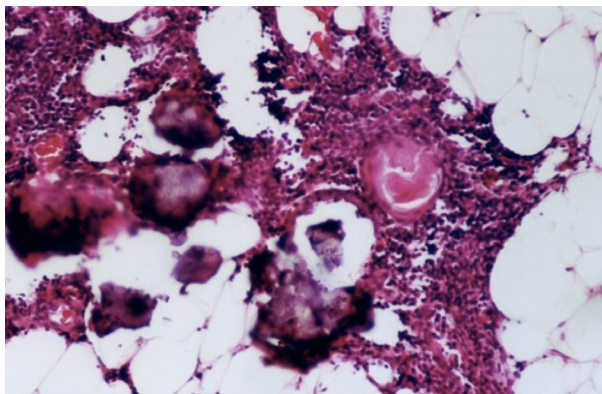
Todos os doentes retornaram à medicação utilizada para o controle da Miastenia Gravis, logo no primeiro dia de pós-operatório.

No acompanhamento pós-operatório, seguindo as orientações da MGAF, em um período que variou de 48 a 264 meses, foi observado um (2,4%) óbito (D of MG) e os demais (97,6%) se encontram com melhor controle da doença – (I) *improved* (CSR, PR OU MM) com relação ao controle da Miastenia Gravis. Este paciente que foi a óbito apresentou crise miastênica desencadeada por infecção urinária e faleceu no quarto mês de pós-operatório. Trata-se de uma paciente que havia sido submetida à re-operação por VATET pós-timectomia transcervical com achado de restos tecido tímico.

As peças cirúrgicas foram encaminhadas à patologia, separadas: timo, gordura pericárdica direita, gordura pericárdica esquerda e outros tecidos peritímicos quando presentes. Rigorosamente, o timo era separado das gorduras pericárdicas com a cápsula intacta, de forma que não foram observados casos de fragmentação desta glândula com as gorduras e tecidos peritímicos. Os resultados histopatológicos dos 42 pacientes operados pela VATET foram: (55,2%) hiperplasias tímicas, (24,0%) involuções tímicas, (16,8%) timos normais e dois (4,8%) timomas (um capsulado e outro com invasão microscópica da cápsula). Um achado de grande interesse na análise histopatológica foi a presença de tecido tímico ectópico (não sendo uma fragmentação da glândula) em sete (16,8%) doentes. Seis apresentavam-no na gordura pericárdica esquerda

e um, nas gorduras pericárdicas direita e esquerda e na região cervical (Fig 6).

Figura 6. Em meio à gordura pericárdica, presença de tecido tímico (40x) (Extraído de SAITO EH. Metodização da técnica da timectomia radical por vídeotoracoscopia bilateral associada a cervicotomia transversa na Miastenia Gravis. *Pulmão-RJ* 7(2): 130-140, 1998.)



Considerações Finais

A timectomia por CTVA vem sendo cada vez mais realizada, uma vez que os resultados apresentados por vários autores demonstram eficiência semelhante as realizadas por cirurgia convencional, com vantagens realacionadas a uma cirurgia minimamente invasiva. A técnica da timectomia estendida por CTVA descrita oferece uma tripla visão (cervical, intra-tórax direita e esquerda) com a certeza de uma ressecção não só de todo o timo como dos tecidos peri-tímicos sem a necessidade de uma esternotomia total. Semelhante a

outros procedimentos realizados por vídeo-cirurgia, a metodização da técnica é muito importante e a medida que se realizam mais procedimentos a segurança e a eficácia se consolidam.

No Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ se iniciou o Programa de Cirurgia Robótica da Disciplina de Cirurgia Torácica no dia 5 de abril de 2019 com a realização de uma ressecção de timoma capsulado de 10 cm, sem MG e no dia 14 de junho de 2019 realizamos uma timectomia sem timoma em uma paciente portadora de MG – Siate-ma Robótico Da Vinci Xi – 3 braços (Fig. 7).

Figura 7. Docking do robô pelo lado esquerdo do paciente. Braço 2 câmera, incisão de 8 mm submamária linha axilar anterior. Braço 1 pinça de apreensão Cardiere, incisão de 8 mm submamária linha hemiclavicular esquerda. Braço 3 pinça Maryland Bipolar, incisão de 8 mm próximo a inserção do músculo peitoral esquerdo no úmero e trocarter de 12 mm para o assistente 10 cm abaixo entre o braço 1 e 2.



Referências

- BUCKINGHAM, J. M.; HOWARD F. M.; BERNATZ, P. E.; et al. The Value of Thymectomy in Myasthenia Gravis: a Computer-Assisted Matched Study. *Ann. Surg.*, 184 (4): 453-457, 1976.
- COOPER, J. D.; AL-JILAHAWA, A. N.; PEARSON, F. G.; et al. An Improved Technique to Facilitate Transcervical Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann. Thorac. Surg.*, 45 (3): 242-247, 1988.
- JARETZKI III, A.; PENN, A. S.; YOUNGER, D. S.; et al. "Maximal" Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Results. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 95 (5): 747-757, 1988.
- MASAOKA, A.; MONDEN, Y.; SEIKE, Y.; et al. Reoperation after Transcervical Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Neurology (Ny)*, 32: 83-85, 1982.
- PAPATESTAS, A. E.; GENKINS, G.; KORNFELD, P.; et al. Effects of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *Ann. Surg.*, 206: 79-88, 1987.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375:511.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol* 2019; 18:259.
- Guillermo GR, Téllez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, et al. Response of thymectomy: clinical and pathological characteristics among seronegative and seropositive myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Scand* 2004; 109:217.
- Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011; 44:36.
- JARETZKI III, A.; BAROHN R.J.; ERNSTOFF, R.M., et al. Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standart. *Ann. Thorac. Surg.*, 70:327-334, 2000.
- ASSIS, J. L.; MARCHIORI, P. E.; ZAMBON, A. A.; et al. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Evaluation of Results in 282 Patients. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 47 (3): 117-120, 1992.
- DEFILIPPI, V. J.; RICHMAN, D. P.; FERGUSON, M. K. Transcervical Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann. Thorac. Surg.*, 57: 194-197, 1994.
- NUSSBAUM, M. S.; ROSENTHAL, G. J.; SAMAHA, F. J.; et al. Management of Myasthenia Gravis by Extended Thymectomy with Anterior Mediastinal Dissection. *Surg.*, 112: 681-688, 1992.
- ANDREASSIAN, B. *Nouvelles Techniques en Chirurgie Thoracique*. 2e Partie Presse Med., 24: 1127-1132, 1995.
- RICHARDSON, J.; SABANATHAN, S. Pain Management in Video Assisted Thoracic Surgery: Evaluation of Localised Partial Rib Resection. A New technique. *J. Cardiovasc. Surg.*, 36: 505-509, 1995.
- Rowland P. *Merrit's Text Book of Neurology*, 9 ed. William Wilkins, 1995.
- HIGA, C. Timectomia e Miastenia Grave. Tese de Mestrado em Cirurgias Gerais - Setor Torácico. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), 1985.
- SCHUMM, F.; WIETHÖLTER, H.; MOGHADAM, A. F.; et al. Thymectomy in Myasthenia with Pure Ocular Symptoms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48: 332-337, 1985.
- TOSTA, E. D.; FERNANDES, R. N. M. Miastenia Grave. Tratamento com Timectomia, Corticoide e Plasmaferese. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 47 (1): 39-50, 1989.
- LANSKA, D. J. Indications for Thymectomy in Myasthenia Gravis. *Neurology*, 40: 1828-1829, 1990.
- Kelling G. Über Oesophgoskopie, Gastroskopie und Koelioskopie. *Münch Med Wochenschr* 49:21, 1901.
- GOTTI, G.; PALADINI, P.; HAID, M. M.; et al. Late Recurrence of Thymoma and Myasthenia Gravis. *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 29: 37-38, 1995.

23. PAPATESTAS, A. E.; POZNER, J.; GENKINS, G.; et al. Prognosis in Occult Thymomas in Myasthenias Gravis Following Transcervical Thymectomy. *Arch. Surg.*, 122: 1352-1356, 1987.
24. KAISER, L. R.; SHRAGER, J. B. Video-Assisted Thoracic Surgery: The Current State of the Art. *A. J. R.*, 165: 1111-1117, 1995.
25. LANDRENEAU, R. J.; MACK, M. J.; HAZELRIGG, S. R.; et al. Video-Assisted Thoracic Surgery: Basic Technical Concepts and Intercostal Approach Strategies. *Ann. Thorac. Surg.*, 54: 800-807, 1992.
26. SUGARBAKER, D. J. Thoracoscopy in the Management of Anterior Mediastinal Masses. *Ann. Thorac Surg*, 56: 653-656, 1993.
27. CRUCCITI, F.; DOGLIETTO, G. B.; BELLANTONE, R.; et al. Effects of Surgical Treatment in Thymoma with Myasthenia Gravis: Our Experience in 103 Patients. *J. Surg. Oncol.*, 50: 43-46, 1992.
28. Landreneau RJ, Dowling RD, Castillo WM. Thoracoscopic resection of an anterior mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 142.
29. KAISER, L. R. Video-Assisted Thoracic Surgery. *Current State of the Art. Ann. Surg.*, 220 (6): 720-734, 1994.
30. ACUFF, T. E.; Thoracoscopy for mediastinal masses and thymectomy. In: *Atlas of video-assisted thoracic surgery*. Brown WT (Ed). Philadelphia, WB Saunders: 245-249, 1994.
31. SAVCENKO, M.; MACK, M.; et al Video-assisted thymectomy for myasthenia gravis: an update of a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 22:978-83,2002.
32. NOVELINO, L. ; LONGONI, M.; SPINELLI, L. ; et al. "Extended" thymectomy, without sternotomy, performed by cervicotomy and thoracoscopic technique in the treatment of myasthenia gravis. *Int Surg* 79:378-381, 1994.
33. MANTEGAZZA, R.; BAGGI, F.; BERNASCONI, P.; et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy (VATET) and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. *J. Neurol. Sci.* 212: 31-36, 2003
34. SHIGUEMURA, N.; SHIONO, H.; INOUE, M.; et al. Inclusion of the transcervical approach in video-assisted thoracoscopic extended thymectomy (VATET) for myasthenia gravis: a prospective trial. *Surg. Endosc.* 20: 1614-1618, 2006.
35. SAITO, E. H.; HIGA, C.; NUNES, R. A.; et al. Metodização da técnica da timestomia radical por videotoroscopia bilateral associada a cervicotomia transversa na Miastenia Gravis. *Pulmão-RJ* 7(2): 130-140, 1998.
36. ROVIARO, G.; VAROLI, F.; NUCCA, O.; et al. Videothoracoscopic approach to primary mediastinal pathology. *Chest*, 117:1179-1183, 2000.
37. YIM, A. P. C. Minimizing Chest Wall Trauma in Video-Assisted Thoracic Surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 109: 1255-1256, 1995.
38. MINEO, T. C.; et al. Thoracoscopic thymectomy in autoimmune myasthenia: results of left-side approach. *Ann. Thorac. Surg.* 69: 1537, 2000.
39. MACK, M. J.; SCRUGGS G. Video assisted thoracic surgery for myasthenia gravis. *Chest. Surg. Clin. North Am.* 8: 809, 1998.
40. LOCERTALES, J.; JAME, J.A.; CONGREGADO, M. et al. Video-Assisted Thoracoscopic Thymectomy for the Treatment of Myasthenia Gravis. *Arch. Bronconeumol.* 40(9):409-413, 2004.
41. RUCKERT, J. C.; WALTER, M.; MULLER, J. M. Pulmonary function after thoracoscopic thymectomy versus median sternotomy for myasthenia gravis. *Ann. Thorac. Surg.* 70: 1656-1661, 2000.
42. CHANG, P. C.; CHOU, S. H.; KAO, E. L.; et al. Bilateral video-assisted thoracoscopic thymectomy vs. extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis: a prospective study. *Eur. Surg. Res.* 37(4): 199-203, 2005.
43. SCELSE, R. et al. Detection and morphology of thymic remnants after video-assisted thoracoscopic thymectomy (VATET) in patients with myasthenia gravis. *Int. Surg.* 81: 14, 1996.
44. Bramis J, Diamantis T, Tsigris C, Pikoulis E, Papaconstantinou I, Nikolaou A, et al. *Surg endosc* 2004;18(10):1535-8.
45. ZIELIŃSKI, M.; KUZDZL, J.; SZLUBOWSKI, A.; et al. Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic "maximal" thymectomy – operative technique and early results. *Ann. Thorac. Surg.* 78: 404-410, 2004.
46. SUSTER, S.; ROSAI, J. Thymus. In *Sternberg, S. S. Histology for Pathologists*, Raven Press Ltd., New York, 1992, 261-277.
47. LEWIS, R. J.; CACCAVALE, R. J.; SISLER, G. E.; et al.. One Hundred Consecutive Patients Undergoing Video-Assisted Thoracic Operations. *Ann. Thorac. Surg.*, 54: 421-426, 1992.
48. SALO, J. A. The Role of Videothoracoscopy in the Diagnosis and Treatment of Chest Diseases. *Ann. Med.*, 26: 401-404, 1994.
49. HURLEY, J. P.; MC CARTHY, J.; WOOD, A. E. Retrospective Analysis of the Utility of Video-Assisted Thoracic Surgery in 100 Consecutive procedures. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 8: 589-592, 1994.
50. LEÃO, L. E. V. Cirurgia Torácica Videoassistida: Reflexões. *Rev. Ass. Med. Brasil.*, 40 (4): 233-234, 1994. (Editorial).
51. Rea F, Marulli G, Bortolotti L, Feltracco P, et al. Experience With the "Da Vinci" Robotic System for Thymectomy in Patients With Myasthenia Gravis: Report of 33 Cases. *Ann Thorac Surg* 2006;81:455-9.
52. LANDRENEAU, R. J.; MACK, M. J.; HAZELRIGG, S. R.; et al. Prevalence of Chronic Pain After Pulmonary Resection by Thoracotomy or Video-Assisted Thoracic Surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 107: 1079-1086, 1994.
53. LIU, H. P.; LIN, P. J.; CHANG, J. P.; et al. Video-Assisted Thoracic Surgery. Manipulation Without trocar in 112 Consecutive Procedures. *Chest*, 104: 1452-1454, 1993.
54. JANCOVICI, R.; LAZDUNSKI, L. L.; PONS, F.; et al. Complications of Video-Assisted Thoracic Surgery: A Five-Year Experience. *Ann. Thorac. Surg.*, 61: 533-537, 1996.
55. ASHTON, R. C. Jr; et al. Totally endoscopic robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Ann. Thorac. Surg.* 75: 569, 2003.
56. RÜCKERT, J. C., ISMAIL, M.; SWIERZY, M. et al. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci robotic system for myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1132: 329-335, 2008.
57. Augustin F, Schmid T, Sieb M, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery versus Robotic-Assisted Thoracoscopic Surgery Thymectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S768-71
58. Bodner J, Augustin F, Wykypiel H, et al. The da Vinci robotic system for general surgical applications: a critical interim appraisal. *Swiss Med Wkly* 2005;135:674-8.

Artigo



**Reparo Minimamente Invasivo do *Pectus Excavatum* (MIRPE)
Experiência do Instituto do Coração (InCor) FMUSP**
Minimally Invasive Repair of Pectus Excavatum
Experience of The Heart Institute (InCor) FMUSP

*Miguel L. Tedde¹
Niura Noro Hamilton²
José Ribas M. de Campos³
Alana Cozzer Marchesi⁴*

Resumo

O pectus excavatum é a deformidade da parede torácica mais frequente, ocorrendo 1:400 -1:700, com predominância do sexo masculino sobre o sexo feminino (7:1). Ainda que os déficits funcionais cardiorrespiratórios sejam cada vez mais identificados com os testes mais recentes, a indicação cirúrgica na maioria dos casos é por razões estéticas com repercussões psicológicas nas crianças e adolescentes. A idade considerada ideal para a cirurgia é variável na literatura, mas a intervenção no início da adolescência, após o estirão puberal, é bem adequada. A técnica clássica para a correção do pectus excavatum é a técnica aberta de Ravitch introduzida no final da década de 40. A técnica minimamente invasiva para o reparo do pectus , excavatum foi introduzida em 1998 por Donald Nuss e tornou-se a técnica de eleição quando possível na maioria dos serviços. Detalhes da técnica minimamente invasiva empregada no Instituto do Coração da USP, São Paulo-Brasil, são abordados neste capítulo.

Abstract

Pectus Excavatum (PE) is the most frequent thoracic deformity with an incidence of 1:400 births and a male:female ratio of 7:1. Although cardiopulmonary deficits are being more frequently recognized, surgery is performed for cosmetic reasons in most cases. The ideal age to operate on these patients varies in the literature. We consider reasonable to operate after the puberty growth spurt. The classical surgical technique to treat PE is the modified Ravitch technique since the 1940s. In 1998, Donald Nuss introduced the minimally invasive pectus excavatum repair (MIRPE) and since then it has been adopted in many thoracic services. Technical details of MIRPE are discussed in this paper.

Key words: pectus excavatum, reparo minimamente invasivo, videotoracoscopia, MIRPE.

1. Assistente Doutor do Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP; Cirurgião Torácico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, SP

2. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP; Cirurgia Torácica do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, SP.

3. Prof. Livre Docente do Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP

4. Fellow de Parede Torácica do Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP

Endereço para correspondência:

Miguel Tedde - Rua Itambe, 367, apt 151A, CEP 01239-001, Higienópolis, São Paulo - TEL: (11)3151-6500

Email: tedde@usp.br

O *pectus excavatum* e *carinatum*, que representam as duas principais deformidades da parede torácica anterior, são frequentemente associadas com alterações do tecido conectivo e hipodesenvolvimento muscular do tronco, incluindo tórax, abdômen e coluna vertebral. Ambos os defeitos têm, por isso, uma associação com escoliose e desordens do tecido conectivo como síndrome de Marfan e Ehlers-Danlos.

Figura 1. *Pectus excavatum*.

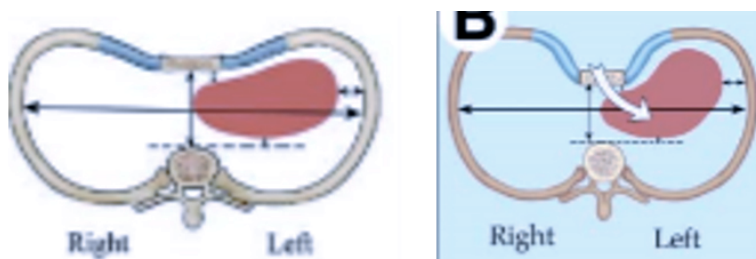


Classicamente conhecido como tórax em funil ou de sapateiro, o *pectus excavatum* é a deformidade mais frequente da parede torácica anterior e caracteriza-se pela depressão do esterno e das cartilagens condrocostais. O manúbrio, primeiro e segundo arcos geralmente são normais enquanto as cartilagens inferiores apresentam crescimento anormal, curvando-se em sentido posterior, levando o esterno em direção à coluna vertebral, o que provoca uma depressão acentuada na parede anterior do tórax.

Considerando que o índice de Haller não é adequado para classificar os diferentes tipos de *pectus excavatum*, a literatura registra várias propostas de classificação, com diferentes graus de complexidade e que na maioria dependem das imagens da tomografia de tórax para serem completadas¹.

Uma forma mais simples, e de utilidade prática é empregar a classificação de *pectus* tipo pires (*saucer shaped*) ou xícara (*cup shaped*, na literatura inglesa). Os dois tipos se opõem, sendo o tipo pires quando o defeito é bem localizado, e o tipo xícara, também chamado de "grand canyon" apresenta um comprometimento de grande extensão do esterno².

Figura 2. Esquema representando os *pectus* tipo pires (*saucer*) e xícara (*cup*).



Embora não seja esse o único fator, de forma geral essa classificação identifica os casos de *pectus*, que em tese, são aqueles nos quais existe maior risco de deslocamento da barra metálica utilizada na sua correção que são os *pectus* localizados, tipo xícara.

Nos casos mais graves a deformidade reduz o volume do tórax, deslocando o coração para a esquerda, embora nem sempre se consiga demonstrar consequências fisiológicas pelas provas de função pulmonar e cardíaca. Testes mais modernos e específicos recentemente têm demonstrado estas alterações.

A deformidade costuma ser detectada na primeira infância e torna-se cada vez mais evidente com o crescimento. Não existe índice ou indicativo de prognóstico que sirva de base para avaliar grau de desenvolvimento ou evolução da deformidade. A incidência desta deformidade é de 1/700 nascidos vivos, com predominância de 7:1 para o sexo masculino. Curiosamente é rara na raça negra. A maioria dos casos é isolada, embora alguns autores busquem uma tendência familiar. A etiologia desses processos já foi muito discutida, mas a única evidência comprovada foi a de que existe crescimento anormal das cartilagens. Embora seu aspecto histológico seja normal, exames mais específicos demonstram alterações dos núcleos de crescimento e da matriz da cartilagem hialina.

Em nosso meio, um estudo avaliou 1332 crianças de 11 a 14 anos de idade e demonstraram uma prevalência de PE de 1,2% e de PC de 0,67%³.

Reparo cirúrgico do *pectus excavatum*

Em 1920 Ferdinand Sauerbruch realizou o primeiro reparo de *pectus excavatum* utilizando a ressecção bilateral de cartilagens das costelas e a técnica de osteotomia do esterno. Essa técnica logo foi utilizada por outros cirurgiões na Europa e rapidamente ganhou popularidade nos EUA também.

Duas décadas depois Ravitch publicou sua experiência com oito pacientes nos quais ele usou grandes modificações na técnica de Sauerbruch. Mas foi em 1998 que Donald Nuss publicou sua revolucionária experiência com uma técnica minimamente invasiva que não requeria ressecção de cartilagens ou esternotomias, e que se baseava na colocação de uma barra metálica moldada por baixo do esterno por incisões laterais⁴.

Princípios e justificativas

A maior parte das crianças com *pectus excavatum* são assintomáticas, e o motivo de serem referidas para cirurgia é porque elas apresentam stress psicológico e tem uma imagem corpórea negativa e uma qualidade de vida muito ruim⁵.

Uma pequena série de pacientes queixa de dor torácica não específica e descon-

forto respiratório, especialmente naqueles casos de *pectus* muito profundo. Atualmente é possível mensurar os parâmetros cardíacos e pulmonares com algum grau de déficit. O defeito torácico em geral se agrava com o tempo e pode estar associado com escoliose e deslocamento do coração para o hemitórax esquerdo.

Avaliação pré-operatória e preparo

A tomografia de tórax, ou menos comumente em nosso meio a ressonância nuclear magnética, providenciam uma avaliação mais acurada da situação anatômica além de servir de base para a mensuração do índice de Haller (diâmetro transverso do tórax dividido pela distância entre esterno e a coluna vertebral no ponto de maior depressão) ou de outros índices de avaliação do *pectus excavatum*⁶.

Figura 3. Imagem de CT de tórax com medida do índice de Haller.



A grande maioria das crianças mostra função pulmonar normal em repouso enquanto uns poucos indivíduos com deformidades profundas podem apresentar padrão restritivo. A indicação cirúrgica frequentemente é por razões cosméticas e distúrbios psicológicos principalmente relacionados à qualidade de vida. Em nossa abordagem o reparo deve ser realizado no início da adolescência, após o espigão de crescimento, quando os pacientes estão mais preocupados com sua imagem corpórea e podem ter uma motivação mais forte para realizar a cirurgia.

Anestesia

No InCor, o MIRPE (*Minimally Invasive Repair of Pectus Excavatum*) é realizado sob anestesia geral com intubação orotraqueal simples e com anestesia peridural. Embora o uso de CO₂ durante a videotoracoscopia possa ser de ajuda durante a dissecação do túnel retroesternal, não temos tido necessidade de utilizar esse recurso por conta da técnica que desenvolvemos para realizar o túnel retroesternal⁷.

Reparo minimamente invasivo do *pectus excavatum* (MIRPE)

Essa técnica foi descrita por Nuss et al em 1998 e

ela se tornou o padrão ouro de correção cirúrgica do *pectus excavatum*. Estima-se que mais de 6000 casos já tenham sido corrigidos com essa técnica no mundo até hoje.

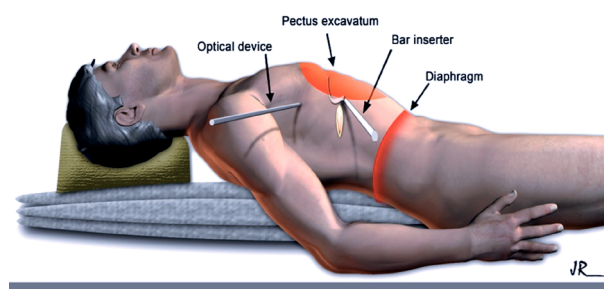
O termo "minimamente invasivo" foi utilizado por Nuss para indicar que nesta técnica as cartilagens costais não eram removidas, o esterno não era operado e que a abordagem cirúrgica, que usa incisões laterais evita cicatrizes anteriores pouco estéticas.

Desde sua introdução, várias modificações foram propostas à técnica originalmente descrita, sendo que algumas dessas modificações foram propostas pelo Serviço do InCor⁷⁻¹¹.

A técnica de MIRPE

O paciente é colocado em posição supina na mesa cirúrgica mas há diferenças no seu posicionamento final entre os cirurgiões do Serviço. Um dos autores (JRMC) utiliza coxins na região dorsal e mantém os braços ao longo do corpo. Teoricamente isso é feito para afastar o paciente da mesa cirúrgica e facilitar o manuseio da ótica¹².

Figura 4. Esquema demonstrando paciente posicionado com coxim elevando o tronco.



Entretanto, essa não é uma tática consensual. Outro autor (MLT) não utiliza coxins e mantém o paciente com os braços abertos. O racional é que por se tratar de um procedimento que tem alto componente estético, não faz sentido alterar a posição anatômica da caixa torácica, o que prejudica a avaliação do resultado estético ao final do procedimento.

O procedimento se inicia com a marcação dos pontos de reparo para a realização da cirurgia. Os acidentes anatômicos que devem ser assinalados são:

a) o ponto mais distal do osso esterno: isso por conta de que a barra metálica deve ficar apoiada no osso, e não faz sentido, de forma geral, que ela seja posicionada abaixo desse ponto.

b) as "cristas" de cada hemitórax: que correspondem ao ponto mais alto de cada hemitórax.

c) os "*hinge points*" ou traduzindo ponto da dobradiça, de cada hemitórax: esse é o termo que a literatura médica em inglês usa para designar o ponto onde a barra metálica é introduzida em um hemitórax, e de saída do hemitórax contralateral, onde considera-se mais favorável ao ponto mais crítico para que ocorra a curvatura da barra.

Figura 5. Marcação na pele mostrando o final do esterno (v invertido), ponto de maior depressão (x na linha média), a crista (pontilhado) e os "hinge points" sobre a crista.



d) as incisões laterais em cada hemitórax: idealmente essas incisões devem ser em torno do trajeto da barra, e por questões estéticas, devem ser realizadas no sentido dos arcos costais para respeitar as linhas de força da pele, ou em mulheres, utilizando-se o sulco mamário.

Figura 6. Marcação na pele no local das incisões cutâneas laterais que são determinadas após o posicionamento dos moldes.



Diferentemente do que acontece em nosso meio, muitos serviços de referência no tratamento de *pectus* iniciam a cirurgia pela realização do "crane", que é a denominação para a técnica de elevação do esterno. De forma geral, dois pontos de aço são passados no osso esterno e esses pontos são utilizados para realizar a tração do osso para cima aumentando o espaço e tornando mais segura a realização do túnel retroesternal¹³.

O procedimento se inicia pelas incisões laterais. Realiza-se dissecação romba até o plano muscular, criando-se um túnel subcutâneo até os "hinge points" de cada lado.

A seguir, o anestesiologista realiza apneia e utilizando pinça de mixer realiza-se a abertura das cavidades torácicas bilateralmente, retomando-se a ventilação do paciente com volume reduzido. Utilizando-se a mesma incisão da pele, um trocarte de 5,5mm é posicionado no espaço intercostal esquerdo imediatamente inferior ao "hinge point", e a ótica de 5mm 30 graus é introduzida para inspeção na cavidade.

A técnica da dissecação do túnel retroesternal que utilizamos foi desenvolvida no Serviço e difere da técnica original de Nuss. A descrição detalhada está publicada, mas será resumida a seguir⁸.

Figura 7. "Crane technique": sistema de elevação esternal após passagem de pontos de aço no esterno muito utilizado e difundido pelo Dr. H. Park da Coreia do Sul.



Figura 8. Incisão na pele e túnel subcutâneo até o "hinge point".



Figura 9. Introdução de instrumento longo para dissecação do túnel retroesternal e ótica pela incisão da pele.

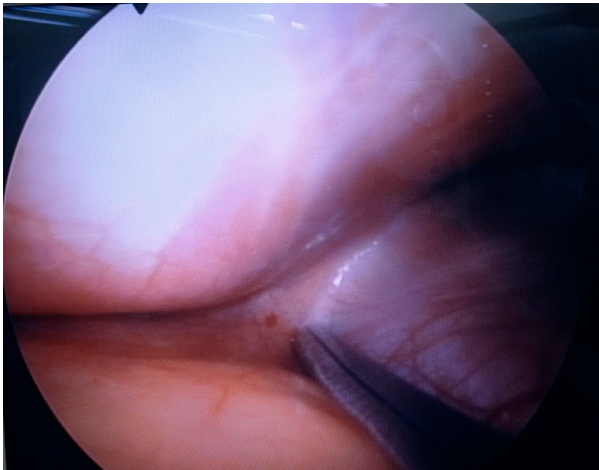


No ponto de vista de um dos autores (MLT) o racional é que não faz sentido iniciar a dissecação do túnel retroesternal pelo lado direito do paciente, considerando-se que nos casos de *pectus* o coração se encontra des-

viado para o lado esquerdo. Ou seja, iniciar a dissecação pela direita leva o instrumento de encontro ao coração. Além disso, o instrumento indicado para a dissecação do túnel na técnica original é o introdutor torácico que mede 58 cm de comprimento, o que o torna uma "alavanca" com alto potencial de dano às estruturas mediastinais. Dessa forma, foi desenvolvida a técnica de dissecação do túnel pelo lado esquerdo, utilizando-se instrumentos habituais de cirurgia como um Crawford longo ou pinças biarticuladas de videotoracoscopia.

A dissecação do túnel retroesternal se inicia pelo lado esquerdo com a introdução da pinça no *hinge point*. Guiado pela ótica, o cirurgião abre a pleura parietal mediastinal e, trabalhando sobre o pericárdio, prossegue com a dissecação em direção à cavidade torácica direita.

Figura 10. Visão toracoscópica do início da dissecação do túnel retroesternal. Note-se que o instrumento de dissecação está apoiado sobre o pericárdio, afastando essa estrutura da linha de dissecação.



Quando a linha média é ultrapassada a ótica é transferida para o lado direito para guiar o final da dissecação.

Figura 11. Ótica transferida para o lado direito do paciente para guiar o final da dissecação do túnel retroesternal.



Completada a dissecação do túnel, um dreno tubular nº 28 é tracionado da direita para a esquerda para funcionar como guia do trajeto do túnel retroesternal.

A utilização da toracoscopia bilateral e a realização dessas manobras por um time torácico bem treinado podem reduzir consideravelmente o risco desse tempo cirúrgico.

A seguir o introdutor torácico deve ser passado pelo túnel retroesternal e isso é realizado adaptando-se

a ponta do introdutor no dreno tubular de forma que o dreno sirva de guia. A presença do introdutor no túnel retroesternal simula a correção que a barra metálica irá promover e permite que, se necessário, sejam mudados os pontos de entrada e saída da barra no tórax para melhorar o efeito estético da correção.

Figura 12. Visão toracoscópica mostrando dreno tubular passado pelo túnel retroesternal para funcionar como guia para o introdutor e a barra metálica.

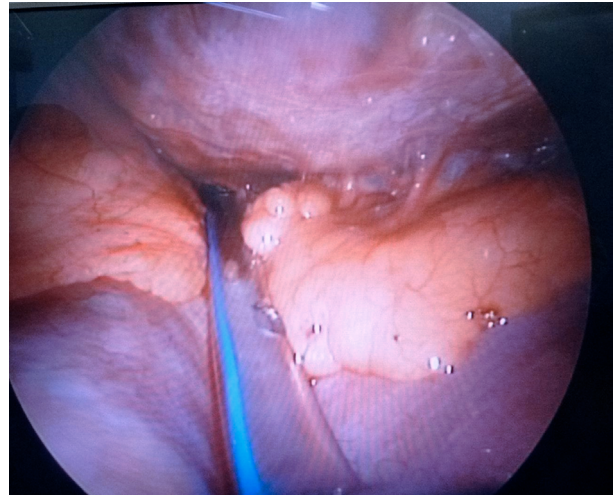


Figura 13. Introdutor torácico adaptado à extremidade do dreno torácico que serve como guia, sendo introduzido através do túnel retroesternal.



Em seguida é selecionado o molde maleável que tem o comprimento adequado para o caso, e esse molde deve ser dobrado de tal forma que passe a ter o formato que se deseja dar a caixa torácica. A seguir, uma barra metálica do mesmo comprimento é moldada até atingir o formato do molde.

Importante lembrar que em *pectus* assimétricos a barra deve ser moldada de forma assimétrica no sentido

de compensar o defeito da parede torácica. Este é um recurso valioso no sentido de melhorar o resultado estético da correção¹⁴.

Figura 14. Barra metálica sendo dobrada conforme o molde maleável.

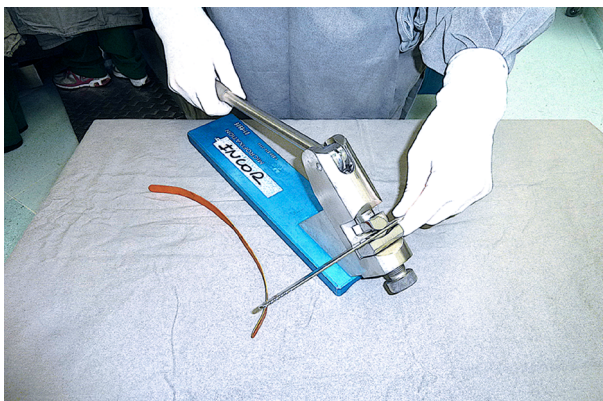
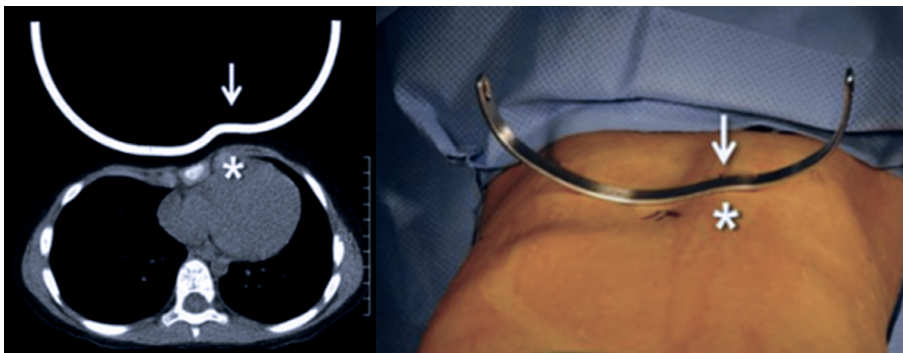


Figura 15. Esquema e foto demonstrando barra moldada de forma assimétrica para acompanhar o defeito da parede torácica.



Após a barra estar dobrada, ela é fixada na extremidade do dreno torácico e é tracionada pelo túnel retroesternal com seu lado côncavo para cima, ficando exteriorizada pelos *hinge points* em cada hemitórax.

Após a barra estar posicionada ela é rodada 180

Figura 16. Barra já moldada e adaptada ao dreno torácico que funciona como guia sendo passada através do túnel retroesternal.



graus de forma que o lado convexo empurre o esterno para sua posição anatômica.

Após a barra estar posicionada o cirurgião deve avaliar se o resultado estético esperado foi alcançado. É importante destacar alguns recursos que podem auxiliar nesse sentido. O mais simples deles é avaliar se mudar o posicionamento da barra de forma que ela fique oblíqua não melhora o resultado estético.

Figura 17. Preparação para rodar a barra que se encontra no túnel retroesternal de forma que seu lado convexo empurre o esterno para a frente.



Um outro ponto importante a considerar é implantar mais de uma barra. Embora não seja habitual em nossa prática, fica nítido que em muitos casos a colocação

de uma barra apenas não é suficiente para obter um bom resultado estético. Esse recurso também pode ser útil em casos de pacientes mais velhos nos quais mais de uma barra pode ajudar a vencer a rigidez maior da parede torácica. A barra adicional, que pode até mesmo ser colocada em posição cruzada, será empregada a critério do cirurgião, levando-

se em conta a extensão do defeito, a porção mais profunda do defeito, a estabilidade do sistema e ou a rigidez da parede torácica¹⁵.

Figura 18. Barra metálica introduzida no túnel retroesternal em posição côncava e rodada para posição convexa corrigindo o esterno.

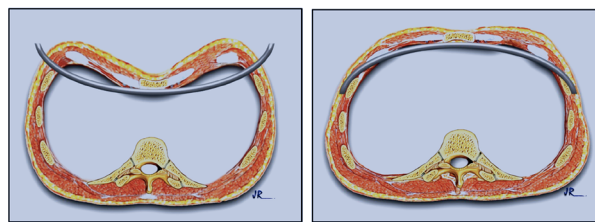


Figura 19. Caso operado no InCor com barra metálica posicionada oblíqua no sentido de obter correção mais efetiva e melhor resultado estético.

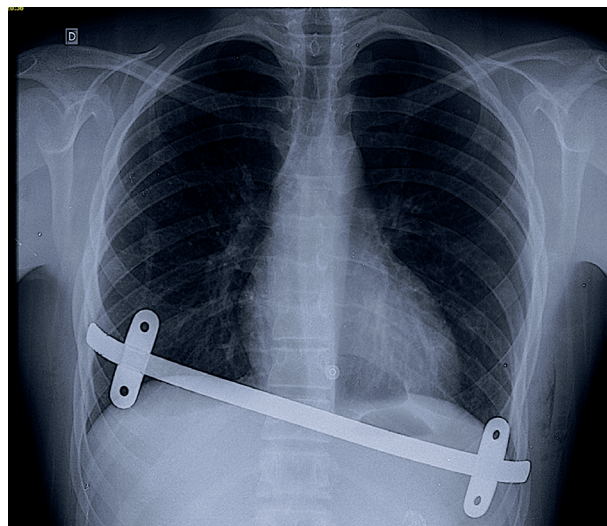
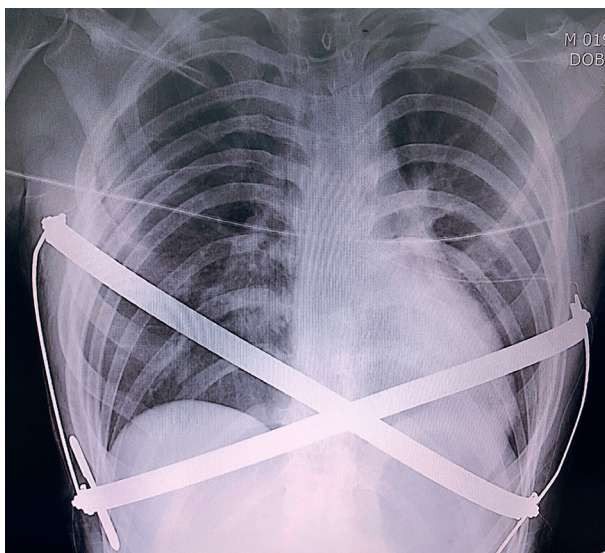


Figura 20. Barras cruzadas fixadas com sistema "bridge".



Os estabilizadores são rotineiramente inseridos e tracionados até próximo dos "hinge points", que corresponde ao local onde a barra entra no tórax, para aumentar a estabilidade do sistema. A fixação dos estabilizadores se dá pela dobra final da barra que é realizada após a colocação dos estabilizadores.

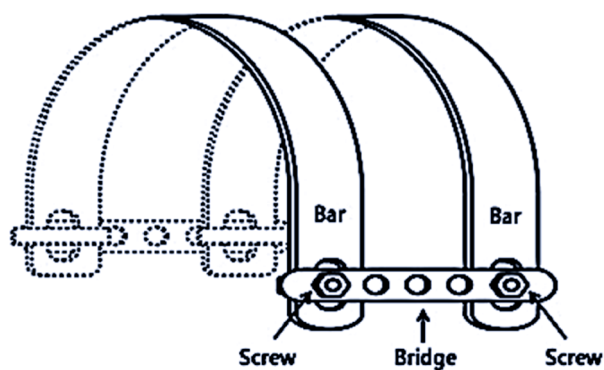
Figura 21. Estabilizador sendo tracionado para próximo dos "hinge points" enquanto o cirurgião realiza a dobra da extremidade da barra a fim de moldá-la à parede torácica e impedir que os estabilizadores migrem para a extremidade da barra.



Se uma segunda barra for necessária é possível realizar a fixação das barras por meio de fios de aços nos estabilizadores, transformando o conjunto de barras e estabilizadores numa estrutura rígida, o que diminui o risco de deslocamento das barras. Essa tática, que foi descrita na literatura como "bridge" (ponte), tem a vantagem de praticamente eliminar a chance de deslocamento das barras¹⁶.

Habitualmente não deixamos dreno torácico no pós-operatório. Em geral, um dreno multiperfurado, como uma sonda nasogástrica, por exemplo, é introduzido em cada hemitórax, e o ar residual é evacuado, com o dreno sendo retirado. O tecido subcutâneo é suturado com pontos interrompidos com fios de ácido poliglicólico e a pele com sutura intradérmica contínua.

Figura 22. Esquema demonstrando esquema "bridge" entre duas barras.



Cuidados pós-operatórios

No pós-operatório imediato deve-se realizar um Rx de tórax no sentido de afastar a presença de pneumotórax e ou hemotórax, e para confirmar o posicionamento da barra metálica e estabilizadores. Tão logo o paciente tenha condições, deve ser realizada radiografia do tórax em PA e perfil para servir de padrão para comparações futuras em relação à posição da barra. Deve-se ter em mente que, embora decrescente, o período crítico para deslocamento da barra se estende até o 3 mês de pós-operatório.

A dor pós-operatória é controlada com anestesia epidural, anti-inflamatórios não esteróides e analgésicos habituais. A depender da intensidade de dor que o paciente apresente, o cateter peridural costuma ser mantido por quatro a cinco dias em média. Passado esse período é possível manter a analgesia por via oral e alta hospitalar.

O seguimento ambulatorial deve ser com consultas em 15 dias, um mês, três meses, um ano e dois anos, sendo programada retirada da prótese metálica após três anos. A realização da radiografia de tórax é sugerida no sentido de se observar possíveis deslocamentos da barra.

Atividade física leve é reintroduzida após um mês da cirurgia sendo gradativamente aumentada para padrões habituais ao final do terceiro mês. Esportes físicos de contato, se não puderem ser evitados, só devem acontecer após 6 meses.

Resultados

Embora denominada "minimamente invasiva", nem sempre a recuperação deste procedimento é simples. O controle multimodal da dor pós operatória por meio de analgesia peridural e controlada pelo paciente pode se estender por vários dias.

Além disso, estudos recentes estimam que complicações ocorrem em até um terço dos pacientes que são submetidos a "MIRPE". Felizmente grande parte delas são complicações menores como pneumotórax residual e derrames pleurais. Entretanto, não se pode esquecer que complicações mais graves também podem acontecer como pneumonias, pericardites, infecções da ferida, e

deslocamentos da barra. Mas a mais temida das complicações pode acontecer durante o tempo cirúrgico da criação do túnel retroesternal por risco de lesão cardíaca¹⁸.

Alguns pacientes podem apresentar uma melhora significativa nos testes de função pulmonar e cardíaca. De forma geral a maioria dos pacientes apresentam uma melhora significativa melhora na autoconfiança e auto estima além de uma melhora da qualidade de vida com algumas semanas pós cirurgia.

Remoção da barra metálica

A remoção da barra metálica é realizada, por consenso, após três anos de sua inserção. Alguns autores recomendam que mesmo na retirada da barra seja utilizada a técnica do "crane" que consiste na elevação esternal para reduzir a pressão na barra e para separar a barra dos órgãos internos, diminuindo o risco de complicações decorrentes da retirada.

A barra é removida por meio da reabertura de ambas as incisões laterais, o que vai permitir acesso à barra e aos estabilizadores. Usualmente após ser acessada, a barra deve ser retificada de um dos lados e o estabilizador retirado. A seguir, do lado contralateral se avalia se o mais simples é tracionar a barra para esse lado e depois retirar o estabilizador, ou se compensa retirar o estabilizador e depois a barra.

Devido ao contato com os arcos costais e os movimentos constantes da caixa torácica, pode acontecer da barra e estabilizadores ficarem parcialmente recobertos por tecido ossificado, o que faz com que seja prudente contar com ruginas e saca bocados no instrumental cirúrgico utilizado para a retirada da barra.

As complicações pós retirada de barra descritas na literatura são:

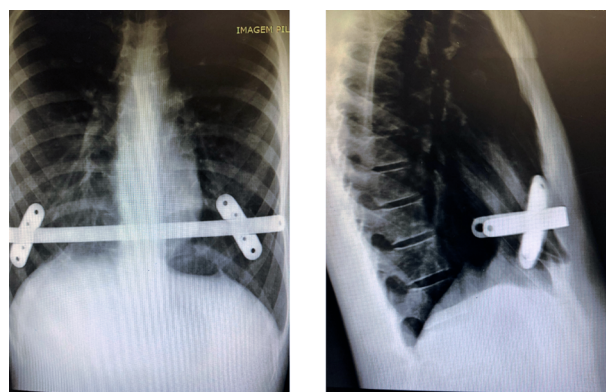
- Seroma/deiscência ferida: 2,3%
- Derrame pleural: 0,1%
- Sangramento: 0,1%
- Hematoma: 0,2%
- Hemotórax: 0,05%
- Pneumonia: 0,05%
- Plexopatia braquial: 0,05%
- Recorrência do pectus: 0,5%
- Reop por recorrência: 0,4%

A mais temida das complicações da retirada de barra é o sangramento, que pode ser decorrente de lesão do pericárdio/coração, se houver aderência da barra no pericárdio; lesão da mamária interna e lesão da intercostal. O grande problema é que se essa complicação ocorre é difícil descobrir não só qual a estrutura que é fonte do sangramento, mas também de que hemitórax que ele se origina. Embora seja uma complicação pouco frequente, é conveniente estar preparado e manter reserva de sangue e equipamento de vídeo em sala cirúrgica¹³.

Estado atual do tratamento cirúrgico do pectus excavatum no InCor

Recentemente foi desenvolvido no Serviço do InCor um estudo que teve como Pesquisador Responsável um dos autores (MLT). Nesse projeto foi desenvolvido um novo conceito de barra metálica e estabilizadores. Nesse estudo, 30 pacientes foram operados com bom resultado utilizando-se uma barra metálica de titânio, lisa, e por estabilizadores que tem uma posição oblíqua em relação a barra para terem maior contato com a parede torácica, no sentido de tentar diminuir o índice de deslocamento das barras. Além disso, esses estabilizadores também tem um sistema inédito de parafusos incorporados para a fixação do estabilizador na barra¹⁷.

Figura 23. Radiografia do tórax de caso operado com barra e estabilizador desenvolvidos no projeto de pesquisa. Nota-se na imagem em perfil que o estabilizador oblíquo em relação a barra tem posição perpendicular em relação aos arcos costais.



Detalhes sobre o projeto, denominado "Avaliação de um novo modelo de estabilizador para barra metálica utilizada na correção cirúrgica minimamente invasiva do *pectus excavatum*", e que está registrado na Plataforma Brasil sob n CAAE 35361414.8.0000.0068, podem ser visualizados no ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03087734.

Referências

1. Kim HC, Choi H, Jin SO, Lee JJ, Nam KW, Kim IY, Nam KC, Park HJ, Lee KH, Kim MG. New computerized indices for quantitative evaluation of depression and asymmetry in patients with chest wall deformities. *Artif Organs*. 2013;37(8):712-8.
2. Fokin AA, Steuerwald NM, Ahrens WA, Allen KE. Anatomical, histologic, and genetic characteristics of congenital chest wall deformities. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21(1):44-57
3. Westphal FL, Lima LC, Lima Neto JC, Chaves AR, Santos Júnior VL, Ferreira BL. Prevalence of pectus carinatum and pectus excavatum in students in the city of Manaus, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(3):221-6.
4. Nuss D, Kelly RE Jr, Croitoru DP, Katz ME. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. *J Pediatr Surg*. 1998;33(4):545-52.
5. Zuidema WP, Oosterhuis JWA, Zijp GW, van der Heide SM, van der Steeg AFW, van Heurn LWE. Early Consequences of Pectus Excavatum Surgery on Self-Esteem and General Quality of Life. *World J Surg*. 2018;42(8):2502-2506.
6. Kim HC, Choi H, Jin SO, Lee JJ, Nam KW, Kim IY, Nam KC, Park HJ, Lee KH, Kim MG. New computerized indices for quantitative evaluation of depression and asymmetry in patients with chest wall deformities. *Artif Organs*. 2013;37(8):712-8.
7. Tedde ML, Togoro SY, Eisinger RS, Okumura EM, Fernandes A, Pêgo-Fernandes PM, Campos JRM. Back to the future: a case series of minimally invasive repair of pectus excavatum with regular instruments. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170373.
8. Tedde ML, Togoro SY, Eisinger RS, Okumura EM, Fernandes A, Pêgo-Fernandes PM, Campos JRM. Back to the future: a case series of minimally invasive repair of pectus excavatum with regular instruments. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170373.
9. de Campos JR, Tedde ML. Management of deep pectus excavatum (DPE). *Ann Cardiothorac Surg*. 2016;5(5):476-484.
10. Tedde ML, de Campos JR, Wihlm JM, Jatene FB. The Nuss procedure made safer: an effective and simple sternal elevation manoeuvre. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(5):890-1.
11. Tedde ML, Campos JR, Das-Neves-Pereira JC, Abrão FC, Jatene FB. The search for stability: bar displacement in three series of pectus excavatum patients treated with the Nuss technique. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(10):1743-6
12. de Campos JR, Fonseca MH, Werebe Ede C, Velhote MC, Jatene FB. Technical modification of the Nuss operation for the correction of pectus excavatum. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(2):185-6.
13. Park HJ, Kim KS. Pectus bar removal: surgical technique and strategy to avoid complications. *J Vis Surg*. 2016 Mar 23;2:60.
14. Park HJ, Kim KS, Lee S, Jeon HW. A next-generation pectus excavatum repair technique: new devices make a difference. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(2):455-61.
15. Park HJ. A technique for complex pectus excavatum repair: the cross-bar technique for grand canyon type deformity (Park classification). *Ann Cardiothorac Surg*. 2016;5(5):526-527.
16. Park HJ, Kim KS, Moon YK, Lee S. The bridge technique for pectus bar fixation: a method to make the bar nonrotatable. *J Pediatr Surg*. 2015;50(8):1320-2.
17. de Carvalho RLC, Tedde ML, de Campos JRM, Hamilton NN, Guilherme GF, Sousa VM, Junior VFS, Savazzi FH, Pêgo-Fernandes PM. Quality of life outcomes after minimally invasive repair of pectus excavatum utilizing a new set of metallic bars and stabilizers. *J Pediatr Surg*. 2021 Mar;56(3):545-549. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.06.036.

Artigo



Costectomia por Videotoroscopia na Displasia Fibrosa – Relato de 2 casos Thoracoscopic Rib Resection for Fibrous Dysplasia- report of 2 cases

*Lais Mendes Rocha¹,
Carlos Henrique R Boasquevisque²*

Resumo

A displasia fibrosa é a lesão benigna costal mais frequente. A abordagem cirúrgica é feita geralmente para confirmação diagnóstica ou para tratamento dos casos sintomáticos, geralmente por dor. Esta pode ser através da toracotomia convencional ou por técnicas minimamente invasivas. Relatamos 2 pacientes sintomáticos (dor), com lesões costais insuflantes e com corticais preservadas, sugerindo displasia fibrosa. A ressecção costal foi híbrida, por videotoroscopia utilizando-se uma pinça de energia e 2 incisões acessórias, anterior e posterior, sobre a costela de interesse que foi seccionada com costótomo convencional. A evolução pós-operatória foi rápida bem como o retorno às atividades diárias pela preservação muscular obtida com essa técnica.

Abstract

Fibrous dysplasia is the most frequent benign costal lesion. Surgery is performed for diagnosis or treatment of symptomatic cases, chiefly pain. Surgical approaches are a full thoracotomy or videothoracoscopy. Here, we report on 2 symptomatic patients with fusiform costal lesions preserving the bone cortex. Rib resection was achieved using a hybrid approach with videothoracoscopy for rib dissection including sealing of the intercostal bundle with an energy device and 2 accessory incisions over the rib to be resected. Through the accessory incisions the ribs were cut with the aid of a rib shear. Postoperative course was uneventful with fast return to daily activities.

Keywords: fibrous dysplasia, rib resection, videotoracoscopy.

1- Residente do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Clementino Fraga filho-UFRJ

2- Professor Associado de Cirurgia Torácica, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina-UFRJ

Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, HUCFF, 10o andar, secretaria da cirurgia de tórax, Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 21941-617.

Email: cboasquevisque@gmail.com

A displasia fibrosa (DF) é um distúrbio caracterizado por substituição da medula óssea por tecido conjuntivo, que ocorre devido a uma mutação no gene 20q13.2. As células estromais da medula óssea são células tronco multipotentes que podem se diferenciar em osteoblastos, osteócitos, condrócitos, adipócitos, etc. Na DF, essas células tronco diferenciam-se na linhagem osteogênica, porém ao invés de completar a diferenciação, proliferam-se, dando origem a massas fibrosas.

Pode apresentar-se de três formas: 1) Monostótica 2) Poliostótica ou 3) Craniofacial

Setenta a oitenta por cento dos casos são da forma monostótica. É o tumor benigno de costela mais comum, correspondendo a 30% dos tumores benignos de parede torácica.

O aspecto radiográfico é de uma lesão expansiva, fusiforme, trabeculada, com espessamento da cortical e aspecto central em vidro fosco, gerando deformidade do arco costal em sua porção lateral ou posterior.

Normalmente essas lesões são assintomáticas e de crescimento lento. Costumam dar sintomas quando crescem o suficiente para ter efeito compressivo, ou quando ocorre fratura patológica, levando a dor. A gravidez pode aumentar a atividade da doença, podendo gerar sintomas.

A degeneração maligna é muito rara, não sendo necessária a ressecção da lesão a não ser em caso de dúvida diagnóstica ou presença de sintomas.

Relato de caso #1:

AGR, sexo masculino, 50 anos, procurou atendimento médico ambulatorial devido a dor torácica do tipo pressão no hemitórax direito. Realizou investigação cardiológica, sendo excluída doença coronariana. Tomografia de tórax evidenciou lesão insuflante da 4ª costela direita (Figura 1), sendo então indicada ressecção costal por videotoracoscopia para diagnóstico.

Devido ao histórico de atleta do paciente, optamos por uma abordagem híbrida de ressecção, evitando-se assim uma toracotomia e grande secção muscular, o que prejudicaria o retorno do paciente a sua vida normal.

Inicialmente, foi realizado um acesso de 10mm no 8º espaço intercostal, linha axilar posterior para passagem da ótica de 30º. Após identificação da lesão, utilizamos um portal de 5mm para uso de pinça de energia (Ligasure®, Covidien) e lise de aderência do pulmão com a parede torácica (Figura 2). Em seguida, identificamos o limite posterior e anterior da lesão costal, sendo realizadas incisões anterior e posterior, na topografia do 4º arco costal a ser ressecado, de cerca de 3cm cada e secção da costela com costótomo (Figuras 3, 4 e 5). Toda a liberação da costela foi feita com auxílio da pinça de energia através do portal de 5mm; não houve nenhuma dificuldade com os vasos intercostais usando-se o dispositivo selador. Por fim, após a liberação de toda a costela

e retirada da peça, posicionamos um dreno número 26 através do portal de 10mm. Paciente apresentou boa evolução pós-operatória (Figura 6), recebendo alta após 5 dias de pós-operatório. Patologia confirmou displasia fibrosa.



Figura 1. TC com reconstrução 3D mostrando lesão insuflante de quarta costela

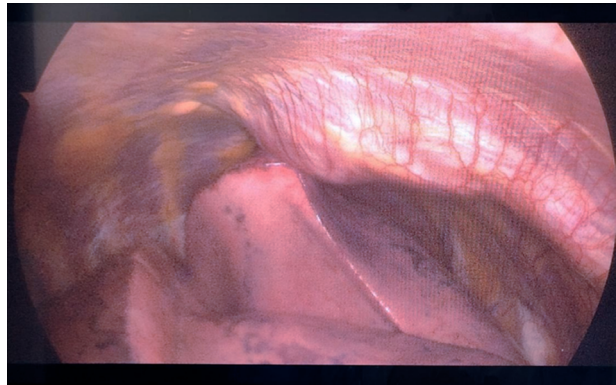


Figura 2. Aspecto intra-operatório: aderências pulmonares e lesão costal

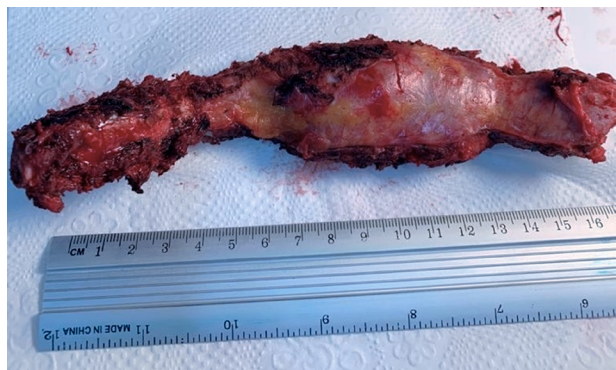


Figura 3. Peça cirúrgica: segmento da 4ª costela com a lesão insuflante. Margem de 4cm para cada lado na costela



Figura 4. Campo cirúrgico: incisão posterior para secção de costela



Figura 5. Campo cirúrgico: Incisão anterior para secção de costela; local de saída do dreno - portal para ótica de 10 mm e portal de 5mm para instrumento de energia (Ligasure, Covidien)

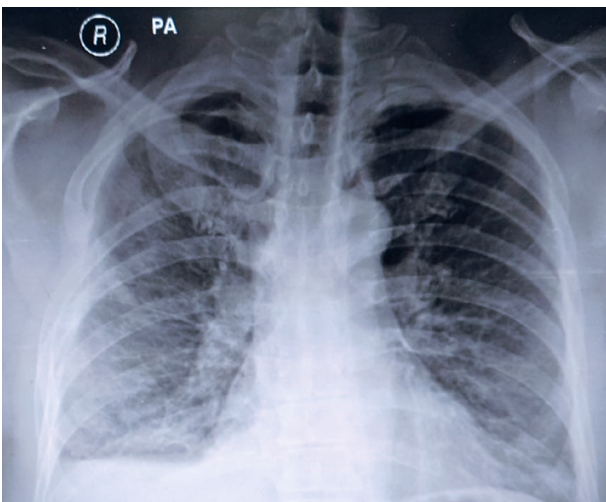


Figura 6. Rx pós operatório

RELATO DE CASO #2

J.A.F.A, 42 anos, deu entrada no serviço de emergência devido a dor em hemitórax direito, incapacitante, de início súbito. Realizada tomografia de tórax que evidenciou lesão expansiva em 5o arco costal, fusiforme com espessamento e preservação da cortical (Figuras 7 e 8).

Submetido a ressecção costal por videotoroscopia, utilizando mesma técnica cirúrgica descrita no caso #1. Durante a cirurgia, notou-se que havia fratura patológica do arco, o que justificava a dor (Figura 9). Recebeu alta no sexto dia de pós operatório e o histopatológico confirmou displasia fibrosa.



Figura 7. Aspecto tomográfico, reconstrução 3D, lesão expansiva da 5a costela direita.

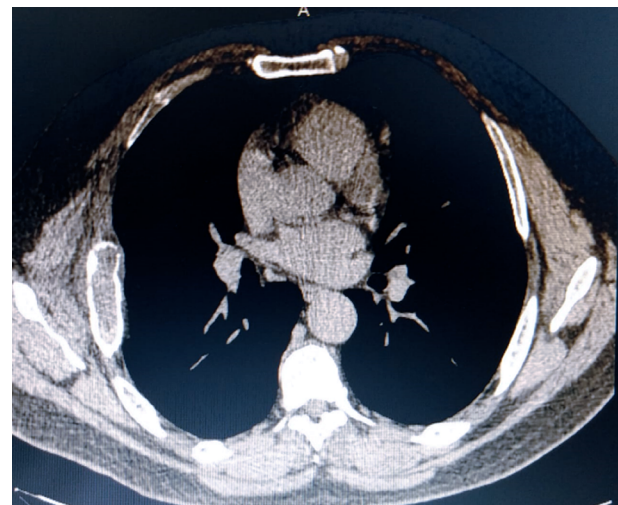


Figura 8. Aspecto tomográfico corte axial, mostrando lesão fusiforme com cortical óssea preservada.



Figura 9. Peça cirúrgica, mostrando foco de fratura . Segmento costal com margem de 4cm para cada lado na costela.

Discussão

A displasia fibrosa é um distúrbio pseudo-tumoral, com raro potencial de transformação maligna, que pode ser diagnosticada através de exames de imagem, não sendo necessária comprovação histológica. Na maioria dos casos, é monostótica, assintomática e não requer tratamento, apenas acompanhamento radiológico. Quando há sintomatologia, requer tratamento, podendo ser clínico com o uso de bisfosfonados venosos que podem aliviar dor óssea ou cirúrgico.

Normalmente, a displasia fibrosa costal ocorre na porções laterais ou posteriores das costelas. A abordagem cirúrgica pode ser por toracotomia com secção dos músculos grande dorsal, trapézio e serrátil anterior e ressecção do segmento costal acometido, com margens livres, o que acarreta em grande destruição muscular, dor no pós-operatório e recuperação demorada.

Há diversos relatos na literatura de ressecções costais por vídeo, boa parte, ressecção de primeira costela devido a síndrome do desfiladeiro torácico. As técnicas descritas costumam utilizar costótomos endoscópicos, o que aumenta consideravelmente o custo do procedimento.

Os casos descritos tem relevância clínica pois mostram uma alternativa a toracotomia para ressecção de lesões benignas de costela, utilizando instrumentos simples, amplamente disponíveis, diminuindo o trauma cirúrgico e a morbidade pós-operatória.

Uma vez que a displasia fibrosa pode ser facilmente diagnosticada através de métodos de imagem, é possível oferecer, aos pacientes sintomáticos uma opção menos invasiva para tratamento desta condição.

Referências

1. Lacoma Latre, E. M., Sánchez Lalana, E., & Bescós Marín, J. M. (2017). Displasia fibrosa costal. *Medicina Clínica*, 148(9), e51. doi:10.1016/j.medcli.2016.06.019
2. Anitha, N., Sankari, S., Malathi, L., & Karthick, R. (2015). Fibrous dysplasia-recent concepts. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7(5), 173. doi:10.4103/0975-7406.155892
3. Hughes, E. K., James, S. L. J., Butt, S., Davies, A. M., & Saifuddin, A. (2006). Benign primary tumours of the ribs. *Clinical Radiology*, 61(4), 314–322. doi:10.1016/j.crad.2005.12.005
4. Thomas, M., & Shen, K. R. (2017). Primary Tumors of the Osseous Chest Wall and Their Management. *Thoracic Surgery Clinics*, 27(2), 181–193. doi:10.1016/j.thorsurg.2017.01.012
5. Mahadevappa, A., Patel, S., Ravishankar, S., & Manjunath, G. V. (2012). Monostotic Fibrous Dysplasia of the Rib: A Case Report. *Case Reports in Orthopedics*, 2012, 1–5. doi:10.1155/2012/690914
6. Furukawa, M., Soh, J., Toyooka, S., Ozaki, T., & Miyoshi, S. (2012). Resection of the entire first rib for fibrous dysplasia using a combined posterior-transmanubrial approach. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 60(9), 584–586. doi:10.1007/s11748-012-0044-0
7. Kransdorf MJ, Moser RP Jr, Gilkey FW. Fibrous dysplasia. *Radiographics*. 1990;10:519–37.
8. Ocakcioglu, I., Ermerak, N. O., & Yuksel, M. (2018). Total Rib Resection Via Uniportal Thoracoscopic Approach. *The Annals of Thoracic Surgery*. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.03.082
9. Traibi, A., El Oueriachi, F., El Hammoumi, M., Al Bouzidi, A., & Kabiri, E. H. (2011). Monostotic fibrous dysplasia of the ribs. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 14(1), 41–43. doi:10.1093/icvts/ivr048
10. Kemp, C. D., Rushing, G. D., Rodic, N., McCarthy, E., & Yang, S. C. (2012). Thoracic Outlet Syndrome Caused by Fibrous Dysplasia of the First Rib. *The Annals of Thoracic Surgery*, 93(3), 994–996.

Artigo



Papel da Radioterapia Estereotática Ablativa (SABR) no Câncer de Pulmão Não Pequenas Células

Role of Ablative Stereotactic Radiotherapy (SABR) in Non-Small Cell Lung Cancer

Andre G. Gouveia¹,
Gustavo A. Viani²,
Fabio Y. Moraes³

Resumo

Nos pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células (CPNPC), a cirurgia, quando possível, (lobectomia) é o tratamento de escolha, apesar da radioterapia estereotática ablativa (SABR) também proporcionar bons resultados neste grupo. Nos pacientes inoperáveis com doença localizada a SABR é o tratamento padrão devido ao melhor controle tumoral, melhor sobrevida global, menor toxicidade, maior conveniência para os pacientes e melhor custo-efetividade quando comparada com radioterapia convencional.

Normalmente, a SABR deve ser feita após a confirmação patológica de CPNPC. Quando a biópsia for inconclusiva, ou não for possível, a SABR pode ser realizada após a análise criteriosa por equipe multidisciplinar. Calculadoras de risco de malignidade também podem ajudar na decisão de tratar sem uma biópsia.

Para realização de SABR é mandatório que seja feita por equipe capacitada, especialmente em centros de referência. Após a SABR, acompanhamento clínico e com imagens de tomografia computadorizada (PET-CT em casos especiais) é importante para definição de suspeita de progressão. Após SABR a resposta patológica observada após 10 semanas é de aproximadamente 60%, o controle local fica próximo de 90%, com taxas de efeitos colaterais aceitáveis e tendo como principal padrão de falha a recidiva à distância.

Descritores: câncer de pulmão não pequenas células, radioterapia, radioterapia estereotática ablativa (SABR).

Abstract

In patients with early-stage non-small cell lung carcinoma (NSCLC), surgery (lobectomy) is the treatment of choice, although stereotactic ablative radiotherapy (SABR) also provides excellent results in this group. In inoperable patients with localized disease, SABR is the standard treatment due to better tumour control, better overall survival, lower toxicity, greater convenience for patients and better cost-effectiveness when compared to conventional radiotherapy.

Frequently, SABR is performed after pathological confirmation of NSCLC. When the biopsy is inconclusive or not possible, treatment with SABR can be performed after careful discussion within a multidisciplinary team. Malignancy risk calculators for patients may also help in the decision to treat without a biopsy.

SABR must be performed by a qualified team, especially in reference centers, after performing careful staging and clinical evaluation. After treatment with SABR, clinical and imaging follow-up with computed tomography (PET-CT in selected cases) is essential to define lesions suspicion of progression. Following SABR, the pathological response is observed in approximately 60% after ten weeks, local control is 90%, with acceptable side effect rates. Distant failure is the most common failure observed.

In the present article, we review some relevant aspects related to the use of SABR in the treatment of early-stage NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer, stereotactic radiotherapy, SABR, SBRT.

1. Departamento de Radioterapia - Américas Centro de Oncologia Integrado - Rio de Janeiro - Brazil. aggouveia@icloud.com

2. Professor na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de imagens médicas, hematologia e oncologia na Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Brasil. gusviani@gmail.com

3. Department of Oncology - Division of Radiation Oncology, Kingston General Hospital, Queen's University, Kingston, ON, Canada. fymoraes@gmail.com

Andre G. Gouveia - Departamento de Radioterapia - Américas Centro de Oncologia Integrado - Rio de Janeiro - Brasil. Av. das Américas, 6205 Loja E, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ, CEP 22793-080 - aggouveia@icloud.com - +55 (21) 96754-8840

Introdução

Para o ano 2018 o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou 31.270 casos novos de câncer de pulmão no Brasil, sendo 18.740 casos em homens e 12.530 entre as mulheres¹. No estado do Rio de Janeiro foram previstos 3.140 casos somando ambos os sexos no mesmo período [1]. Dentre os tumores de pulmão aproximadamente 85% dos casos são classificados como carcinoma de pulmão não pequenas células (CPNPC)² e cerca de 15% desses pacientes tem doença localizada ou estágio inicial (T1-2 N0)³. Nos próximos anos, o número global de casos de câncer de pulmão no Brasil deve aumentar especialmente pelo envelhecimento populacional e hábitos de vida (por exemplo, tabagismo)⁴. Associado a isso, um incremento no número de CPNPC com doença localizada é esperado por dois fatores adicionais: a disponibilidade e uso (acesso) de imagens de tomografia computadorizada de tórax na prática médica⁵ e a implantação de programas de rastreamento na população de alto risco^{6,7}.

O tratamento padrão nos pacientes com CPNPC e doença localizada é a ressecção cirúrgica, quando esta é possível de ser realizada e está disponível. O que nem sempre é possível principalmente devido a: idade avançada ao diagnóstico de CPNPC, presença de múltiplas comorbidades clínicas, ausência de profissionais especializados e por escolha do paciente⁸. Historicamente, quando não elegíveis para a ressecção cirúrgica, muitos pacientes eram apenas acompanhados, uma vez que a radioterapia (RT) com fracionamento convencional resultava num tratamento longo (diariamente durante 6 a 7 semanas), com eficácia limitada e com até 43% dos pacientes morrendo de causas não relacionadas ao CPNPC durante o seguimento⁹. Com a evolução tecnológica, a RT com fracionamento convencional está sendo gradualmente substituída pela radioterapia estereotáxica ablativa (SABR – termo escolhido para ser utilizado nesta revisão) ou radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT), que se tornou o tratamento de escolha nos pacientes inoperáveis^{10,11}.

Realizado na Austrália, um estudo multicêntrico fase III, demonstrou melhores resultados com SABR no tratamento de CPNPC e doença localizada. Quando comparado com a RT convencional o tratamento com SABR esteve associado com melhor sobrevida global mediana: 3 anos versus 5 anos (HR 0,53 [95% IC 0,30-0,94] p=0,027), e menor ocorrência de falha local: 31% versus 14% (HR 0,32 [95% IC 0,13-0,77] p=0,0077)¹¹. Estudos anteriores com RT com fracionamento convencional também mostraram baixas taxas de controle local, de aproximadamente 30%¹², enquanto que com SABR estudos demonstraram taxas de controle local próximas de 90%^{13,14}. Somado a isso, séries populacionais realizadas na Holanda, mostraram que a introdução da SABR resultou em um aumento no uso da RT, no número de pacientes tratados e também melhorou a sobrevida global associada a CPNPC e doença localizada^{15,16}.

O tratamento com SABR também está relacionado com uma menor ocorrência de efeitos adversos quando comparado com a RT convencional, como menores taxas de pneumonite, esofagite, tosse e dispneia, além da vantagem de ser tratamento mais curto e eficaz¹⁷. No contexto de política de saúde pública, SABR tem um menor custo quando comparada com a RT convencional, independentemente do modelo de pagamento utilizado, porém necessita de tecnologia radioterápica mais avançada^{18,19,20}. Isso porque, o desenvolvimento da SABR ocorreu devido ao progresso nas modalidades de imagem, no melhor delineamento do volume alvo, no melhor controle da movimentação dos órgãos, no planejamento conformado e modulado, e na localização diária do alvo de tratamento guiada por imagens²¹.

No entanto, apesar de todos esses avanços, nos pacientes com boas condições clínicas e operáveis a cirurgia permanece como o tratamento de escolha, apesar da SABR também proporcionar um bom controle tumoral neste grupo, com taxas de sobrevida compatíveis com as dos pacientes operados^{13,14,22,23,24}. Finalmente, a capacidade de realizar SABR com segurança já é realidade em centros de referência no nosso país²⁵, e num cenário ideal os pacientes devem ser avaliados por uma equipe multidisciplinar composta de pneumologistas, cirurgiões torácicos, radio-oncologistas ou radioterapeutas, oncologistas clínicos, radiologistas e médicos nucleares²⁶.

Biópsia e estadiamento

A biópsia de uma lesão pulmonar deve ser realizada, sempre que possível, antes de um tratamento com SABR¹⁰. Além de se obter a confirmação do diagnóstico histológico de um nódulo/massa pulmonar maligno, temos a possibilidade de orientar decisões de tratamento futuras, como a análise molecular (mutações EGFR, ALK, expressão de PD-L1 entre outros marcadores moleculares). No entanto, pode ser considerada a realização de SABR em pacientes sem biópsia (com risco proibitivo de biópsia ou com biópsia inconclusiva), porém somente após a análise criteriosa por uma equipe multidisciplinar, com a avaliação individualizada de cada caso e o consenso de que a lesão é clínica e radiologicamente consistente com uma lesão pulmonar maligna, levando em consideração fatores do tumor, do paciente e ambientais¹⁰. Neste cenário é de grande utilidade o uso de modelos preditivos de malignidade devidamente validados, para assim reduzirmos o risco de tratar lesões não malignas²⁷. Atualmente, não existe consenso quanto ao limiar de aceitação para tratar se um paciente sem biópsia, porém alguns estudos sugerem como limite aceitável para realizar o tratamento empírico (sem biópsia) uma probabilidade de malignidade superior a 85% (tabela 1)^{27,28,29}.

Tabela 1. Estudos e exames de imagem utilizados para estabelecer o limite aceitável para se realizar SABR sem biópsia.

| Estudos | Exames de Imagem Utilizados | Limiar aceitável para se tratar um paciente sem biópsia (%) |
|-------------------|-----------------------------|---|
| Senan et al. [27] | TC e PET-CT | 85 |
| Field et al. [28] | TC | 85 |
| Louie et al [29] | TC e PET-CT | 85 |

Uma calculadora disponível para download e também como um aplicativo para celular (<https://brocku.ca/lung-cancer-screening-and-risk-prediction/risk-calculators/>) é útil para calcular a probabilidade de malignidade e assim tomar a decisão de tratamento neste grupo de pacientes em que a biópsia não é possível. Esta ferramenta foi desenvolvida pelo grupo Pan Canada *Early Detection of Lung Cancer* e validada pela Agência de Câncer da Columbia Britânica, portanto devemos ter cuidado ao extrapolar esses dados a realidade Brasileira³⁰. Conforme esta publicação os fatores relacionados a um maior risco de malignidade são: idade avançada, sexo feminino, história familiar de câncer de pulmão, enfisema, tamanho do nódulo, nódulo no lobo superior, nódulo parcialmente sólido, menor número de nódulos e lesões espiculadas³⁰. Mesmo nesta população de maior risco, constituída por pacientes com carga tabágica elevada provenientes dos estudos de rastreamento a maioria dos nódulos são benignos, com um estudo relatando taxas de câncer pulmão de 5,5% e 3,7% em duas bases de dados diferentes³⁰.

Para os pacientes fora dos programas de rastreamento também existem modelos para estimar o risco de malignidade, lembrando que nesta população a prevalência de câncer de pulmão após uma imagem suspeita é maior³¹. No estudo da *Mayo Clinic*, em pacientes com nódulos não calcificados, com diâmetro entre 4 e 30mm, o risco de malignidade esteve relacionado com: a idade, história de tabagismo, outro tumor primário nos últimos 5 anos, o diâmetro do nódulo, a presença de espículas e localização no lobo superior^{32,33}. Se o risco de malignidade com o uso da calculadora da *Mayo clinic* for superior a 85% é razoável fazer o tratamento sem biópsia³⁴. Se a probabilidade ficar entre 65% e 85%, é aceitável fazer um PET-CT, e se o nódulo for ávido por FDG (SUV>2) proceder com SABR³⁵. Para os nódulos que não captam FDG é opção fazer seguimento trimestral com tomografia avaliando parâmetros como o aumento do nódulo em exames sequenciais e o tempo de duplicação do tumor³⁵.

Alguns protocolos utilizam o PET-CT para estimar o risco de malignidade na tomada de decisão de tratamento sem biópsia^{27,29}, enquanto que outros tem como parâmetro somente a tomografia²⁸. Num local com doenças pulmonares endêmicas a especificidade do PET cai significativamente de 77% (IC 95%, 73-80%) para aproximadamente 61% (IC 95%, 49-72%)³⁶, o que ressalta a importância de se validar os modelos para prever a malignidade de um

nódulo pulmonar com PET-CT em diferentes regiões geográficas³⁷.

Quando diante de um nódulo confirmado por biópsia ou altamente suspeito, além da história, exame físico e exames laboratoriais, é recomenda-

do completar o estadiamento com exames de imagem¹⁰. As diretrizes do *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam a realização de tomografia de tórax e abdome superior com contraste e de PET-CT nos pacientes com doença nos estádios IA (T1a, b ou cN0) e IB (T2a N0)¹⁰. O PET-CT é útil no diagnóstico, estadiamento, prognóstico e também no delineamento de volume alvo para tratamento com SABR³⁵. A avaliação do mediastino é normalmente realizada com mediastinoscopia ou ultrassom guiado por endoscopia (EBUS). Nos pacientes com exames de imagem (PET-TC e ou TC) positivos para doença em mediastino a avaliação do mediastino com métodos invasivos deve ser realizada^{10,38}. Nos pacientes com exames de imagem (TC e PET) sem alterações no mediastino, é aceitável omitir a avaliação invasiva dos linfonodos mediastinais nos pacientes com lesões pequenas (<2cm) e periféricas^{39,40}. Um exame de PET sem alterações nos linfonodos mediastinais nos tumores de pulmão T1 tem um valor preditivo negativo de 95%⁴¹. O NCCN também recomenda a realização de ressonância de crânio nos pacientes com tumor >3cm¹⁰, porém este exame pode ser omitido se o PET-CT não captar nos linfonodos mediastinais e estes estiverem comprovadamente livres de comprometimento neoplásico (confirmação patológica de mediastino N0) nos tumores entre 3 e 5 cm.

Radioterapia Estereotáxica Ablativa (SABR)

Planejamento

Para o planejamento radioterápico, é necessário que o paciente esteja em uma posição confortável, estável, possível de ser reproduzida para minimizar a movimentação entre um dia de tratamento e outro (movimento inter-fração) e também durante a realização das aplicações (movimento intra-fração)⁴². Para o tratamento com SABR, a posição com os braços para cima é frequentemente utilizada, por permitir o uso de campos laterais de radiação. Um posicionamento reproduzível é possível de ser obtido utilizando um suporte braços estável em combinação com um apoio de joelhos⁴². A utilização de acessórios de imobilização personalizados não é mandatória para SABR, uma vez que já existem dados mostrando que é seguro realizar SABR sem acessórios especiais de imobilização⁴³. No entanto, mais cautela deve ser tomada neste contexto e a equipe médica e física deve es-

tar cientistas dos potenciais riscos envolvidos.

A tomografia 4D é o exame de escolha para o planejamento de SABR de pulmão^{42,44}, e quando for observada uma movimentação do tumor maior do que 1.0 cm, estratégias como o uso da compressão abdominal tem o potencial de reduzir a movimentação da lesão pulmonar devido a limitação da oscilação do diafragma, o que pode ser particularmente útil em tumores do lobo inferior⁴⁵. Outras alternativas para minimizar os movimentos respiratórios são segurar a respiração (*breath hold*), fazer o controle ativo da respiração (ABC - *active breath control*) e do gating respiratório. Via de regra as estratégias para controle da movimentação levam a um aumento no tempo de tratamento, o que está associado a um possível aumento do movimento intra-fração, e assim devem ser utilizadas de modo criterioso²⁶.

O delineamento dos volumes alvo, dos órgãos de risco, com a definição das margens para tratamento deve ser feito seguindo diretrizes internacionais^{42,46}. A fusão com PET-TC para planejamento pode ser útil, não podendo ser ignoradas eventuais imprecisões na fusão deste com a tomografia 4D^{26,42}.

Embora SABR seja bem tolerada, e tenha um risco aceitável de efeitos colaterais, como por exemplo pneumonite, cuidados adicionais devem ser tomados em relação à da RT convencional, para minimizar o risco de complicações como a dor em parede torácica e a fratura em costelas para lesões periféricas⁴² e de toxicidade nos grandes vasos e vias aéreas nos tumores centrais⁴⁷.

Plataformas de tratamento, dose e fracionamento

Existem diferentes plataformas para realização da radioterapia estereotáxica ablativa. O acelerador linear com braço-c (Figura 1), com capacidade de adquirir imagens volumétricas - cone beam CT (CBCT) na sala de tratamento, é reconhecido como o requisito mínimo para se fazer SABR de pulmão de modo satisfatório^{26,42}. Se disponível o 4D-CBCT é preferível em relação ao 3D-CBCT⁴⁸. Um exemplo de aparelho dedicado para SABR é o Cyber-knife, com um equipamento disponível no Brasil. Atualmente temos pesquisas em centros localizados na América do Norte e Europa, de aparelhos de radioterapia com a capacidade de adquirir imagens de ressonância magnética (RNM) em tempo real. Dois exemplos destes aparelhos com RNM integrada são o Unity e o MRIdian.

A dose total utilizada na SABR e o número de frações muda conforme a localização da lesão e a distância da parede torácica e de estruturas centrais (mediastino e árvore brônquica). O consenso da ESTRO ACROP recomenda o uso da dose de 45 Gy (3 aplicações de 15 Gy) para tumores periféricos, 48 Gy (4 aplicações de 12 Gy) para tumores periféricos em contato com a parede torácica e 60 Gy (8 aplicações de 7,5 Gy) para lesões

centrais⁴⁹. Neste último grupo esquemas com 3 aplicações deve ser evitado devido ao risco de toxicidade severa^{50,51}. Para pacientes com lesões periféricas livres de comorbidades severas e com boa expectativa de vida, o uso da dose de 54 Gy (3 aplicações de 18 Gy) deve ser considerado⁴⁹. Outros esquemas comumente aceitos são 50 Gy (5 aplicações de 10 Gy) para os tumores centrais e nos tumores periféricos: 25-34 Gy em uma fração e 50 Gy (5 aplicações de 10 Gy)⁵².



Figura 1. Acelerador linear com braço C, com capacidade de adquirir imagens volumétricas - cone beam CT na sala de tratamento. Imagem cedida pelo fabricante.

Seguimento após tratamento

Após tratamento com SABR, recomenda-se a avaliação clínica, exame físico e tomografia de tórax (com ou sem contraste) com intervalo de 3-6 meses nos 3 primeiros anos, de 6 em 6 meses nos dois anos seguintes e uma vez por ano posteriormente¹⁰. Para avaliação de resposta após SABR nos tumores de pulmão, os critérios do RECIST não são considerados como suficientes quando utilizados de forma isolada para avaliar a recidiva tumoral^{53,54}. Isso porque, alterações no parênquima pulmonar diferentes das observadas após a radioterapia fracionada convencional são observadas após SABR. Takeda e colaboradores agruparam as alterações tomográficas pós-SABR em cinco grupos de opacidades pulmonares induzidas pela radiação (RILO): opacidade em vidro fosco, cicatriz ou alteração fibrótica, consolidação com broncograma aéreo, consolidação isolada e opacidade nodular. O percentual de recidiva nessas categorias foi de 0%, 0%, 2.9%, 13.6% e 32.1 % respectivamente⁵⁵.

Outras séries dividiram as alterações radiológicas após SABR em dois grupos: benignas e de alto risco (AAR). Dentre as alterações benignas agudas (observadas dentro de 6 meses) destacamos as consolidações e as opacidades em vidro fosco. As alterações benignas tardias (após 6 meses) são massas fibróticas, cicatriz fibrótica e mudança no padrão convencional da fibrose⁵⁶. As principais alterações de alto risco (AAR) são: aumento de opacidade após 12 meses, crescimento no eixo crânio caudal, aumento de opacidade no sítio primário, aumento sequen-

cial de opacidade, margens salientes, perda de margem linear e perda de broncograma aéreo⁵⁶. Todos estes fatores de alto risco estão significativamente associados com a recidiva local ($p < 0.01$), porém os dois fatores mais significativos para prever recidiva local são a presença de uma opacidade após 12 meses (sensibilidade de 100%, especificidade de 83% e $p < 0.001$) e o crescimento no eixo crânio-caudal (92% de sensibilidade, especificidade de 83% e $p < 0.001$). O risco de recidiva aumenta para cada fator de risco adicional que é identificado e a presença de 3 ou mais fatores de risco é altamente sensível e específica para recidiva (ambos $> 90\%$)⁵⁶.

Assim, nos pacientes com a presença de 3 ou mais alterações de risco é recomendado completar a investigação com realização de PET-CT ou biópsia. Esses fatores foram descritos e validados utilizando pacientes tratados na VUMC localizada em Amsterdã - Holanda. Em outro estudo, realizado na Universidade de Bologna - Itália, o fator mais crítico para prever recidiva foi a presença de uma opacidade aumentando de tamanho aos 12 meses (sensibilidade de 84,6%, especificidade de 71,8% e $p < 0.001$)⁵⁷. Margem saliente, crescimento crânio caudal e perda de broncograma aéreo também foram relacionados significativamente com a recidiva tumoral. A presença de mais de duas alterações de AAR foi considerada como fortemente preditiva de recidiva (sensibilidade de 92,3%, especificidade de 71,9% e $p < 0.0001$)⁵⁷.

É importante salientar que 50% ou mais dos pacientes que não evoluem com recidiva apresentam alguma das ARR após SABR⁵⁸, deste modo a sua presença isolada não caracteriza recidiva, o que justifica que aprofunde a investigação de recidiva na presença de de 3 ou mais ARR^{56,57}. Quando existir evidência de progressão de doença após SABR a correlação com PET-CT é recomendada, e se possível uma biópsia deve ser realizada para confirmação^{58,60}. Como a atividade metabólica residual após SABR pode ser vista no PET-CT por até 12 meses após o tratamento⁶¹, este exame não é feito de rotina na ausência de AAR na tomografia.

Resposta patológica após SABR

Existe um único estudo avaliando a resposta patológica após SABR para CPNPC⁶². Neste estudo Canadense foram selecionados pacientes com tumor inicial de pulmão T1-T2a (≤ 5 cm) N0 M0, com bom performance status e com reserva pulmonar adequada para a cirurgia. Os pacientes foram submetidos à SABR com 3 esquemas de dose e fracionamento: T1 (≤ 3 cm) rodeados por parênquima pulmonar (54 Gy em 3 frações), tumores maiores que 3 cm ou com contato com a parede torácica (55 Gy em 5 frações) e para tumores distando 2 cm ou menos do mediastino ou plexo braquial (60 Gy em 8 frações).

Dez semanas após o tratamento com SABR 35 pacientes foram submetidos à cirurgia sendo observa-

da uma taxa de resposta patológica completa (pCR) de 60%⁶². O resultado observado ficou abaixo da estimativa inicial de 90% de pCR, mas é importante frisar que em outros tumores a resposta patológica pode ocorrer mais tardiamente (após 10 semanas)^{63,64}. Ainda assim, o resultado com SABR foi superior ao observado com a ablação com radiofrequência (pCR $< 40\%$)⁶⁵ e com a imunoterapia (pCR = 15%) [66]. Por fim, persiste a limitação em identificar com precisão as células tumorais viáveis usando a hematoxilina-eosina (H&E). Neste estudo a mortalidade pós-operatória foi de 0% (todos os pacientes foram submetidos a SABR e ressecção cirúrgica), a sobrevida global em 2 anos foi de 77% e o controle local foi de 100%. O controle regional foi de 53% e o controle da doença à distância foi de 76%. Estes resultados evidenciam que o controle local é excelente e que permanece como desafio melhorar o controle regional da doença.

Padrão de recidiva após SABR

O padrão e a taxa de recidiva após SABR é relatado como sendo similar ao observado após a cirurgia, com o padrão predominante sendo o de surgimento de doença regional e ou a distância em aproximadamente 30% dos pacientes^{67,68}. O maior estudo que descreve o padrão de falha após SABR foi publicado pelo grupo do MD Anderson, de Houston - Texas⁴¹. Nesta série, foram avaliados 912 pacientes tratados entre Janeiro de 2004 e Dezembro de 2014 e com um seguimento mediano de 59.3 meses após SABR. Um terço dos pacientes foi submetido ao estadiamento mediastinal com ultrassom endoscópico (EBUS) devido à presença de linfonodomegalia suspeita no PET ou TC (ex.: nódulo ≥ 1 cm). Dos pacientes incluídos, 84% dos ($n=773$) tinham contra-indicações clínicas e foram considerados inoperáveis e 15,2% ($n=139$) declinaram à cirurgia ou foram designados para SABR dentro de um estudo fase 3 (STARS).

A maioria dos pacientes não apresentou recidiva ($n=658$, 72.1%). O padrão predominante de recidiva inicial foi a falha à distância (combinada ou não com os demais padrões de falha) ocorrendo em 152/254 (60%) pacientes (16,7% do total). Como primeiro evento a falha local isolada ocorreu em 49 pacientes (5.4%), a recidiva regional isolada em 46 (5.0%), simultaneamente local e regional em 7 pacientes (0.8%)⁴¹. O tempo médio para a ocorrência de falha local isolada foi de 14,9 meses, para recidiva regional isolada foi de 10,5 meses e para falha a distância de 11,6 meses. A taxa de segundos tumores primários em pulmão foi de 7,5%. Mais de 75% dos pacientes com recidiva local e regional tiveram a recidiva confirmada por biópsia. Em um estudo adicional Senthil colaboradores, reportaram taxas falhas local, regional e à distância em 2 anos pós SABR de 4,9%, 7,8 % e 14,7%, respectivamente⁶⁸. Nesta série 66% dos pacientes que recidivaram tinham doença à distância e 34% doença locoregional⁶⁸.

Tratamento de resgate

No estudo do grupo do MD Anderson⁴¹, o tratamento de resgate foi realizado em 79,6% dos pacientes com recidiva local e 90,6% dos pacientes com doença regional. Dentre os pacientes com recidiva local isolada, 15 foram submetidos novamente a SABR, 10 à cirurgia, 6 ablação termal, 5 quimioterapia isolada, 2 radioquimioterapia, 1 radioterapia com fracionamento convencional e 10 não receberam nenhum tratamento. Nos pacientes com recidiva regional isolada, 26 foram receberem radioquimioterapia, 12 quimioterapia isolada, 8 radioterapia convencional, 1 cirurgia, 1 braquiterapia, e 5 não receberam tratamento.

A sobrevida global nos pacientes com recidiva local ou regional que receberam tratamento de resgate, n=87, foi de 37 meses em comparação com 7 meses nos pacientes que não foram submetidos a novos tratamentos n=15 (HR = 0.40; IC 95% 0.09-0.66; p=0.006)⁴¹. Nos pacientes com recidiva local isolada submetidos a novos tratamentos a sobrevida global em 5 anos foi de 57,9%, sem diferença significativa para os pacientes sem recidiva 54,9% (p=0,65)⁴¹, ressaltando ainda mais a necessidade de se diagnosticar e tratar precocemente as recidivas locais.

Exemplo - Caso Clínico (Figura 2)

Paciente de 86 anos, com diagnóstico de CEC em lobo inferior direito estadio T2N0M0. Programação (planejamento) com tomografia 4D, e tratamento realizado com feixes em arcos com localização guiada por imagens (IGRT). Dose total de 60 Gy (8 frações de 7,5 Gy) definida por equipe multidisciplinar levando em consideração a distância entre o volume alvo (PTV) e o brônquio principal direito. Paciente está viva e com doença controlada 2,5 anos após SABR.

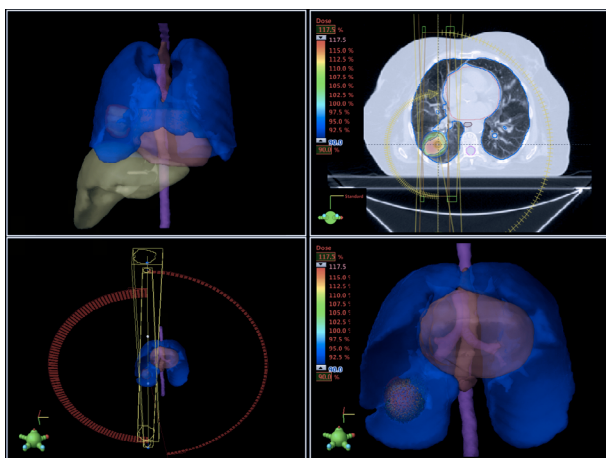


Figura 2. Paciente de 86 anos, com diagnóstico de CEC em lobo inferior direito estadio T2N0M0. Programação (planejamento) com tomografia 4D, e tratamento realizado com feixes em arcos com localização guiada por imagens (IGRT). Dose total de 60 Gy (8 frações de 7,5 Gy) definida por equipe multidisciplinar levando em consideração a distância entre o volume alvo (PTV) e o brônquio principal direito. Paciente está viva e com doença controlada 2,5 anos após SABR.

Conclusão

A SABR se caracteriza por ser uma técnica de alta precisão, eficácia e segurança para o tratamento de alvos móveis, sendo ideal para o tratamento de tumores pulmonares. Resultados de recentes ensaios clínicos randomizados têm demonstrado superior controle local e sobrevida global utilizando SABR versus a radioterapia convencional no tratamento do CPNPC inicial em pacientes sem condições clínicas para o tratamento cirúrgico. Neste cenário, é fundamental o estadiamento e avaliação clínica acurada para indicação do procedimento. Embora a cirurgia seja considerada o padrão de tratamento para o CNPC inicial, a SABR pode ser uma alternativa para pacientes que recusam cirurgia, ou que não tenham condições clínicas para receberem a cirurgia padrão (lobectomia) e uma cirurgia menor estaria sendo considerada (ressecção em cunha).

A presente revisão ressalta que para o emprego disseminado da técnica se faz necessário aparelhos com capacidade tecnológica e equipe médica/ física habilitada para ofertar o tratamento.

SABR pode ainda ser utilizada como tratamento de resgate em pacientes previamente operados ou irradiados. Dentro deste contexto, a SABR é uma modalidade de radioterapia que reforça a necessidade e importância da discussão multidisciplinar entre o radioncologista, cirurgião torácico e oncologista clínico não só para a seleção adequada do tratamento inicial, mas também do seguimento para detecção precoce de falhas terapêuticas e tratamento de resgate adequado visando maximizar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

Referências

- Inca - Estimativa 2018 - Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>. Acesso em 13/05/2019.
- Govindan R, Page N, Morgenszten D, et al: Changing epidemiology of small cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4539-4544.
- Cancer of the lung and bronchus (invasive). In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015.
- Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009;27:2758-65.
- Berdahl CT, Vermeulen MJ, Larson DB, Schull MJ. Emergency department computed tomography utilization in the United States and Canada. *Ann Emerg Med* 2013;62:e3.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369:920-31.
- Janssen-Heijnen ML, Maas HA, Houterman S, Lemmens VE, Rutten HJ, Coebergh JW. Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. *Eur J Cancer* 2007;43:2179-93.
- Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001;56:628-38.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2019. Jan 18, 2019. Acesso em 27/04/2019: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 20(4) · February 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30896-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30896-9).
- Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41:1-11.
- Zheng X, Schipper M, Kidwell K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:603-11
- Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16:630-7.
- Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:5153-9.
- Haasbeek CJ, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in The Netherlands. *Ann Oncol* 2012;23: 2743-7.
- Nyman J, Hallqvist A, Lund JÅ, et al. SPACE - A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol* 2016;121:1-8.
- Lanni Jr TB, Grills IS, Kestin LL, Robertson JM. Stereotactic radiotherapy reduces treatment cost while improving overall survival and local control over standard fractionated radiation therapy for medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34:494-8.
- Sher DJ, Wee JO, Punglia RS. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for medically inoperable, early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81: e767-74.
- Mitera G, Swaminath A, Rudoler D, Seereeram C, Giuliani M, Leigh N, et al. Cost-effectiveness analysis comparing conventional versus stereotactic body radiotherapy for surgically ineligible stage I non-small-cell lung cancer. *J Oncol Pract* 2014.
- Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline Practical Radiation Oncology (2017) 7, 295-301.
- Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer: Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1263-1266. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1251.
- Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Potentially Operable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:348-53.
- Onishi H, Shioyama Y, Matsumoto Y, et al. Japanese Multi-institutional Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for 661 Medically Operable Patients With Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:S187.
- Abreu CECV, Moraes FY, Miranda FA, et al: Stereotactic Body Radiation Therapy for Biopsy-Proven Primary Non-Small-Cell Lung Cancer: Experience of Patients With Inoperable Cancer at a Single Brazilian Institution. *Journal of Global Oncology* 10.1200/JGO.18.00020.
- Asher D, Munoz-Schuffenegger P, Neves-Junior W, et al. Practical considerations of lung stereotactic ablative radiotherapy in the developing world. *Therapeutic Radiology and Oncology*, 2019;3:2.
- Senan S, Paul MA, Lagerwaard FJ. Treatment of early-stage lung cancer detected by screening: surgery or stereotactic ablative radiotherapy? *Lancet Oncol* 2013;14:e270-4.
- Field JK, Smith RA, Aberle DR, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report. *J Thorac Oncol* 2012;7:10-9.
- Louie AV, Senan S, Patel P, et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer? A decision analysis. *Chest* 2014;146:1021-8.
- McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. *N Engl J Med* 2013; 369:910-919 DOI: 10.1056/NEJMoa1214726.
- Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e93S-120S.
- Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997;157:849-55.
- Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999;74:319-29.
- Wang Z, Li AM, Gao J, et al; written on behalf of the AME Lung Cancer Collaborative Group. Clinical outcomes of CyberKnife stereotactic radiosurgery for elderly patients with presumed primary stage I lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6:6-13.
- Berman AT, Jabbour SK, Vachani A, et al. Empiric Radiotherapy for Lung Cancer Collaborative Group multi-institutional evidence-based guidelines for the use of empiric stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer without pathologic confirmation. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(1):5-14
- Deppen SA, Blume JD, Kensing CD, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312:1227-36.
- Louie AV, Palma DA, Dafele M, et al. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol* 2015;114:138-47.
- Brooks ED, Sun S, Feng L, et al. Association of Long-term Outcomes and Survival With Multidisciplinary Salvage Treatment for Local and Regional Recurrence After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer *JAMA Network Open*. 2018;1(4):e181390. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1390
- Schonewolf CA, Verma V, Post CM, et al. Outcomes of invasive mediastinal nodal staging versus positron emission tomography staging alone for early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation radiation therapy. *Lung Cancer* 2018;117:53-9.

40. Verma V, Schonewolf CA, Cushman TR, et al. Impact of Enlarged Nonhypermetabolic Lymph Nodes on Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2018;19:502-10.
41. Defranchi SA, Cassivi SD, Nichols FC, et al. N2 disease in T1 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;88:924-8.
42. Ruyscher D, Favre-Finn C, Moeller D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017 Jul;124(1):1-10. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.003.
43. Timmerman R, Galvin J, Michalski J, et al. Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: multicenter clinical trials using Stereotactic Body Radiation Therapy in lung cancer. *Acta Oncol* 2006;45:779-86.
44. Brandner ED, Chetty IJ, Giaddui TG, et al. Motion management strategies and technical issues associated with stereotactic body radiotherapy of thoracic and upper abdominal tumors: A review from NRG oncology. *Med Phys* 2017;44:2595-612.
45. Bouilhol, G, M. Ayadi, S. Rit, et al. Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4DCT and dosimetric lobe-dependent study. *Phys Med* 2013;29:333-40.
46. Kong F, Quint L, Machtay M, et al. Atlases for Organs at Risk (OARs) in Thoracic Radiation Therapy. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 2011. Available online: <https://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=qiz0qMZ XfQs%3d&tabid=361>
47. Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, et al. Outcomes of Hypofractionated High-Dose Radiotherapy in Poor-Risk Patients with "Ultracentral" Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1081-9.
48. Sweeney RA, Seubert B, Stark S, et al. Accuracy and inter-observer variability of 3D versus 4D cone-beam CT based image-guidance in SBRT for lung tumors. *Radiat Oncol* 2012;7:81.
49. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017 Jul;124(1):11-17. doi: 10.1016/j.radonc.2017.05.012.
50. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833-9.
51. Senthil S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol* 2013;106:276-82.
52. Sethi RA, Barani IJ, Larson DA, Handbook of evidence-based stereotactic body radiotherapy. 2016, cap 7, p115. DOI 10.1007/978-3-319-21897-7
53. Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H. Imaging characteristics of local recurrences after stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: Evaluation of mass-like fibrosis. *Thorac Cancer* 2015;6:186-93.
54. Nguyen TK, Senan S, Bradley JD, et al: Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: findings of an International Delphi Consensus Study. *Pract Radiat Oncol*. 2018;8(2): e71-e78. doi:10.1016/j.prro.2017.10.008
55. Takeda, A, Kunieda E, Fujii H, et al: Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2013. 79(3): 248-53.
56. Huang K, Senthil S, Palma DA, et al. High-risk CT features for detection of local recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2013;109:51-7.
57. Frakulli R, Salvi F, Balestrini D, Palombarini M, Akshija I, Cammelli S, Morganti AG, Zompatori M, Frezza G. Radiological differential diagnosis between fibrosis and recurrence after stereotactic body radiation therapy (SBRT) in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(Suppl 1):S1-S7. doi: 10.21037/tlcr.2017.10.01
58. Ronden MI, van Sörnsen de Koste JR, Johnson C, et al. Incidence of high-risk radiological features in patients without local recurrence following SABR for early stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jan 19;100(1):115-121.
59. Dunlap NE, Yang W, McIntosh A, et al. Computed tomography-based anatomic assessment overestimates local tumor recurrence in patients with mass-like consolidation after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:1071.
60. Zhang X, Liu H, Balter P, et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:1558.
61. Henderson MA, Hoopes DJ, Fletcher JW, et al. A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:789.
62. Palma DA, Nguyen TK, Louie AV, et al. Measuring the Integration of Stereotactic Ablative Radiotherapy Plus Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019, doi:10.1001/jamaoncol.2018.6993.
63. Sloothaak DA, Geijsen DE, vanLeersum NJ, et al: Dutch Surgical Colorectal Audit. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(7):933-939. doi:10.1002/bjs.9112
64. Shaikh T, Ruth K, Scott WJ, et al: Increased time from neoadjuvant chemoradiation to surgery is associated with higher pathologic complete response rates in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(1):270-276. doi:10.1016/j.athoracsur.2014. 08.033
65. Schneider T, Reuss D, Warth A, et al: The efficacy of bipolar and multipolar radiofrequency ablation of lung neoplasms: results of an ablate and resect study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(6): 968-973. doi:10.1016/j.ejcts.2010.08.055
66. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al: Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1976-1986. doi: 10.1056/NEJMoa1716078
67. Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, Creach KM, Olsen JR, Crabtree TD, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8:192-201.
68. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012;13: 802-9.

Artigo



Ablação Percutânea de Metástases Pulmonares: Revisão da Literatura e Análise de Custo no Cenário Brasileiro

Percutaneous Ablation of Pulmonary Metastasis:
Literatura review and cost-effectiveness analysis in Brazil

Raphael Braz Levigard¹,
José Hugo Mendes Luz²,
Marcelo Eidi Nita³

Resumo

Introdução - A metastasectomia cirúrgica aumenta a sobrevida dos pacientes com doença pulmonar oligometastática. Porém, além de invasiva, causa redução da capacidade funcional, impactando na qualidade de vida. Devido a baixa invasividade, a ablação percutânea e radioterapia estereotáxica (SBRT) tem se intensificado nas últimas duas décadas.

Métodos - Realizamos revisão da literatura nos bancos de dados da PubMed e Scopus, em busca de revisões sistemáticas e metanálises que avaliassem a eficácia e complicações dos métodos ablativos em tumores pulmonares. Em seguida realizamos uma análise comparativa dos resultados de sobrevida, complicações, preservação da função pulmonar e custo operacional no cenário brasileiro entre ablação percutânea e SBRT.

Resultados - A taxa de recidiva encontrada para ablação foi menor que 59%, progressão tumoral local menor que 32%, complicações maiores inferiores a 8% e menores inferiores a 41%. Comparação com radioterapia revela similaridade para sobrevida global de 1, 2, 3, e 5 anos. Em média o custo de um tratamento com ablação foi R\$ 4.633,97 menor por paciente, quando comparado com a SBRT.

Conclusão - Devido a baixa incidência de complicações maiores, baixo impacto na função pulmonar, resultados oncológicos em termos de sobrevida comparáveis a SBRT e cirurgia, além de excelente custo-benefício, a ablação percutânea é uma excelente opção terapêutica.

Palavras-chaves: Metástase pulmonar, ablação percutânea, radiofrequência, micro-ondas, crioblação, custo-efetividade.

Abstract

Introduction - Surgical metastasectomy increases survival of patients with oligometastatic lung disease. This invasive approach, however, leads to reduction in pulmonary functional capacity, impacting the quality of life of these patients. Locoregional therapies such as percutaneous ablation and stereotaxic radiotherapy (SBRT) for the treatment of lung tumors is becoming more frequent in the last two decades.

Methods - We performed a literature review in the PubMed and Scopus databases, looking for systematic reviews and meta-analyses that evaluated the efficacy and complications related to ablative methods in lung tumors. Then we performed a comparative analysis of survival, complications, preservation of lung function and costs in the brazilian scenario between percutaneous ablation and SBRT.

Results - The recurrence rate found for ablation was less than 59%, local tumor progression less than 32%, major complications less than 8% and minor complications less than 41%. Comparison with radiotherapy revealed similarity for 1, 2, 3, and 5-year overall survival. On average, the cost of an ablation treatment was \$4633.97 less expensive per patient when compared to SBRT.

Conclusion - Percutaneous ablation is safe, has low impact on lung function and oncological outcomes comparable to SBRT and surgery in terms of survival. In addition, it has excellent cost-effectiveness, representing an excellent option for the pulmonary oligometastatic patient population.

Key words: Pulmonary metastasectomy, percutaneous ablation, radiofrequency, microwave, cryoablation, cost-effectiveness.

1. Coordenador do Serviço de Radiologia Intervencionista do Hospital Barra D'Or e do programa de pós-graduação em Radiologia Intervencionista do Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa.

2. Radiologista Intervencionista do Centro Hospitalar Lisboa Central, Hospital Curry Cabral. Lisboa, Portugal.

3. Pesquisador e docente da Faculdade Unimed e Chair do Publication Committee da International Society for Health Economics and Outcome Research - ISPOR Latin American Consortium

Rapael Braz Levigard, Avenida Prefeito Dulcídio Cardoso 3080, bloco 1, ap 401, Barra da Tijuca Rio de Janeiro, RJ. CEP: 22793-929

Introdução

O pulmão é o segundo local mais frequente de metástases, oriundas principalmente de sarcomas, câncer colorretal, câncer de mama, câncer renal, mieloma e câncer de cabeça e pescoço, estando presentes em 25% a 30% dos pacientes que morrem de câncer, independentemente do tipo de câncer primário¹. A doença metastática pulmonar geralmente é um indicador de ampla disseminação oncológica e que requer terapia sistêmica, mas quando existe um número finito de depósitos metastáticos no pulmão, e todas as metástases podem ser removidas cirurgicamente de ambos os pulmões, a metastasectomia pode melhorar o prognóstico para certas patologias^{2,3}. Em pacientes selecionados com doença metastática pulmonar, a ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha. No entanto, mesmo os pacientes que sofreram uma ressecção completa têm alta incidência de recorrência e podem exigir múltiplas cirurgias que resulta em perda de tecido pulmonar, e de forma mais relevante e impactante, perda de capacidade funcional pulmonar⁴. E novamente, como ocorre com o câncer de pulmão primário, nos quais a ressecção cirúrgica pode não ser possível devido a certas comorbidades e reserva pulmonar limitada, a ablação percutânea guiada por imagem pode servir como uma boa opção alternativa de tratamento⁵. Ablação térmica guiada por imagem é um tratamento minimamente invasivo cada vez mais estudado e usado por radiologistas intervencionistas, com intuito curativo e paliativo no câncer de pulmão primário e secundário, principalmente para nódulos pulmonares com até 3 cm⁶. A técnica básica consiste na inserção percutânea de uma agulha de ablação (eletrodo, antena ou sonda) diretamente no tumor pulmonar sob orientação de imagem (mais comumente tomografia computadorizada). A agulha é ligada a um gerador de ablação térmica ou crioblação (calor ou frio dependendo da técnica escolhida) que produz lise celular, apoptose, ou dessecação⁷.

Inicialmente empregada no tratamento de tumores do sistema nervoso central, onde popularmente é conhecida como radiocirurgia, o uso de radioterapia estereotáxica (SBRT) também tem sido considerado para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPCNP) nos estádios I e II, que não apresentam comprometimento linfonodal e que são clinicamente inoperáveis. Além destes, casos de recidiva tumoral e lesões metastáticas também podem e vem sendo cada vez mais tratados com SBRT⁸.

À seguir faremos uma revisão sobre os métodos ablativos, seguido de uma análise de custo-efetividade das terapias loco-regionais no tratamento do câncer de pulmão metastático no cenário brasileiro.

Métodos Ablativos

As ablações percutâneas podem ser divididas em ablações químicas, que não serão discutidas aqui devido

a sua baixa eficácia em tumores pulmonares, e ablações térmicas onde há o aquecimento e desnaturação de proteínas da lesão neoplásica por técnicas de radiofrequência ou microondas; ou por congelamento da lesão através do resfriamento obtido através da expansão de gases (Argônio por exemplo), método conhecido por crioblação^{9,10}.

Devido à maior precisão no posicionamento da agulha e maior segurança do paciente em caso de sangramento perilesional durante o procedimento ablativo, estes procedimentos são realizados na maioria dos centros sob anestesia geral.

Independente do método ablativo empregado, as agulhas que entregam a energia térmica são posicionadas no interior da lesão tumoral através de orientação tomográfica. Para proteção de estruturas como pericárdio, parede torácica ou nervo frênico, pode ser produzido um pneumotórax artificial. Caso necessário, pode ser realizada a biópsia percutânea da lesão para confirmação do diagnóstico histopatológico previamente ao tratamento.

Durante procedimentos de ablação por radiofrequência, o gerador monitora continuamente a impedância (Ω), corrente, potência e temperatura, interrompendo a geração de corrente elétrica sempre que houver aumento significativa da impedância, prevenindo assim a carbonização do tecido que impediria a propagação elétrica. O objetivo deste método é causar agitação iônica e consequentemente aquecimento do tecido ao redor da agulha procurando atingir uma temperatura superior a 60°C capaz de causar morte celular tumoral. Recomenda-se o uso de imagens intraoperatórias para monitorar o progresso da ablação. FIGURA 1.

No caso da crioblação o processo é obtido através do roubo e geração de calor através da expansão de gases que passam no interior da agulha, efeito conhecido como Joule-Thomson, onde a expansão do Argônio leva ao resfriamento e do Hélio ao aquecimento. São realizados em geral dois ciclos de resfriamento, nos quais são obtidas temperaturas de até -120°C nas regiões mais próximas da agulha e um ciclo de aquecimento entre eles, para aumentar o dano pelo choque térmico. Temperaturas abaixo de -40°C em levam a morte celular imediata por ruptura da membrana celular pelos cristais de gelo formados no interior das células e entre -20 e -40°C levam a morte celular por apoptose. Uma das vantagens do método é a possibilidade de se poder posicionar vários probes (até 6 no equipamento disponível no Brasil), o que aumenta a área de ablação permitindo o tratamento de lesões maiores. Durante o procedimento, é possível monitorar o crescimento da "bola de gelo" usando as imagens de tomografia computadorizada (em tempo real ou imagens em intervalos de tempo apropriados), alternando entre as vistas transversais e sagitais, conforme necessário (FIGURA 2). Além disso, é possível também verificar as temperaturas fornecidas pelos dispositivos no monitor do console de crioblação^{11,12,13}.

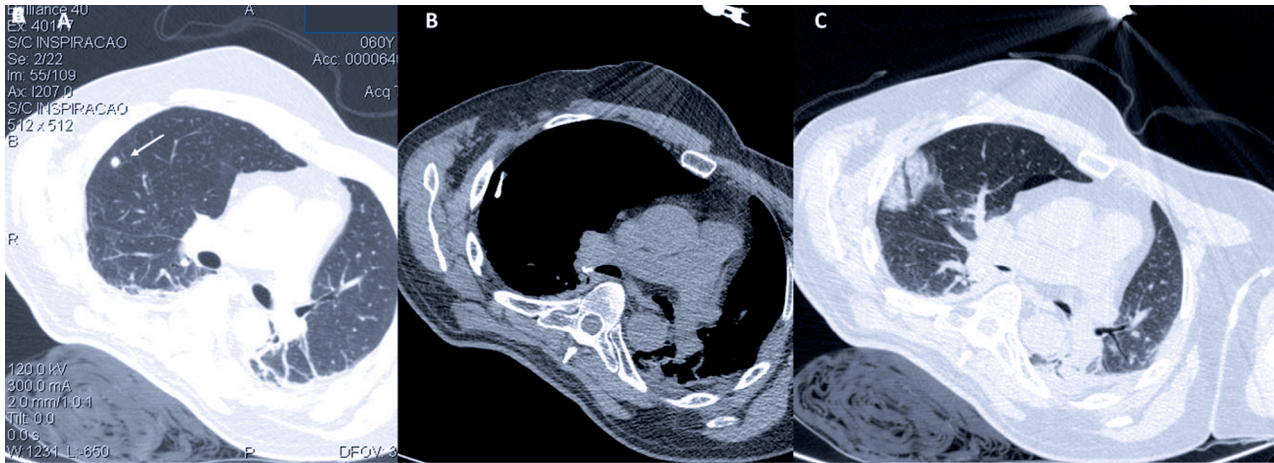


Figura 1. Paciente com implante pulmonar de sarcoma de partes moles de braço esquerdo, previamente ressecado, de 10mm em lobo superior direito em A (seta). Submetido a ablação por radiofrequência (B). Em C observa-se o aspecto de halo invertido (vidro fosco circundado por consolidação laminar em torno) delimitando a área de ablação. Para um ablação efetiva deve-se obter ao menos 10mm de raio além da borda da lesão.

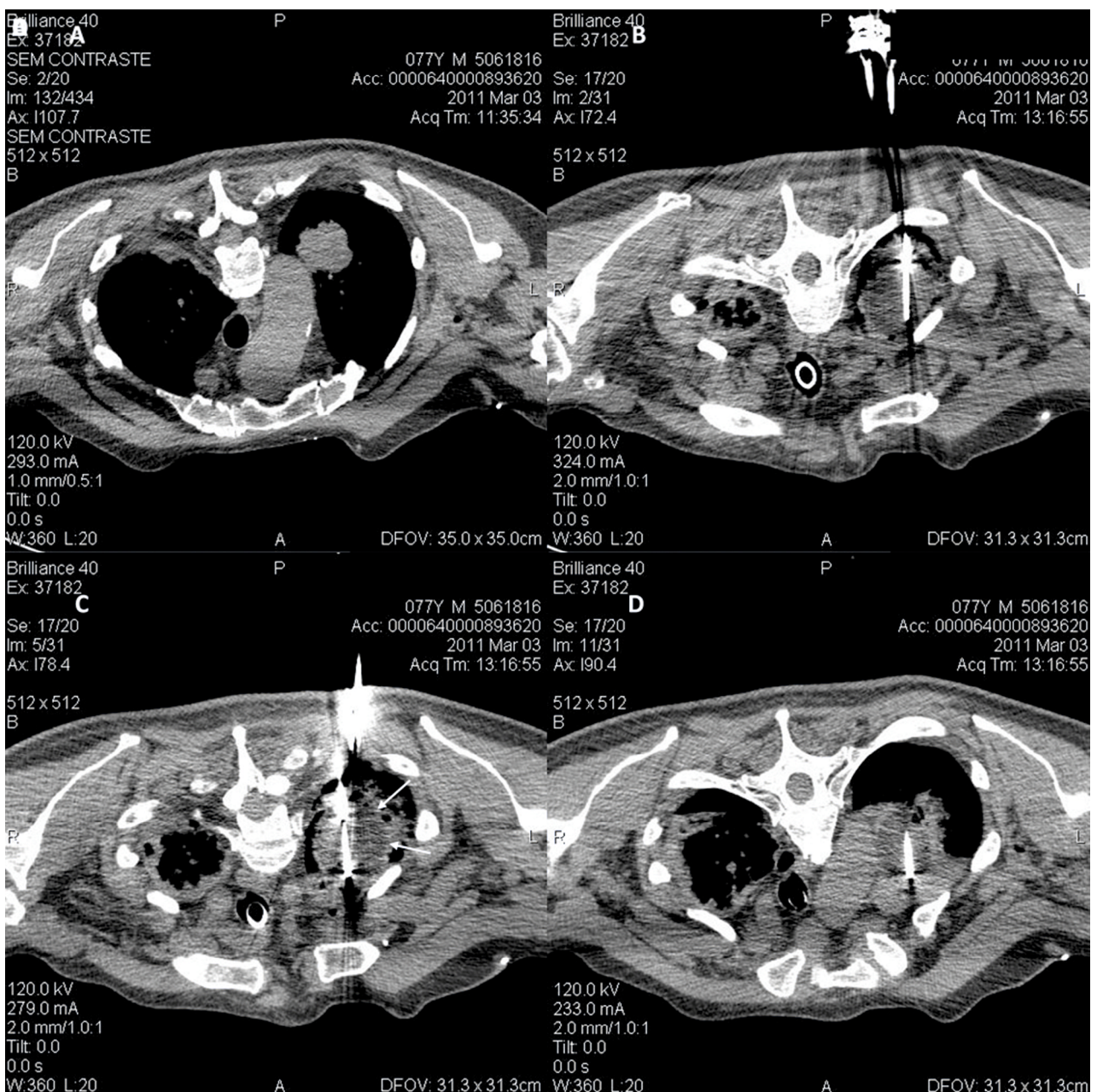


Figura 2. Implante único de melanoma de couro cabeludo ressecado há 2 anos em paciente com 77 anos, tabagista e DPOC medindo 4cm de diâmetro. Em A. Em B, C e D, observam-se o posicionamento de 3 probes de crioblação no interior da lesão. A possibilidade de se posicionar até 6 probes simultâneos, permite se obter áreas de ablação maiores com este método. Em C observa-se a visualização da área de ablação em tempo real (setas brancas) através da diferença de densidade entre a bola de gelo e a área de consolidação pulmonar gerada pela inflamação / micro-hemorragia em torno.

A ablação por micro-ondas, recentemente disponível no Brasil, utiliza ondas eletromagnéticas no espectro de energia de micro-ondas (300 MHz a 300 GHz) para criar efeitos de aquecimento de tecidos. Uma vez que a molécula da água é polar (tem um polo positivo e um polo negativo), elas tendem a alinhar-se com as ondas eletromagnéticas. A variação da frequência eletromagnética entre 915 e 2.450 MHz produz rápida rotação das moléculas de água resultando na sua agitação e consequentemente em aquecimento do tecido adjacente. Portanto, micro-ondas eletromagnéticas aquecem a matéria agitando moléculas de água no tecido circundante, produzindo atrito e calor, assim, induzindo a morte celular através de necrose de coagulação^{14,15,16,17}.

A interação das moléculas de água com os tecidos circundantes provoca uma transferência de energia

cinética e posterior aquecimento de tecidos para níveis citotóxicos. A morte celular na ablação por micro-ondas é quase idêntica à observada na ablação por radiofrequência¹⁸. Porém, ao contrário de RF, a energia não é distribuída através de uma corrente elétrica, sendo assim, melhor propagada no parênquima pulmonar, tecido de sabida alta impedância e eliminando a necessidade de placas de aterramento/dispersão¹⁵. A ablação por micro-ondas é menos sensível ao efeito "heat sink" (roubo de calor por fluxo sanguíneos em vasos adjacentes), devido a produção de um maior aquecimento dos tecidos e melhor penetração da energia térmica em relação à ablação por radiofrequência¹⁹. Devido as características descritas, este método é capaz de realizar no pulmão áreas maiores de ablação, em tempos menores, possibilitando uma maior eficácia do método no tecido pulmonar.

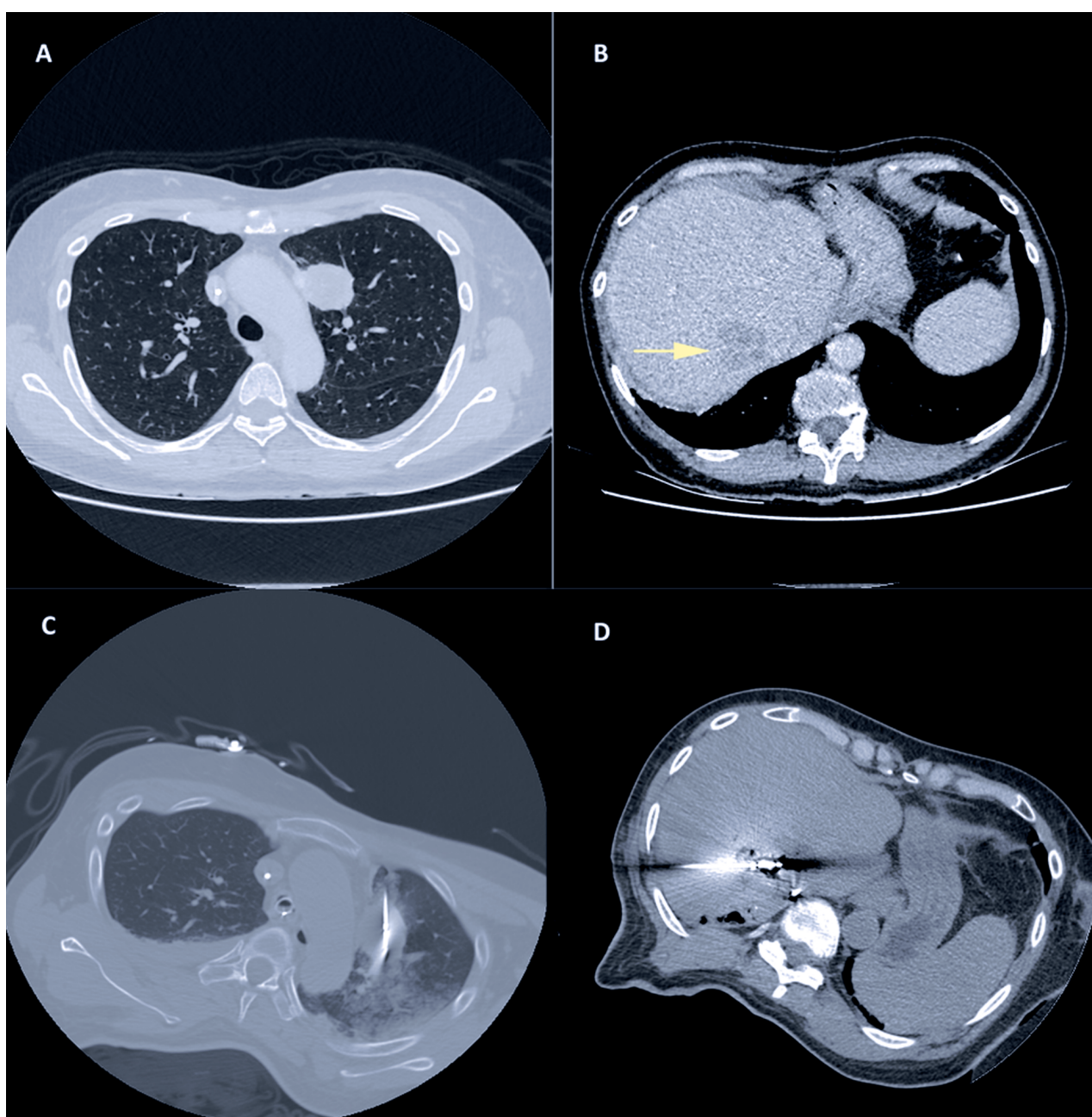


Figura 3. Paciente de 62 anos com dois implantes de 3,5cm de diâmetro de adenocarcinoma de cólon. Em A, TC de tórax demonstrando implante em lobo superior do pulmão esquerdo e em B, TC de abdome com contraste venoso em fase portal demonstrando implante entre as veias hepáticas direita e média. Ambas foram submetidas a ablação percutânea por microondas no mesmo ato cirúrgico. Em C observa-se o probe posicionado dentro da lesão pulmonar e em D na lesão hepática, onde pode-se notar a presença de focos gasosos no interior da lesão, decorrentes do rápido aquecimento do tecido por este tipo de tecnologia.

Complicações

Schlijper et al. (2014) conduziram uma revisão sistemática para comparar cirurgia, radiofrequência e radioterapia e identificaram taxas de mortalidade relacionada ao tratamento para radiofrequência, radioterapia e cirurgia de 0% e de 1,4 a 2,4% respectivamente²⁰.

Li et al. (2018) conduziram uma revisão sistemática seguida de metanálise em que identificaram que após ablação por radiofrequência foram reportadas 190 complicações maiores em 20 estudos, resultando em uma taxa de 6% (IC 95%: 3%; 8%); complicações menores foram estimadas em 27% (IC 95%: 14%; 41%)²¹.

Dentre as principais complicações decorrentes da ablação destaca-se o pneumotórax que pode ocorrer entre 4,5-61,1%, geralmente autolimitado, requerendo drenagem em apenas 3,3 a 38,9% dos casos²². (FIGURA 3)

Outras complicações menos frequentes são: enfisema subcutâneo (9,3%), hemoptise (6,0%), derrame pleural 2,3%, pneumonia 1,8%, abscesso pulmonar

1,6%, hemorragias que requerem transfusão de sangue 1,6%, pneumotórax que requer esclerose pleural 1,6%, fístula broncopleural 0,4%²³.

Uma das grandes vantagens da terapia ablativa é de que é o único método em que há evidências de preservação completa da função pulmonar, como demonstrado por Ambrogi et al em uma coorte de 54 paciente submetidos de 1 a 4 sessões de ARF para o tratamento de neoplasias primárias e secundárias, submetidos a espirometria antes e 1 e 3 meses após as sessões de ablação²⁴ ou completa em quase todos os pacientes como demonstrado por Palussieré et al em um trial prospectivo, multicêntrico, onde 42 paciente com tumores primários de pulmão não pequenas células, estágio IA, inelegíveis para cirurgia, foram submetidos a ablação por radiofrequência. Neste estudo, somente dois pacientes tiveram redução de até 10% no VEF1 na espirometria realizada após 3 meses do procedimento²⁵.

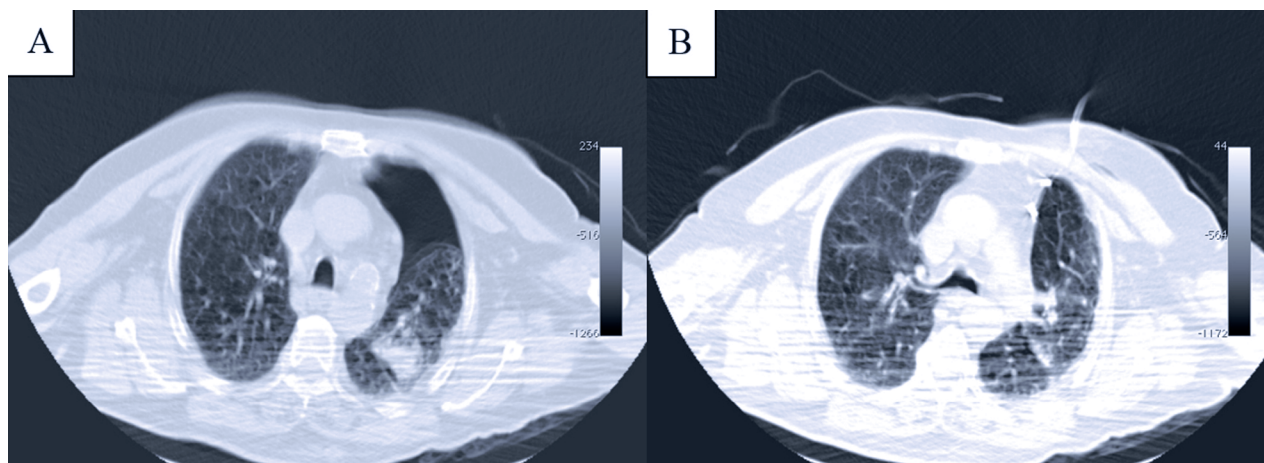


Figura 4. A) Pneumotórax pós ablação por radiofrequência de implante pulmonar de adenocarcinoma de cólon, prontamente drenado em B com cateter de drenagem percutânea de pneumotórax 14Fr Wayne com válvula unidirecional (Cook).

Materiais e Métodos

Ablação Percutânea e Radiocirurgia no Cenário da Doença Pulmonar Oligometastática

Na primeira metade do século passado, a doença pulmonar metastática era considerada inoperável e fatal dentro de 2 anos. Foi somente através da publicação na década de 90 dos resultados do *International Registry of Lung Metastases*, envolvendo os resultados cirúrgicos em 18 grandes centros de cirurgia torácica da América do Norte e Europa, que se consolidou a metastasectomia pulmonar como terapia potencialmente curativa e capaz de prolongar a sobrevida deste subgrupo de pacientes²⁶.

Diferentemente das ressecções lobares para o tratamento dos tumores primários, a terapia cirúrgica de escolha para as metástases pulmonares são as ressecções completas das lesões, porém com a maior preservação do parênquima pulmonar possível, visto que não há ganho de sobrevida com ressecções mais amplas e recidivas são relatadas entre 36-58%²⁷.

Infelizmente somente casos selecionados são passíveis de ressecção cirúrgica, seja pelas comorbidades ou pela função pulmonar prévia. Além disso, ressecções repetidas podem aumentar a sobrevida, porém geram perda de parênquima e função pulmonar, aumentam a morbidade e reduzem qualidade de vida dos pacientes²⁵. Neste cenário há crescente demanda de terapias minimamente invasivas que possam tratar de maneira eficaz e com menores índices de complicações e perda de função pulmonar.

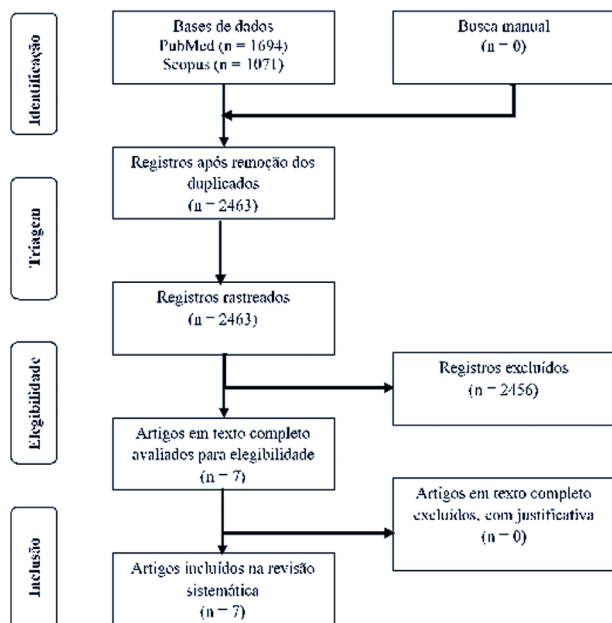
Realizamos então uma revisão da literatura nos bancos de dados da PubMed e Scopus, em busca de revisões sistemáticas, seguidas ou não de metanálises que avaliassem a eficácia e complicações relacionadas aos métodos ablativos em tumores pulmonares.

Foi utilizado o seguinte PICOS:

Quadro 1:

| | | |
|----------|-------------------------------------|---|
| P | Paciente (<i>patient</i>) | Pacientes com tumor de pulmão |
| I | Intervenção (<i>intervention</i>) | Termoablação (crioablação ou radiofrequência) laparoscópica ou percutânea |
| C | Comparador (<i>comparator</i>) | Ressecção, radioterapia e quimioterapia |
| O | Desfecho (<i>outcome</i>) | Desfechos oncológicos Complicações |
| S | Tipo de estudo (<i>study</i>) | Revisão sistemática com e sem metanálise |

A overview de revisões sistemáticas identificou 2463 registros depois de remoção de duplicidades; 2456 foram considerados irrelevantes durante a triagem (Quadro 2).



Quadro 2:

Os 7 registros incluídos representaram 5 revisões sistemáticas sem e 2 com metanálises diretas, publicadas entre 2008 e 2018 (Tabela 1). A análise de subgrupo para estudos que incluíram pacientes com lesões pequenas identificou 3 coortes, publicadas entre 2003 e 2004.

Resultados

O resumo dos principais resultados destes estudos encontra-se na tabela 2:

Estas revisões sistemáticas identificaram taxa de sucesso técnico acima de 96%, taxa de recidiva menor que 59%, taxa de progressão tumoral local menor que 32%, complicações maiores inferiores a 8% e complicações menores inferiores a 41%. Comparação com radioterapia revela similaridade para sobrevida global de 1, 2, 3, e 5 anos. Destaca-se que ao passo que pneumotórax, evento adverso associado ao uso de termoablação, apresenta na maioria dos casos resolução rápida e, portanto, menor gravidade, pneumonite, evento adverso frequentemente associado à radioterapia, geralmente está associada a tratamentos de médio e longo prazo ou até mesmo sequelas em até 20% dos casos³².

Dessa forma, buscaram-se estudos primários realizados em pacientes inoperáveis ou com lesões menores que 3,5 cm. Nessa análise, foi identificada evidência primária que sugere que nesses pacientes há maiores benefícios em termos de progressão local de doença e sobrevida para o tratamento da termoablação quando comparado a lesões maiores, sem prejuízo da segurança³³.

Análise de Custos

Os custos dos métodos ablativos e da SBRT foram realizadas dentro do ambiente de saúde suplementar no Brasil e obtidos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, através dos fornecedores dos devices de radiofrequência (Meditronic, Boston Scientific e Nipro) e crioablação (AAMED), dos gases necessários para a realização do procedimento de crioablação com a empresa White Martins e do custo médio de internação hospitalar (uma diária em quarto) nos principais hospitais que possuem serviços de radiologia intervencionista nas cidades do Rio de Janeiro e São Paulo entre os anos de 2017-18. Não foram incluídos nesta análise os custos relativos aos honorários médicos.

Apesar de haver algumas diferenças regionais em relação ao material específico de ablação percutânea e também de internação hospitalar, observa-se através dos valores discriminados, que existe um potencial de economia média de R\$ 4.633,97 por paciente quando se opta pelo tratamento com ablação percutânea em detrimento da SBRT, independente do método escolhido.

Conclusão

No cenário de tratamento da doença pulmonar oligometastática, a preservação do parênquima é fundamental. Devido a baixa incidência de complicações maiores, baixo impacto na função pulmonar, resultados oncológicos em termos de sobrevida comparáveis a SBRT e cirurgia, além de excelente custo-benefício, a ablação percutânea se posiciona como uma excelente opção terapêutica para esta população de doentes.

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas seguidas ou não de metanálises incluídas, em ordem decrescente de publicação.

| Estudo | Tipo de estudo | N estudos (N pacientes) | População | Alternativas comparadas | Desfechos avaliados | Tipo de estudo incluído |
|---|----------------|-------------------------|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| Li 2018 21Embase, Web of science and China National Knowledge Infrastructure | RS e MD | 25 (1989) | Câncer de pulmão (primário e metástase) | RF | Sucesso, recidiva, progressão tumoral local e complicações | Observacionais |
| Chen 2017 23056 records were reviewed and 50 journal articles were included in the abstraction. The weighted proportion of mortality (and ILD-specific toxicity) ⁸ | RS | 3 (46) | Câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial e DPI inoperável | RF e RT | Complicações (mortalidade relacionada à RF e mortalidade relacionada a DPI) | Coorte retrospectiva e relato de caso |
| Bi 2016 29 | RS e MD | 13 (328) | Câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial inoperável (primário e metástase) | RF e RT | Controle tumoral local, SG e complicações | Coortes retrospectivas e prospectivas |
| Ibrahim 2016 30 | RS | 7 (745) | Metástase pulmonar por câncer colorretal | RF, RT, terapia sistêmica e cirurgia | SLP, RC, FT, SG e complicações maiores | Coortes prospectivas |
| Schlijper 2014 20 | RS | 4 (296) | Metástase pulmonar por câncer colorretal | RF e cirurgia | SG, SLP, SLP local e complicações | Coortes retrospectivas |
| Lee 2011 31 | RS | 16 (2355) | Tumores brônquicos e pulmonar | CA endoscópica | Sucesso e complicações | Observacionais |
| Zhu 2008 22 | RS | 17 (833) | Tumores pulmonares | RF | RL, pacientes livre de progressão, SG em 1, 2 e 3 anos e complicações | Observacionais |

RS: revisão sistemática, MD: metanálise direta, RF: radiofrequência, RT: radioterapia, CA: crioterapia, DPI: doença pulmonar intersticial, SG: sobrevida global, RC: resposta completa, FT: falha terapêutica, SLP: sobrevida livre de progressão, RL: recidiva local.

Tabela 2. Sumário dos resultados das metanálises para desfechos oncológicos

| | N estudos (N pacientes) | Proporção % (IC 95%), I ² |
|--|-------------------------|--|
| RF (Câncer de pulmão primário e metástase) – Li et al. (2018) | | |
| Taxa de sucesso | 7 (372) | 0,96 (0,93; 1,00), 76% |
| Taxa de recidiva | 6 (294) | 0,35 (0,12; 0,59), 97% |
| Taxa de progressão tumoral local | 7 (678) | 0,26 (0,20; 0,32), 62% |
| RF vs RT (Câncer de pulmão primário e metástase) - Bi et al. (2016) | | |
| | N estudos (N pacientes) | Proporção % (IC 95%) RF vs RT |
| Taxa de controle tumoral local 1 ano | 5 (142) vs 20 (2107) | 77% (70%; 85%) vs 97% (96%; 98%), p< 0,001 |
| Taxa de controle tumoral local 2 anos | 4 (113) vs 22 (2137) | 48% (37%; 58%) vs 92% (91%; 94%), p< 0,001 |
| Taxa de controle tumoral local 3 anos | 6 (248) vs 21 (2151) | 55% (47%; 62%) vs 88% (86%; 90%), p< 0,001 |
| Taxa de controle tumoral local 5 anos | 4 (106) vs 6 (1192) | 42% (30%; 54%) vs 86% (85%; 88%), p< 0,001 |
| Sobrevida global 1 ano | 12 (313) vs 27 (2467) | 85% (80%; 89%) vs 85% (84%; 87%), p>0,05 |
| Sobrevida global 2 anos | 12 (295) vs 26 (2377) | 67% (61%; 74%) vs 68% (66%; 70%), p>0,05 |
| Sobrevida global 3 anos | 9 (240) vs 21 (2003) | 53% (45%; 61%) vs 56% (53%; 59%), p>0,05 |
| Sobrevida global 5 anos | 8 (216) vs 10 (1503) | 32% (22%; 43%) vs 40% (35%; 45%), p>0,05 |

N: número, IC: intervalo de confiança, RF: radiofrequência, RT: radioterapia, I²: heterogeneidade, NR: não reportado.

Tabela 3. Custos – Termoablação por crioablação.

| Componente | Custo (R\$) |
|---|---------------|
| Internação 1 dia | R\$ 2.000,00 |
| Sistema coaxial de biópsia por agulha | R\$ 300,00 |
| Ablação percutânea de tumor torácico | R\$ 2.964,16 |
| Probe | R\$ 8.250,00 |
| Agulha de Hidrossecção | R\$ 100,00 |
| Demais custos (gases, compressas, etc.) | R\$ 4.200,00 |
| Total | R\$ 17.814,16 |

Tabela 4. Custos – Termoablação por Radiofrequência.

| Componente | Custo (R\$) |
|---|---------------|
| Internação 1 dia | R\$ 2.000,00 |
| Sistema coaxial de biópsia por agulha | R\$ 300,00 |
| Ablação percutânea de tumor torácico | R\$ 2.964,16 |
| Probe | R\$ 8.250,00 |
| Agulha de Hidrossecção | R\$ 100,00 |
| Demais custos (gases, compressas, etc.) | R\$ 1.000,00 |
| Total | R\$ 16.364,16 |

Tabela 5. Custos – SBRT.

| Componente | Custo (R\$) |
|------------------------------|---------------|
| 1o dia SBRT | R\$ 13.891,47 |
| Dias subsequentes SBRT | R\$ 4.260,05 |
| Simulação SBRT | R\$ 515,85 |
| Sistema de imobilização SBRT | R\$ 853,49 |
| Planejamento de TC | R\$ 2.202,28 |
| Total | R\$ 21.723,13 |

Referências

- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1997;113(1):37-49.
- Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. *Pulmonary metastasis: indications and outcomes*. *Int J Clin Oncol*. 2005;10(2):81-5.
- Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(1):324-38.
- Ketchedjian A, Daly B, Luketich J, Fernando HC. Minimally invasive techniques for managing pulmonary metastases: video-assisted thoracic surgery and radiofrequency ablation. *Thorac Surg Clin*. 2006;16(2):157-65.
- Akhan O, Güler E, Akinci D, Çiftçi T, Köse I. Radiofrequency ablation for lung tumors: outcomes, effects on survival, and prognostic factors. *Diagn Interv Radiol*. 2016. p. 65-71.
- Liu BD, Zhi XY. Expert consensus on image-guided radiofrequency ablation of pulmonary tumors—2015 edition. *J Thorac Dis*. 2015. p. E148-59.
- Roberton BJ, Liu D, Power M, Wan JM, Stuart S, Klass D, et al. Pulmonary ablation: a primer. *Can Assoc Radiol J*. 2014;65(2):177-85.
- Abreu CECV, Ferreira PPR, Moraes FY de, Neves Jr WFP, Gadia R, Carvalho H de A, et al. Stereotactic body radiotherapy in lung cancer: an update. *J Bras Pneumol [Internet]*. 2015 Aug [cited 2018 Oct 3];41(4):376–87. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132015000400376&lng=en&tng=en.
- ANS. Relatório da Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – 2018 para submissão à Consulta Pública [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 24]. Available from: http://www.ans.gov.br/images/Relatorio_CP_final_26.06.2017.pdf
- James SLJ. Interventional Techniques. In: Davies AM, Sundaram M, James SLJ, editors. *Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions: Techniques and Applications [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 95–109. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-540-77984-1_6
- Medical R. Manual V-1000 e M-3004. 2017;
- Covidien. Manual do usuário do sistema de ablação de RF Cool-tip™ série E. 2013.
- HealthTronics. *CryoCare System - Operator's Manual*. 2017.
- Vogl TJ, Naguib NN, Lehnert T, Nour-Eldin NE. Radiofrequency, microwave and laser ablation of pulmonary neoplasms: clinical studies and technical considerations--review article. *Eur J Radiol*. 2011;77(2):346-57.
- Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What Should You Use and Why? *Radiographics*. 2014;34(5):1344-62.
- Vogl TJ, Nour-Eldin NA, Albrecht MH, Kaltenbach B, Hohenforst-Schmidt W, Lin H, et al. Thermal Ablation of Lung Tumors: Focus on Microwave Ablation. *Rofo*. 2017;189(9):828-43.
- Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave Ablation: Principles and Applications. <http://dxdoiorg/101148/rg25si055501>. 2005.
- Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee FT, Jr. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology*. 2005;236(1):132-9.
- Crocetti L, Bozzi E, Faviana P, Cioni D, Della Pina C, Sbrana A, et al. Thermal ablation of lung tissue: in vivo experimental comparison of microwave and radiofrequency. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(4):818-27.
- Schlijper J. P.; Houben, R.; Dingemans, A. M.; Wildberger, J. E.; Van Raemdonck, D.; Van Cutsem, E.; Haustermans, K.; Lammerring, G.; Lambin, P.; De Ruyscher, D. RC. G. What to choose as radical local treatment for lung metastases from colo-rectal cancer: surgery or radiofrequency ablation? *Cancer Treat Rev*. 2013/06/19. 2014;40(1):60–7.
- Li M.; Chen, W.; Yi, S. G. X. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for lung cancers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2018;100:92–8.
- Zhu T. D.; Morris, D. L. JC. Y. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. *Ann Surg Oncol*. 2008/03/28. 2008;15(6):1765–74.
- Kashima M, Yamakado K, Takaki H, Kodama H, Yamada T, Uraki J, et al. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(4):W576-80.
- Ambrogio MC, Luchi M, Dini P et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours: results in the mid-term *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 30 (2006) 177–183.

25. Palussière J, Chomy F, Savina M et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II trial. *J Cardiothorac Surg*. 2018 Aug 24;13(1):91.
26. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long term results of lung metastasectomy: prognostic analysis based on 5206 cases. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1997;113:37–49.
27. Mori M, Tomoda H, Ishida T, Kido A, Shimono R, Matsushima T, Kuwano H, Sugimachi K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections. *Arch Surg* 1991; 126: 1297-1301; discussion 1302 [PMID: 1929833] .
28. Chen S.; Nossent, E. J.; Boldt, R. G.; Warner, A.; Palma, D. A.; Louie, A. V. H. S. Treatment-Related Toxicity in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Coexisting Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017/06/06. 2017;98(3):622–31.
29. Bi K.; Zheng, X.; Kong, F. S. N. S. Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Ablation With Stereotactic Body Radiation Therapy in Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Pooled Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016/08/02. 2016;95(5):1378–90.
30. Ibrahim L.; Yazbeck, C.; Kattan, J. T. T. Systemic Versus Local Therapies for Colorectal Cancer Pulmonary Metastasis: What to Choose and When? *J Gastrointest Cancer*. 2016/04/16. 2016;47(3):223–31.
31. Lee W. J.; Sung, S. W.; Kim, Y. K.; Kim, C. H.; Zo, J. I.; Park, K. J. SH. C. Endoscopic cryotherapy of lung and bronchial tumors: a systematic review. *Korean J Intern Med*. 2011/07/01. 2011;26(2):137–44.
32. Sherlock DJ, Wee JÖ, Punglia RS. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for medically inoperable, early-stage non-small cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Dec;81(5):e767-74.
33. Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, Dini P, De Liperi A, Cappelli C, et al. Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: a prospective intention-to-treat study. *J Thorac Oncol*. 2011;6(12):2044-51.

Artigo



ECMO no paciente adulto com insuficiência respiratória
ECMO in adults with respiratory failure

*Maurício Guidi Saueressig,
Diego Corsetti Mondadori,
Raquel Christine Kruger Miranda,
Patricia Schwartz*

Resumo

A Oxigenação Extracorpórea por Membrana (ECMO) é um dispositivo que permite um suporte ventilatório e/ou hemodinâmico, desviando o sangue do paciente para um oxigenador por meio de uma bomba propulsora que adiciona oxigênio ao sangue e remove o dióxido de carbono. É crescente sua indicação como resgate em casos de insuficiência respiratória (SARA) refratária à terapia convencional e sem disfunção multiorgânica. Dessa forma, o objetivo desta revisão é apresentar conceitos teóricos e práticos sobre a utilização da ECMO no paciente pneumológico adulto.

Abstract

Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) is a device that allows for ventilatory and/or hemodynamic support, diverting the patient's blood to an oxygenator through a pump, adding oxygen to the blood and removing carbon dioxide. The indication is increasing as a rescue in cases of respiratory failure (ARDS) refractory to conventional therapy and without multiorgan dysfunction. Thus, the objective of this review is to present theoretical and practical concepts about the use of ECMO in adult patients with ARDS.

Key words: ecmo, covid-19, transplante pulmonar, resseções pulmonares.

1. Introdução

A Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) está sendo cada vez mais utilizada no tratamento de insuficiência respiratória refratária ao tratamento convencional, mas com potencial de recuperação. A ECMO respiratória propicia a oxigenação sanguínea e a remoção de dióxido de carbono, enquanto que permite uma ventilação mecânica protetora, tornando possível a recuperação da função pulmonar¹.

2. Conceitos e Circuito

O circuito de ECMO consiste em um dispositivo que drena com uma bomba centrífuga o sangue do paciente através de uma cânula venosa. As cânulas são preferencialmente aramadas, com o objetivo de manterem-se posicionadas e sem angulações durante todo período do suporte, permitindo mobilizações do paciente. As cânulas venosas são multiperfuradas na extremidade distal para facilitar a drenagem do sangue e para tentar evitar o colapso do vaso. Apresentam comprimento entre 50 e 70 cm e diâmetro de 19 a 29 Fr. Existem também cânulas venosas de duplo lúmen compostas por uma luz maior nas extremidades para a drenagem do sangue e outra menor para reinfusão, na posição central lateral da cânula, a fim de ejetar o sangue em direção à valva tricúspide. Para isso, seu posicionamento requer fluoroscopia ou ecocardiografia transesofágica. Esta cânula gera menos recirculação e permite mais mobilidade ao paciente, visto que é inserida através de uma única punção, na veia jugular interna.

Já as cânulas arteriais possuem somente um orifício distal, podendo ter algum orifício lateral para facilitar o posicionamento dentro do lúmen do vaso. Elas são menores que as venosas, com comprimento médio de 23 cm e entre 15 e 23 Fr. A correta escolha do diâmetro da cânula é crucial, visto que cânulas muito pequenas podem comprometer a drenagem, ou causar resistência^{2,3}.

A bomba aspira o sangue do paciente, gerando uma pressão negativa pré-bomba, e o impulsiona adiante, gerando uma pressão pós-bomba positiva. O console do circuito permite controlar o fluxo de sangue desejado, através do ajuste nas rotações.

A membrana do oxigenador é formada por uma malha oca de polimetilpenteno (PMP) permeável somente aos gases. Na luz interna da malha de PMP, passa apenas uma mistura gasosa rica de O₂ com ar comprimido medicinal. A concentração de O₂ (FiO₂) nesta mistura é controlada através do Blender, e o fluxo dos gases (L/min) é ajustado pelo fluxômetro também conhecido como *sweep* de gases. O sangue drenado do paciente, pobre em O₂ e rico em CO₂, é impulsionado através da malha, entrando em contato com a sua superfície externa. Neste momento, as diferenças de concentração dos gases promovem a remoção por difusão de CO₂ e a adição de O₂ do

sangue. A membrana é altamente eficaz na remoção de CO₂ do sangue, o que depende principalmente do fluxo de gases (*sweep*) e da concentração de CO₂ no sangue venoso. Um aumento no fluxo do *sweep* resulta na maior remoção de CO₂⁴. Já a adição do O₂ depende do fluxo sanguíneo (controlado pelo console), da capacidade total de transporte de O₂ do sangue, determinada principalmente pela concentração de hemoglobina, e da eficácia da difusão de oxigênio através da membrana respiratória. Esta é 16 a 20 vezes menor que a da difusão de CO₂. Um aumento do fluxo sanguíneo na ECMO costuma melhorar a oxigenação do sangue apesar da perda de eficiência determinada pela difusão^{5, 6}.

O circuito da ECMO é dividido em zona pré-membrana, com um sangue venoso, e zona pós-membrana, com um sangue arterializado. Nesta parte do circuito está acoplado um aquecedor, evitando assim a perda de calor do sangue para o ambiente. Finalmente, o sangue oxigenado e aquecido retorna ao paciente, através de uma cânula de reinfusão, também chamada de cânula arterial.

3. Modalidades

O local das cânulas de drenagem e de retorno, assim como as necessidades do paciente, determinam o tipo de suporte que a ECMO fornece. A configuração venovenosa (VV) é a modalidade de escolha no contexto de insuficiência respiratória com função cardíaca preservada. Já a configuração venoarterial (VA) é a modalidade indicada para ofertar suporte cardíaco com função pulmonar preservada ou não. Ainda existem as configurações combinadas, como a VVV, VVA ou VAV. As cânulas podem estar em vasos centrais, como átrio direito ou aorta, ou periféricos, como veia/artéria femoral, carótidas e/ou jugular⁷.

3.1. ECMO Veno-Arterial (ECMO VA)

Nesta configuração, a cânula de drenagem está em uma veia e a cânula de retorno em uma artéria. Esse tipo de modalidade fornece suporte hemodinâmico e respiratório. Tem pouca utilização em pacientes pneumológicos e não será abordado neste artigo.

3.2. ECMO Veno-Venoso (ECMO VV)

Quando ambas as cânulas estão localizadas em veias, o circuito é denominado veno-venoso, oferecendo somente suporte ventilatório ao paciente. Nesta modalidade, o circuito está em série com os pulmões do paciente, o que permite o uso de uma ventilação protetora que evita lesões pulmonares, associadas às técnicas convencionais de ventilação mecânica. O sangue oxigenado retorna ao sistema venoso do paciente, mistura-se com o sangue sistêmico mal oxigenado que não fora desviado para o circuito da ECMO e é impulsionado aos pulmões do paciente. Desta forma, o sangue é oxigenado tanto pelo

circuito da ECMO quanto pelos pulmões. Sendo assim, a função residual dos pulmões pode contribuir para a oxigenação sistêmica. A oxigenação sistêmica na ECMO VV depende do débito cardíaco, da função residual dos pulmões nativos e do fluxo sanguíneo da ECMO, ao passo que a eliminação do CO₂ arterial depende principalmente do fluxo do gás da ECMO, do débito cardíaco, da produção de CO₂ e da função residual dos pulmões nativos⁶. Idealmente, apenas sangue venoso sistêmico desoxigenado entra na cânula de drenagem da ECMO. No entanto, dependendo das posições das cânulas, uma proporção variável de sangue oxigenado da cânula de retorno entra na cânula de drenagem, caracterizando o que é chamado de recirculação. Neste caso, a saturação de oxigênio pré-membrana é elevada e as cores das linhas de drenagem e retorno tornam-se semelhantemente claras. A recirculação reduz a oferta de sangue oxigenado para os pulmões, e consequentemente para a circulação sistêmica, podendo causar uma diminuição na saturação do sangue arterial na gasometria coletada do paciente⁸.

O fluxo sanguíneo através do circuito da ECMO VV deve ser mantido em mais de 60% do débito cardíaco: se o fluxo estiver abaixo desta taxa, a proporção de sangue oxigenado no átrio direito proveniente da ECMO será menor que o sangue desoxigenado da circulação sistêmica, resultando em uma oxigenação inadequada dos tecidos periféricos⁹.

3.3. Outras modalidades

Uma alternativa para melhorar a drenagem venosa é inserir uma cânula venosa adicional, numa modalidade veno-veno-venosa (VVV) ou veno-veno-arterial (VVA). As duas linhas de drenagem unem-se como um Y, seguindo o sangue para a bomba propulsora e o restante do circuito.

A configuração veno-arterial-venosa (VAV) tem indicação principal na Síndrome de Arlequin. Esta complicação pode ocorrer, por exemplo, em um paciente com choque cardiogênico que recebe ECMO VA com canulação de veia e artéria femoral. Nesta modalidade, o sangue retorna contrafluxo em direção à aorta pela artéria femoral. Se ocorrer melhora do débito cardíaco, haverá encontro do fluxo originado do ventrículo esquerdo e do fluxo da ECMO em algum ponto abaixo do arco aórtico. Se o paciente desenvolve SARA, a metade superior do corpo será perfundida com sangue desoxigenado, enquanto que a metade inferior receberá sangue oxigenado. Para evitar esse problema, instala-se uma cânula de retorno adicional, geralmente na veia jugular interna, transformando em ECMO VAV.

4. Funcionamento e manutenção

O circuito da ECMO deve ser preenchido com um perfusato ou *priming*, isto é, soluções cristaloides em adultos ou com adição de hemoderivados em crianças, e aquecido a 36°C. Em casos pontuais, pode-se optar por

uma hipotermia terapêutica.

A técnica percutânea de inserção é preferível quando a canulação é periférica; já a técnica aberta pode ser indicada em alguns casos de canulações arteriais, em obesos, ou em pacientes com doença vascular periférica. O paciente rotineiramente recebe um *bolus* inicial de heparina 50-100 UI/Kg após passagem da guia metálica para as cânulas ou após exposição cirúrgica do vaso.

Após a canulação e a instalação do circuito de ECMO, o fluxo sanguíneo é iniciado lentamente, aumentando de forma progressiva até o fluxo máximo do circuito. Na modalidade VV, após o ajuste para ventilação protetora, recomenda-se reduzir ao menor fluxo que mantenha o suporte, respeitando o limite mínimo de 60% do fluxo máximo calculado. O fluxo de gás com FiO₂ de 100% é ajustado para a razão de 1:1 com o fluxo sanguíneo. Em casos com insuficiência respiratória hipercápnica, é importante evitar correções excessivamente rápidas do PCO₂ ao iniciar a ECMO; neste caso, recomenda-se iniciar o fluxo de gás metade do fluxo sanguíneo. Caso isso não seja feito, pode haver alcalemia e um desvio para a direita da curva de dissociação da oxiemoglobina, além de vasoconstrição cerebral. Em qualquer paciente, ajustes subsequentes dos parâmetros da ECMO devem ser baseados na gasometria arterial⁶. Existem equipamentos que permitem o monitoramento contínuo dos gases sanguíneos, porém seu custo é elevado.

Apesar da maioria dos circuitos de ECMO serem revestidos por moléculas anticoagulantes semelhantes à heparina, é recomendado que o paciente em ECMO mantenha-se com anticoagulação parcial com uma infusão contínua de heparina enquanto estiver fazendo uso do suporte. Isto evita a formação de coágulos no circuito e previne a trombose vascular nos locais de inserção das cânulas. Desta maneira, evita a disfunção da membrana oxigenadora, hemólise, síndrome pós-flebite, isquemia arterial e embolia pulmonar. Entre 10% e 33% dos pacientes em ECMO experimentam eventos trombóticos ou hemorrágicos. A monitorização da anticoagulação poderá ser realizada através do Teste de Coagulação Ativado (TCA) ou Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa ou KTTp). A pausa temporária da anticoagulação pode ser justificada pela presença de sangramento clinicamente importante e pós-operatório imediato. Nestes casos, fluxos sanguíneos elevados na ECMO ajudam a evitar a formação de coágulos e trombose do circuito¹⁰.

Os pacientes com ECMO geralmente são mantidos sedados. No entanto, algumas instituições, como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, mantêm acordado e extubado o paciente com SARA, em ECMO, assim que possível. A mobilização precoce destes pacientes, muitas vezes ainda em ECMO, também é recomendada^{11, 12}.

Enquanto o paciente estiver em ECMO, uma equipe multiprofissional composta por médicos, enfermeiros,

perfusionistas, fisioterapeutas, nutricionistas, farmacêuticos, entre outros presta os cuidados necessários. É imprescindível que esses profissionais participem de capacitações teóricas e práticas periodicamente.

O tempo em que o paciente permanece em ECMO é muito variável e a decanulação dependerá de uma melhora consistente dos parâmetros ventilatórios, como complacência, gasométricos e radiológicos. A melhora destes parâmetros resultará na diminuição gradual do fluxo sanguíneo da ECMO até ao redor de 2 L/min. A partir deste momento, suspende-se o fluxo de gases para a membrana e observa-se o paciente por 8-12h; retira-se o circuito de ECMO se a gasometria arterial após esse período comprove uma recuperação da função pulmonar.

5. Indicações

O suporte respiratório com ECMO é muitas vezes indicado após tentativas fracassadas de terapias de resgate, tais como posição prona, manobras de recrutamento alveolar e uso de óxido nítrico. Ela é potencialmente útil em pacientes com hipoxemia ou hipercapnia grave que resulta em baixo pH (geralmente <7,20), mesmo com a ventilação mecânica protetora do pulmão. A ECMO deve ser usada em pacientes com etiologias conhecidas e reversíveis. Pacientes cuja insuficiência respiratória é devida à progressão de doenças pulmonares crônicas, como DPOC ou doença pulmonar intersticial, raramente devem ser submetidos à ECMO, pois o potencial para o desmame bem-sucedido é extremamente baixo nesses cenários clínicos.

Não existem por consenso contra-indicações absolutas a ECMO, já que o risco benefício deve ser individualizado para cada paciente. As contra-indicações relativas da ECMO seriam:

- a) >1 Kg / cm ou IMC >45 Kg/m² ou peso superior a 120 Kg pode ser associado a grande dificuldade de canulação e a impossibilidade de alcançar fluxo de sangue adequado
- b) Ventilação mecânica com parâmetros elevados (FiO₂ >90%; Pplat > 30 cm H₂O) por >6 dias
- d) História de trombocitopenia induzida por heparina
- e) Neoplasia maligna não controlada
- f) Moribundo
- g) idade >70 anos
- h) Doença neurológica irreversível, ou hemorragia do SNC recente, ou em expansão, ou outra contra-indicação para anticoagulação
- i) Comorbidade grave com expectativa de vida inferior a 12 meses (ex. cirrose com ascite, encefalopatia ou história de sangramento por varizes esofágicas, SIDA, hipertensão pulmonar).
- j) Acesso jugular ou femoral impossível
- l) Imunossupressão farmacológica importante (contagem absoluta de neutrófilos <400/ml³).
- m) SOFA (*sepsis-related organ failure assessment score*) >15

A ECMO pode fornecer suporte de diversas maneiras. As indicações mais comuns são na SARA grave refratária, suporte ao transplante pulmonar, exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma, falência de ventrículo direito, tromboembolismo pulmonar e descompensação de hipertensão pulmonar (HAP)¹³.

5.1. ECMO Respiratória na Insuficiência Respiratória Aguda

É estimado que 2 milhões de pessoas com falência respiratória sejam hospitalizadas anualmente nos EUA com custo excedente de USD\$ 50 bilhões. Aproximadamente metade necessita de ventilação mecânica invasiva e a mortalidade intra-hospitalar excede 20%¹³. Segundo Consenso de Berlim, SARA é definida como uma injúria hipoxêmica aguda associada a infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax, sem evidência de insuficiência cardíaca associada. Pode ser categorizada como leve (PaO₂ / FiO₂ entre 200 e 300 mmHg), moderada (PaO₂ / FiO₂ entre 100 e 200 mmHg) e grave (PaO₂ / FiO₂ <100 mmHg)¹⁴. É associada à alta mortalidade apesar das estratégias ventilatórias e, em alguns casos, o uso da ECMO pode ser necessário como resgate.

A utilização da ECMO foi impulsionada pela publicação do CESAR Trial, em 2009¹⁵. Nesse estudo, foram randomizados 180 pacientes com falência respiratória severa e divididos em 2 grupos: um grupo seria referido a um centro de referência em ECMO no Reino Unido e outro grupo manteria a terapia convencional. O grupo referido ao centro de referência apresentou sobrevida significativamente maior e recuperação em 6 meses (63% x 47%). Também, o ano de 2009 foi marcado, do ponto de vista epidemiológico, pela epidemia do vírus Influenza A (H1N1) com a síndrome respiratória atingindo níveis pandêmicos e letalidades relatadas de até 23%¹⁶. A principal causa de morte, nesses casos, é atribuída à insuficiência respiratória refratária à ventilação mecânica habitual. No passado, o maior objetivo da ECMO para a insuficiência respiratória era manter a oxigenação adequada. Acreditava-se que a hipóxia tecidual seria a maior causa de morte em pacientes com hipóxia severa. Dessa forma, melhorar a oxigenação, aumentaria a sobrevida. Todavia, percebeu-se que a lesão iatrogênica devido ao suporte respiratório (Lesão Pulmonar Induzida por Ventilador Mecânico) contribuía sobremaneira com os piores desfechos¹³. Assim, o objetivo do suporte com ECMO respiratório é melhorar a hipoxemia e a hiper-capnia permitindo ventilação mecânica protetora evitando maior injúria pulmonar associada à ventilação¹⁷. O benefício da ECMO em pacientes com H1N1 que desenvolveram SARA grave foi demonstrado em estudo realizado na Austrália e Nova Zelândia. Entre 61 pacientes que receberam ECMO para o tratamento do H1N1, 78% sobreviveram¹⁸. Tam-

bém houve evidência que aqueles que fizeram uso de ECMO antes de completar 7 dias em ventilação mecânica apresentaram melhor sobrevida e o tempo de ventilação mecânica antes da canulação foi preditor independente de mortalidade¹⁹. Em 2018, o EOLIA Trial²⁰ randomizou 249 pacientes com SARA severa que foram divididos entre receber suporte com ECMO VV precocemente (tão logo apresentasse critérios para tal) ou tratamento convencional com ventilação mecânica protetora (podendo ser ofertado ECMO como terapia de resgate, mais tardiamente). A ECMO precoce resultou em melhora da oxigenação, mais dias sem insuficiência renal e menos casos de acidente vascular cerebral isquêmico. O estudo suporta a conclusão de que pacientes com SARA grave que não respondem ao tratamento otimizado devem ser manejados com ECMO respiratório precocemente. São critérios para indicação de ECMO respiratório, relação $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 50$ mmHg por mais de 3 horas; $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 80$ mmHg por mais de 6 horas; pH arterial $< 7,25$ $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg por mais de 6 horas com frequência respiratória de 35 inspirações/min e Pressão de Platô < 32 cm H₂O com ventilação otimizada ($\text{FiO}_2 > 0,8$; volume corrente 6 ml/kg de peso corporal predito e PEEP > 10 cm H₂O)^{14, 20}.

Em dezembro de 2019, tivemos o início de nova pandemia causada pelo vírus Sars Cov – 2, responsável pela doença denominada Covid 19. A Organização Mundial de Saúde declarou a doença uma emergência de saúde pública. A doença causa uma síndrome respiratória não específica e uma resposta inflamatória generalizada. Aproximadamente 15 – 30% dos pacientes sintomáticos apresentaram SARA. No momento da redação desse manuscrito, ainda há muito pouca informação acerca do uso da ECMO em pacientes que desenvolveram SARA pelo SARS COV – 2. Dados chineses relatam uso de ECMO em 6 pacientes com Covid 19 com 5 (83%) óbitos^{21, 22}. Uma das razões sugeridas para tal desfecho estaria relacionado ao efeito do Covid sobre o sistema imunológico: a contagem de linfócitos e de IL-6 estão associadas à gravidade da doença, uma vez que pacientes que morreram teriam contagem linfocitária significativamente menor e elevados níveis de interleucina. Além disso, há evidências experimentais que o início da ECMO estaria associada ao aumento de IL-6 no pulmão e dano alveolar²³. Desta forma, haveria um pior desfecho relacionado à doença naqueles com linfopenia, aumento consistente de IL-6 em suporte com ECMO²⁴. Como a maioria dos pacientes infectados, nas séries de casos mais recentes, evoluíram ao óbito pelo choque séptico ou falência múltipla de órgãos, torna-se menos provável o benefício da ECMO²⁵. Ainda, como o cenário de contágio é ainda pouco previsível, a ECMO para terapia pode se tornar muito custosa e inviável a nível de saúde pública. Dessa forma, o uso da ECMO na Covid 19 é possível, mas ainda necessita de mais estudos para identificar os pacientes que podem se beneficiar²⁴.

5.2. ECMO no Transplante Pulmonar

A ECMO pode ser utilizado no pré, intra ou pós-operatório do transplante pulmonar. Estima-se que em cerca de 30 a 40 % dos transplantes pulmonares necessitem de suporte cardiorrespiratório. As condições que, mais frequentemente, exigem a utilização dessa terapia são a presença de hipertensão arterial pulmonar no paciente receptor, disfunção ventricular direita, ou em casos de intolerância à ventilação monopulmonar durante a cirurgia²⁶. No pré – operatório, historicamente, a ECMO é utilizada como suporte para pacientes com doenças pulmonares avançadas como ponte para realização do transplante²⁷. A assistência intraoperatória pode ser oferecida através de Circulação Extracorpórea (CEC) ou ECMO. Comparativamente à CEC, a ECMO mostrou inúmeros benefícios. A CEC, tradicionalmente é associada a uma marcada resposta inflamatória sistêmica e ativação da cascata de coagulação, necessidade de anticoagulação plena e aumento de risco de sangramento peri e pós – operatório, além de elevar risco de disfunção primária do enxerto (PGD)²⁸.

A ECMO VA, além de garantir maior segurança durante a manipulação cardíaca, diminui a injúria de reperfusão por permitir um melhor controle do fluxo sanguíneo após a abertura do clameamento da artéria pulmonar, impedindo que o primeiro enxerto implantado receba a totalidade do débito cardíaco durante o implante do segundo pulmão. Além disso, evita a necessidade de ventilação agressiva para manutenção dos parâmetros gasométricos e possibilita a manutenção do suporte no período pós-operatório²⁶. Em pacientes com HAP ou grande instabilidade hemodinâmica, é indispensável a manutenção do suporte com ECMO VA, no pós-operatório, pois há necessidade de redução do débito cardíaco para dar condições ao remodelamento do ventrículo direito que se encontra cronicamente hipertrófico. O uso de ECMO VV para tratamento da PGD severa está bem consolidado, aumentando a sobrevida e minimizando os efeitos deletérios da ventilação mecânica. Também há evidência de que a instalação de ECMO até 2 horas da identificação do diagnóstico de PGD grau 3 (grave), resulta em aumento da sobrevida; enquanto a sua instalação tardia está associada a uma mortalidade muito alta²⁹.

5.3. ECMO nas obstruções de via aérea e em Cirurgia Torácica

Além das funções já descritas, a ECMO vem ganhando cada vez mais espaço nas ressecções cirúrgicas complexas e na abordagem de lesão de via aérea central.

Os hospitais que tenham a capacidade de instalar ECMO rapidamente poderiam utilizar esta tecnologia para oxigenar pacientes durante desobstruções traqueais de emergência causadas por doenças tumorais e benignas. Hong *et al.*³⁰ descrevem a utilização de ECMO VV em 18

pacientes para manejo da via aérea. Dezesesseis procedimentos foram realizados em decorrência de lesões malignas e 3 de lesões benignas.

Em situações de ressecções pulmonares complexas com necessidade de suporte extracorpóreo, o ECMO apresenta vantagens, quando comparado ao CEC. A maior inflamação da CEC tem efeito potencializador de imunossupressão. Ainda há o risco de células tumorais serem aspiradas para o sistema de sucção e entrarem na corrente sanguínea, fato que não ocorre com a ECMO em virtude de ser um sistema fechado. Lang *et al.* descrevem a experiência no uso de ECMO para ressecção de tumores localmente avançados em 9 pacientes³¹.

A ECMO também pode ser útil no manejo de complicações da pneumonectomia. Reeb *et al.*¹⁴ relatam a utilização de ECMO no tratamento da SARA pós pneumonectomia. Oito pacientes utilizaram ECMO VV nessa condição. Foi demonstrado, nesse estudo, que a ECMO VV aplicada a SARA pós pneumonectomia diminuiu a mortalidade esperada de 80% para 50%. Nosso programa já realizou com sucesso o resgate com ECMO em dois pacientes pneumonectomizados, um deles já publicado³². Também há relatos do uso de ECMO em lesões traumáticas como rupturas de traqueia e contusão cardíaca e pulmonar associadas³³.

6. Experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

A utilização da ECMO no Brasil é relativamente recente. Somente no ano de 2017, através do Parecer 42/2017 do Conselho Federal de Medicina (CFM), a ECMO foi reconhecida no país como procedimento não experimental de alto risco e complexidade. Apesar disso, muitos centros já faziam o uso da tecnologia antes desta data. No ano de 2012, um grupo na cidade de São Paulo relatou a experiência do primeiro ano de uso da ECMO em um hospital terciário, com 80 % de decanulações do suporte da ECMO mas somente 40 % de altas hospitalares e sobrevida em 60 dias (34). Atualmente, o Brasil possui 9 cidades e 20 centros credenciados na *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO), com um centro de excelência nível prata em São Paulo³⁵.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre iniciou seu Programa de ECMO em abril de 2012. É formado por um grupo multidisciplinar com intensivistas, cirurgiões torácicos e cardíacos, cardiologistas, perfusionistas e enfermeiros. Desde 2013, o programa está credenciado à ELSO e oferece suporte para pacientes clínicos, cirúrgicos e de transplantes.

Até fevereiro de 2020, houve 42 casos de suporte respiratório com ECMO na nossa instituição, com idade média de $37 \pm 2,6$ anos e 52,4 % dos pacientes sendo do sexo masculino. A grande maioria desses pacientes recebeu suporte com ECMO VV (38 casos; 90,5%); 3 pacientes tiveram suporte com ECMO VA e 1 paciente com VAV.

Quanto à indicação, 52,4% foram colocados em ECMO por SARA com hipoxemia e/ou hipercapnia. Os demais receberam suporte relacionado à cirurgia de transplante pulmonar. Foram decanulados 34 pacientes (81%) e a sobrevida de todos esses casos é 57,5%, muito semelhante aos dados da literatura e à casuística dos centros ligados à ELSO.

Os pacientes com SARA que receberam suporte com ECMO apresentam mediana de idade em 29 anos e como etiologias da SARA pneumonias comunitárias (bacteriana ou viral), alveolite hemorrágica, injúria inalatória e trauma. O tempo médio de ventilação mecânica (VM) antes da ECMO foi de 3 dias. Quanto à gravidade da lesão pulmonar, esses doentes apresentavam uma relação $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ de 82,4 (43-146) e *Lung Injury Score* (LIS) de 3,2 pontos. Enquanto em ECMO, eles receberam VM "ultra-protetora" com volume corrente médio de 3,2 mL por kg de peso predito e *driving pressure* média de 11 cmH_2O . Esses pacientes permaneceram em ECMO em média por 9 ± 3 dias e em VM por 13 ± 3 dias. A taxa de decanulação foi de 72,7% e de sobrevida 57,1%.

Entre os pacientes que receberam ECMO relacionado à cirurgia de transplante pulmonar, 14 pacientes foram colocados em ECMO de forma preemptiva imediatamente antes do procedimento, 5 pacientes foram colocados em ECMO por descompensação durante a cirurgia e 1 paciente recebeu ECMO como ponte para o transplante. Em relação aos pacientes em ECMO por SARA, esses tem idade um pouco mais elevada (mediana 47 anos) e menor tempo de ECMO (6 ± 1 dias) e VM (4 ± 1 dias). A taxa de decanulação foi de 90 % e a sobrevida 57,9%.

As complicações relacionadas ao suporte da ECMO na casuística local são semelhantes à literatura. A principal complicação foi sangramento (20%), sendo o sítio de canulação e o sítio cirúrgico as fontes mais frequentes. A suspensão temporária de anticoagulação foi suficiente para controle do sangramento na maioria dos casos. Houve 1 caso de isquemia cerebral e outro de sangramento em sistema nervoso central, ambos com evolução para morte encefálica.

Referências

1. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest*. 1997;112(3):759-64.
2. Allen S, Holena D, McCunn M, Kohl B, Sarani B. A review of the fundamental principles and evidence base in the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill adult patients. *J Intensive Care Med*. 2011;26(1):13-26.
3. Squiers JJ, Lima B, DiMaio JM. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Fundamental principles and systematic review of the evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(1):20-32.
4. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson T, White D, Pierce J, Iapichino G. The carbon dioxide membrane lung (CDML): a new concept. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1977;23:17-21.
5. Park M, Mendes PV, Costa EL, Barbosa EV, Hirota AS, Azevedo LC. Factors associated with blood oxygen partial pressure and carbon dioxide partial pressure regulation during respiratory extracorporeal membrane oxygenation support: data from a swine model. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(1):11-8.
6. Romano TG, Mendes PV, Park M, Costa ELV. Suporte respiratório extracorpóreo em pacientes adultos 2017; 43(1):[60-70 pp.].
7. Chaves RCDf, Rabello Filho R, Timenetsky KT, Moreira F, Tanzillo, Vilanova LCdS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2019; 31(3):[410-24 pp.].
8. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory failure in adults: part 2-technical considerations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(1):164-72.
9. Kozinn J, Wrisinger WC. ECMO for Adults with Severe Respiratory Failure. *Mo Med*. 2019;116(1):58-62.
10. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(2):e77-84.
11. Abrams D, Javidfar J, Farrand E, Mongero LB, Agerstrand CL, Ryan P, et al. Early mobilization of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18(1):R38.
12. Langer T, Santini A, Bottino N, Crotti S, Batchinsky AI, Pesenti A, et al. "Awake" extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): pathophysiology, technical considerations, and clinical pioneering. *Crit Care*. 2016;20(1):150.
13. Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal Life Support for Adults With Respiratory Failure and Related Indications: A Review. *JAMA*. 2019;322(6):557-68.
14. Reeb J, Olland A, Pottecher J, Delabranche X, Schaeffer M, Renaud S, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome After Pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(3):881-9.
15. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63.
16. Azevedo LCP, Park M, Costa ELV, Santos EV, Hirota A, Taniguchi LU, et al. Oxigenação extracorpórea por membrana na hipoxemia grave: hora de revermos nossos conceitos? 2012; 38(1):[7-12 pp.].
17. Mendes PV, Moura E, Barbosa EV, Hirota AS, Scordamaglio PR, Ajjar FM, et al. Challenges in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(12):1511-5.
18. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95.
19. Combes A, Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M. What is the niche for extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(5):527-32.
20. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-75.
21. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020.
22. Ronco C, Navalesi P, Vincent JL. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):240-1.
23. Shi J, Chen Q, Yu W, Shen J, Gong J, He C, et al. Continuous renal replacement therapy reduces the systemic and pulmonary inflammation induced by venovenous extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model. *Artif Organs*. 2014;38(3):215-23.
24. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med*. 2020.
25. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020.
26. Hoetzenecker K, Schwarz S, Muckenhuber M, Benazzo A, Frommlet F, Schweiger T, et al. Intraoperative extracorporeal membrane oxygenation and the possibility of postoperative prolongation improve survival in bilateral lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(5):2193-206.e3.
27. Benazzo A, Schwarz S, Frommlet F, Schweiger T, Jaksch P, Schellongowski P, et al. Twenty-year experience with extracorporeal life support as bridge to lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(6):2515-25.e10.
28. Abrams D, Brodie D, Arcasoy SM. Extracorporeal Life Support in Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):655-66.
29. Fessler J, Thes J, Pirracchio R, Godement M, Sage E, Roux A, et al. Prognostic value of the PaO₂/FIO₂ ratio determined at the end-surgery stage of a double-lung transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33(5):e13484.
30. Hong Y, Jo KW, Lyu J, Huh JW, Hong SB, Jung SH, et al. Use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in central airway obstruction to facilitate interventions leading to definitive airway security. *J Crit Care*. 2013;28(5):669-74.
31. Lang G, Taghavi S, Aigner C, Charchian R, Matilla JR, Sano A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support for resection of locally advanced thoracic tumors. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(1):264-70.
32. Saueressig MG, Schwarz P, Schlatter R, Moreschi AH, Wender OC, Macedo-Neto AV. Extracorporeal membrane oxygenation for postpneumonectomy ARDS. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):203-6.
33. Bassi E, Azevedo LC, Costa EL, Maciel AT, Vasconcelos E, Ferreira CB, et al. Hemodynamic and respiratory support using venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a polytrauma patient. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):374-9.
34. Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1157-63.
35. Extracorporeal Life Support Organization h <https://www.elseo.org/Membership/CenterDirectory.aspx?> [

Artigo



Abordagem das Lesões Obstrutivas da Traqueia Approach to obstructive tracheal injuries

*Luiz Felipe Judice¹,
Omar Moté Abou-Mourad²,
Marcos Guedes Figueiredo Filho³*

Resumo

A cirurgia da traqueia vem sendo aprimorada ao longo da história desde relatos de Paulo De Aegina em torno do século VII até os dias atuais, acompanhando a própria evolução do conhecimento técnico humano, tanto sobre seu próprio corpo pelo estudo da anatomia e das técnicas cirúrgicas, quanto pelo domínio de novas tecnologias. As lesões obstrutivas da traqueia apresentam diversas etiologias, envolvendo alterações congênitas, funcionais, tumorais e iatrogênicas, se apresentando clinicamente como quadros de síndrome de obstrução respiratória, a qual pode se apresentar de forma súbita ou progressiva com episódios de dispneia e infecções respiratórias de repetição. A abordagem destas enfermidades varia desde técnicas de ressecção, as quais apresentaram grande aperfeiçoamento com os estudos de Grillo, como também técnicas de alargamento, cricoidoplastia, tratamentos endoscópicos e uso de órteses. O objetivo desta revisão consiste em apresentar as etiologias obstrutivas das lesões traqueais e suas particularidades, além de discutir sobre as técnicas de tratamento existentes, suas indicações e características, permitindo um maior domínio terapêutico da cirurgia traqueal.

Descritores: cirurgia da traqueia, estenose, traqueoplastia.

Abstract

Tracheal surgery has been improved throughout history from reports by Paulo De Aegina around the 7th century to the present day, following the evolution of human technical knowledge, both about their own body through the study of anatomy and surgical techniques, and for mastering new technologies. Tracheal obstructive lesions have different etiologies, involving congenital, functional, tumor and iatrogenic changes, clinically presenting as respiratory obstruction syndrome, which can present suddenly or progressively with episodes of dyspnea and recurrent respiratory infections. The approach to these diseases varies from resection techniques, which showed great improvement with the studies of Grillo, as well as enlargement techniques, cricoidoplasty, endoscopic treatments and use of orthotics. The objective of this review is to present the obstructive etiologies of tracheal injuries and their particularities, in addition to discussing the existing treatment techniques, their indications and characteristics, allowing a greater therapeutic domain of tracheal surgery.

Keywords: tracheal surgery, stenosis, tracheoplasty.

1. Professor Emérito – Universidade Federal Fluminense

2. Professor Adjunto - Departamento de Cirurgia, Divisão de Cirurgia Torácica, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

3. Graduando em Medicina, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Hospital Universitário Antônio Pedro. Rua Marquês do Paraná, 303. Secretaria da Cirurgia de Tórax, 3o andar, Prédio da Emergência. Niterói, RJ. CEP 24033-900. Tel: 021 26299173

Email: lf.judice@uol.com.br

1. Introdução

A palavra traqueia vem do grego - trakheia artéria - que significa "artéria rugosa", cuja denominação chamava a atenção para o aspecto rugoso das paredes do órgão, que o distinguia das "outras artérias", de paredes lisas e função diferente. O desenvolvimento da cirurgia da traqueia pode ser dividido em três períodos históricos¹.

O primeiro período é caracterizado pela elaboração de certas operações na porção cervical da traqueia, principalmente a traqueostomia, iniciando na antiguidade e se estendendo até o final do século XIX. Ao longo do primeiro milênio, há relatos esparsos, como os de Paulo De Aegina no século VII e o de Rhazes no século IX. Novas referências à traqueostomia são descritas na obra de Antonio Mussa Brassavola (1490-1554), como também em Hieronimus Fabricius (1537-1619), sendo esta a primeira detalhada do método, na qual recomendava-se a incisão vertical e o uso de cânulas com aletas na extremidade externa, prevenindo penetração acidental na traqueia. No início do século XVI, Julius Casserius, aluno de Fabricius, ilustra uma técnica mais elaborada de traqueostomia, denominada laringotomia (Figura 1). Em torno de 1825, Pierre Breteau, um cirurgião do exército de Napoleão Bonaparte, estabelece o termo "traqueotomia", procedimento indicado para o tratamento da difteria, cujo termo "tomia", do sufixo tomus, significa cortar, desta forma "traqueotomia" designa o ato de cortar a traqueia. Somente no século XX, foi difundido o uso do termo "traqueostomia", cujo termo "stomia", do sufixo stoma, significa boca, sendo, portanto, o ato de criar uma comunicação, temporária ou permanente, da traqueia com o exterior.



Figura 1. Ilustração da Laringotomia descrita por Julius Casserius².

O segundo período se situa na primeira metade do século XX, em associação ao desenvolvimento da radiologia e, principalmente, da endoscopia respiratória, quando o manuseio endoscópico da traqueia e operações da traqueia cervical são largamente utilizados. Já o terceiro período se inicia após a segunda guerra mundial, basicamente na segunda metade do século XX e se estende aos dias atuais.

Alguns fatores foram importantes no desenvolvimento da cirurgia da traqueia, tais como o estudo de sua vascularização, o desenvolvimento da endoscopia respiratória com melhoria da qualidade da imagem e novas tecnologias que auxiliaram no manuseio de lesões intraluminais. Atualmente, a cirurgia traqueal mais frequente é a traqueostomia, visando otimizar a assistência ventilatória em pacientes nas unidades de tratamento intensivo. A estenose de traqueia e/ou laringe é uma das complicações mais frequentes decorrentes da utilização de cânulas e tubos com balonete. Vamos abordar, neste artigo, aspectos relevantes da anatomia traqueal de interesse cirúrgico, a etiologia das lesões obstrutivas e, sobretudo, suas diferentes formas de abordagem.

2. Bases Anatômicas

A traqueia é a porção do conduto aéreo compreendida entre a borda inferior da cartilagem cricóide, correspondente à sexta vértebra cervical, e a origem dos brônquios, demarcada internamente pela carina, correspondendo à quarta ou quinta vértebra torácica. Palpase, facilmente, abaixo da laringe, uma vez que, em sua origem, está a 1,5 ou 2 cm da pele. À medida que ela se projeta para o tórax, toma um trajeto oblíquo no sentido ântero-posterior, encontrando-se ao nível da incisura supra-esternal a 4,5 cm da pele. Finalmente, em sua bifurcação, já se apresenta a 7 cm da pele. A traqueia segue a linha mediana na sua totalidade, sofrendo, em sua porção terminal, um ligeiro desvio lateral à direita^{3,4,5}.

A traqueia mede cerca de 12 cm em posição ortostática e cabeça em posição neutra (116), podendo variar sua extensão em cerca de 3 ou 4 cm, com a deglutição, a inspiração, a expiração e a hiperextensão da cabeça. Esta elasticidade, ocorre devido à membrana elástica existente entre seus anéis. Pela mesma razão, seu diâmetro transversal varia com a inspiração, a expiração, a tosse, devido às alterações da pressão intratraqueal. No adulto, o diâmetro interno da traqueia mede cerca de 2,3 cm lateralmente e 1,8 cm anteriormente⁶.

Posteriormente, a traqueia mantém íntimas relações com o esôfago. Anteriormente, em sua porção cervical, relaciona-se com a tireóide, a qual repousa sobre o segundo anel traqueal. Em sua porção intratorácica, a traqueia se relaciona com o tronco arterial braquiocéfálico (TBC), cruzando sua porção média obliquamente, da

esquerda para a direita, em direção cefálica. Sua face anterior, desde a tireóide até a bifurcação, é recoberta por um tecido conjuntivo fibroadiposo, a fásia pré-traqueal, de grande importância cirúrgica, sendo sua preservação em relação ao tronco braquiocefálico fator importante na profilaxia da rotura pós-operatória do TBC⁶.

A traqueia possui duas túnicas, uma fibrocartilaginosa e outra mucosa. A túnica externa ou fibrocartilaginosa é formada por uma membrana fibrosa e elástica, constituída por peças cartilagosas que cobrem três quartos de sua circunferência, os anéis cartilagosos, e por fibras musculares localizadas na face posterior do órgão. Os anéis cartilagosos estão contidos na túnica fibrocartilaginosa em formato de C, existindo em quantidade de 15 a 20 e apresentando de 2 a 4 mm de altura, os quais podem se fundir ou se bifurcar, logo há divergências, entre anatomistas, quanto à sua real quantidade. Já os anéis membranosos que os separam são menores em altura, podendo ser invadidos por calcificações nos idosos, aparecendo de maneira característica na radiografia simples do tórax.

A porção dorsal do cilindro traqueal constitui a pars membranacea, porção membranosa, que une as extremidades dos anéis cartilagosos. O músculo traqueal, parte importante da porção membranosa, é constituído de fibras de músculo liso, com orientação quase sempre transversal, podendo, ocasionalmente, encontrar algumas fibras musculares oblíquas. As fibras musculares transversais terminam em tendões, inseridos no pericôndrio interno dos anéis cartilagosos, próximo às terminações dorsais dos mesmos, bem como na camada interna do ligamento anular, o qual conecta os anéis cartilagosos entre si. A contração das fibras longitudinais provoca encurtamento da traqueia, com superposição dos anéis cartilagosos analogamente a um telhado, contribuindo para a resistência da traqueia ao colapso. A contração das fibras transversais aproxima as extremidades dos anéis cartilagosos, diminuindo a luz traqueal e aumentando sobremaneira sua resistência ao colapso expiratório^{7,8}.

A vascularização da traqueia é segmentada. Sua porção inferior é irrigada pelas artérias brônquicas, enquanto a artéria tireóidea inferior contribui com a maior parte da vascularização da traqueia cervical, através de três ramos, sendo o ramo inferior dominante na maioria dos casos⁹. As ramificações das artérias brônquicas caminham em direção cefálica e as ramificações das artérias tireóideas em direção caudal. A porção média da traqueia recebe numerosos ramos das intercostais superiores⁹ e das artérias tímica. Estes vasos, que ganham a traqueia por suas faces laterais e se distribuem por toda a superfície deste órgão, se anastomosam e formam uma fina rede, que penetra na parede traqueal entre os anéis para formar um rico plexo submucoso. A distribuição segmentar por vasos de pequeno calibre impõe grande cuidado na dissecação e ressecção da traqueia para evitar lesões

vasculares que possam comprometer o êxito da anastomose. Recomenda-se, então que a dissecação cirúrgica da traqueia seja feita em sua face anterior e posterior, preservando a face lateral de grandes dissecações.

Os nervos destinados à traqueia são originados do nervo vago, dos últimos gânglios cervicais e dos primeiros torácicos. A inervação vagal faz-se através do plexo pulmonar, do nervo recorrente e do nervo laríngeo superior. O nervo recorrente esquerdo acompanha a face lateral esquerda da traqueia, desde sua origem junto ao ligamento arterial, enquanto o recorrente direito segue a borda direita da traqueia, desde sua origem, junto à bifurcação do tronco arterial braquiocefálico (TBC), apresentando, portanto, trajeto mais curto. Ambos os nervos, ao chegar ao nível da articulação cricotireóidea, dividem-se em cinco pequenos ramos, distribuídos pelos músculos da laringe, excetuando um, o qual se anastomosa ao laríngeo superior, dotado de função sensitiva, tornando-se a alça de Galeno, segundo antigos anatomistas^{6,10}.

3. Etiologia das lesões obstrutivas

As doenças obstrutivas podem ter origem congênita ou adquirida e acometer a árvore traqueobrônquica extrínseca ou intrinsecamente. As lesões congênitas mais comuns são a estenose traqueal e a traqueomalácia, enquanto que as lesões adquiridas mais comuns são as estenoses laringo-traqueais iatrogênicas secundárias à intubação orotraqueal e/ou traqueostomia e as estenoses causadas por neoplasias primárias ou secundárias.

3.1. Obstruções congênitas

A estenose traqueal congênita é uma forma rara de obstrução da via aérea, podendo se apresentar com formatos e extensões variadas. Há três formas de obstruções congênitas da traqueia, o diafragma (*web*), a traqueomalácia, assim como a estenose. O diafragma é uma forma de obstrução localizada, causada por uma membrana que obstrui total ou parcialmente a via aérea, sendo mais frequente na laringe, embora possa ocorrer na traqueia e nos brônquios. A traqueomalácia, na qual há adelgaçamento e perda de rigidez dos anéis de um segmento de traqueia, pode ocorrer, devido a uma lesão congênita resultante do defeito na maturação da cartilagem traqueal, permanecendo mole e susceptível ao colapso, acometendo o recém-nato e tendendo a normalização do quadro até a idade de dois anos. Por outro lado, pode também ser secundária à compressão extrínseca na presença de um anel vascular. Já a estenose congênita da traqueia, de acordo com Cantrell e Guild¹¹ (Figura 2), pode ser classificada em três tipos, hipoplasia generalizada, estenose em funil e estenose segmentar.

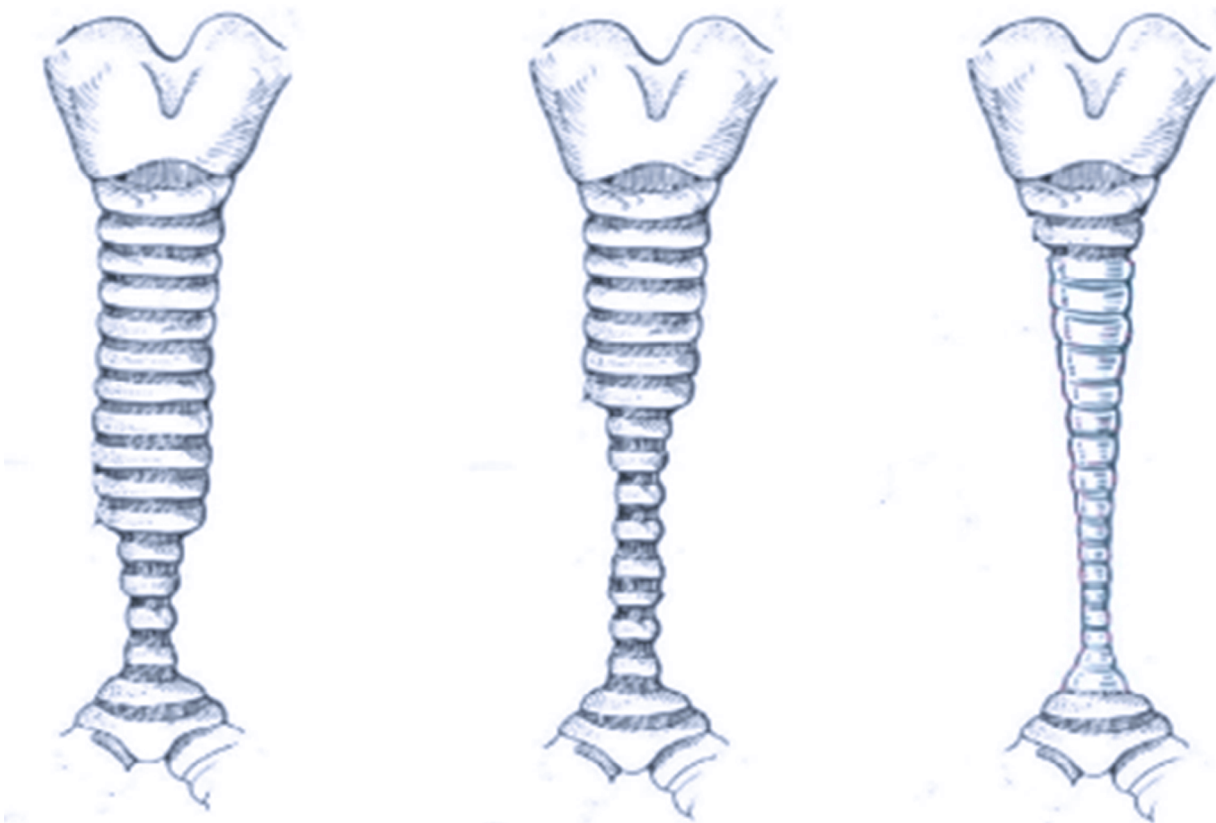


Figura 2. Classificação das estenoses congênitas segundo Cantrell e Guild¹¹. À esquerda, estenose segmentar, ao centro, estenose em funil e à direita, hipoplasia generalizada.

Elliot et al.¹² em 2003 sugere uma classificação semelhante, porém levando em consideração a extensão da estenose medida pela broncoscopia e tomografia computadorizada, sendo divididas em estenose curta, na qual afeta menos de 1/3 da extensão total da traqueia, estenose média, afetando menos de 2/3 da extensão total da traqueia e estenose longa, obstruindo mais que 2/3 da extensão total da traqueia.

Embora raras, todas estas formas de obstrução respiratória devem ser levadas em consideração no diagnóstico diferencial em criança com dispneia obstrutiva alta. Mesmo sendo estas doenças muito graves e de evolução frequentemente fatal, o diagnóstico precoce associado a um tratamento cirúrgico adequado pode mudar o curso da doença.

3.2. Obstruções adquiridas

As lesões obstrutivas adquiridas mais frequentes se devem à utilização de tubos endotraqueais e cânulas de traqueostomia com balonete para ventilação mecânica. Outros importantes fatores de obstrução são os tumores primários benignos e malignos.

Doenças de natureza infecciosa da própria traqueia ou de linfonodos vizinhos podem, raramente, ocasionar obstrução da traqueia, tais como tuberculose, histoplasmose, blastomicose, difteria e mediastinite fibrosante, assim como doenças inflamatórias como a granulomatose de Wegener, estenose idiopática, os xantomas ou depósitos amilóides. A estenose traumática e a traqueomalácia também são importantes etiologias.

Segundo Freitag¹³ (Figura 3), existem duas formas de estenose, a estrutural e a dinâmica ou funcional. A estenose estrutural é subdividida em quatro grandes tipos de estenose. A tipo 1 inclui todas estenoses exofíticas, intraluminais maligna ou benigna e granulomas. A tipo 2 envolve as estenoses causadas por compressão extrínseca como, por exemplo, linfonodomegalias, grandes vasos, bócio e outras estruturas mediastinais, inclusive, tumores de origem extrapulmonar. A tipo 3 compreende as estenoses devido a torções e dobras, podendo corresponder a complicações cirúrgicas causadas por torções e trações. Por fim, a tipo 4 abrange as estenoses causadas por encurtamentos e cicatrizações, das quais as estenoses secundárias à intubação traqueal ou queimaduras são exemplos típicos. Com o objetivo normatizar a nomenclatura, facilitando a comparação de resultados, são descritas oito morfologias de estenose, sendo que uma destas trata apenas da forma, a estenose em funil, e não da estrutura da parede traqueal. Desta forma, adaptamos esta nomenclatura, considerando que a subdivisão em sete tipos descreveria melhor os diversos tipos de estenose.

3.2.1. Estenose laringotraqueal pós-intubação

A etiologia mais frequente das estenoses laringotraqueais se deve à utilização de tubos endotraqueais e cânulas de traqueostomia com balonete para ventilação mecânica. Tanto o tubo, quanto a cânula podem acarretar estenose ou fístula, principalmente no local de contato da parede traqueal com o balonete inflado, podendo levar à isquemia e consequente dano tecidual, manifestando-se de dias até meses após a extubação.

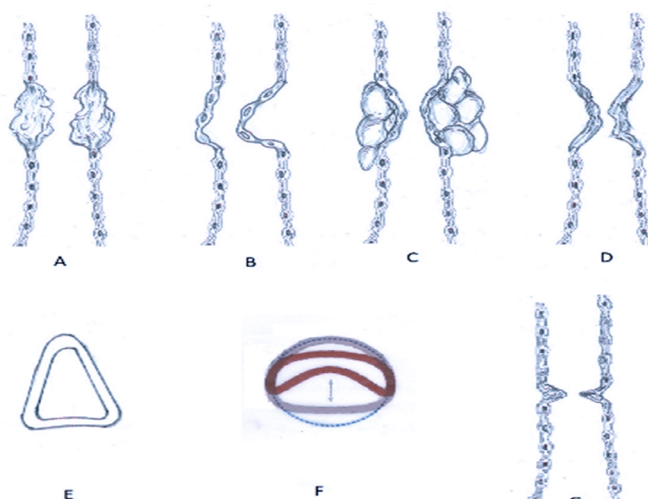


Figura 3. Adaptação da classificação morfológica de Freitag¹³ das estenoses traqueais. A – Tumor Intraluminal ou granulação; B - Distorção; C - Compressão extrínseca; D - Estenose cicatricial; E - Bainha de sabre; F - Floppy membrane; G - Transição abrupta (web).

As estenoses da laringe e da traqueia, na maioria dos casos, representam doenças iatrogênicas que acometem os sobreviventes das unidades de tratamento intensivo. Doenças crônicas e debilitantes, o uso de corticoides e drogas imunossupressoras, podem facilitar o aparecimento de ulcerações e conseqüente infecção na mucosa traqueal. Goldberg e Pearson¹⁴ demonstraram, experimentalmente, um aumento da incidência e da gravidade da estenose traqueal ostial em cães tratados com corticoides.

Algum grau de dilatação da traqueia ao nível do balonete ocorre mesmo quando são utilizados balonetes de baixa pressão e grande volume, os quais, mesmo corretamente manuseados, exercem pressão sobre a mucosa traqueal, em níveis acima da pressão capilar ou até mesmo acima da pressão arterial. A ocorrência de hipotensão arterial prolongada nestes pacientes favorece este mecanismo. A presença concomitante de sonda nasogástrica e tubo traqueal com balonete insuflado provoca a compressão da parede anterior do esôfago e posterior da traqueia, com conseqüente ulceração e fistula traqueo-esofágica (Figura 4). A ocorrência de estenose traqueal a este nível é quase a regra, sendo consenso de que a pressão do balonete sobre a parede laringotraqueal é o fator mais importante na gênese da estenose traqueal.

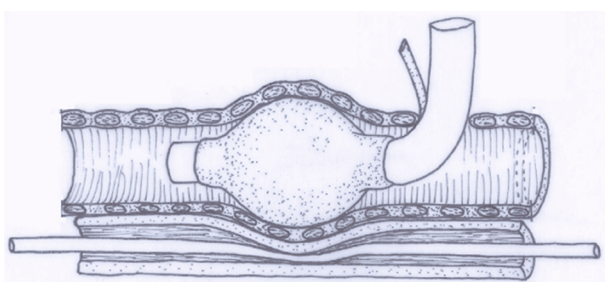


Figura 4. Efeitos do uso conjunto do balonete insuflado e sonda nasogástrica.

O refluxo gastroesofágico vem sendo estudado como possível causa de estenose traqueal idiopática, assim como na recidiva das estenoses pós-intubação¹⁵. É importante salientar que, quando o balonete da cânula está insuflado, as secreções aspiradas ficam retidas acima deste. Estas secreções estagnadas têm papel importante na gênese da estenose traqueal, já que podem ser constituídas de material infectado das vias aéreas superiores, ou mesmo de suco gástrico. Em qualquer das duas circunstâncias, este material contribui de maneira importante para a destruição dos anéis cartilagosos, já expostos ao nível do traqueostoma no caso da existência de uma traqueostomia. Além disto, quando o balonete é desinsuflado, este material retido acima dele invade a traqueia estendendo o mecanismo de infecção ou inflamação inferiormente. O grupo do Incor¹⁶ recomenda a realização de phmetria esofágica nos pacientes com processo traqueíte e, caso haja refluxo, tratá-lo antes da realização da traqueoplastia. Ressaltam também, que o tratamento cirúrgico do refluxo apresenta melhores resultados que o tratamento clínico.

3.2.2. Colapso expiratório da via aérea principal

O colapso expiratório da via aérea principal, ECAC (*Expiratory Central Airway Collapse*), inclui a traqueomalácia e o colapso dinâmico excessivo da via aérea, EDAC (*Excessive Dinamic Airway Colapse*). A traqueomalácia é caracterizada pela perda da consistência das cartilagens traqueais, provocando uma redução do diâmetro anteroposterior da traqueia na fase expiratória, que é tanto maior, quanto mais intensa a perda da rigidez. Um exemplo grave desta afecção é a policondrite recidivante. Já o EDAC é provocado por um prolapso excessivo da parede membranosa durante a fase expiratória, o que resulta em mais de 50% de redução da luz da traqueia na fase expiratória em comparação com a fase inspiratória¹⁷.

Vídeo 1. Vídeo demonstrando o colapso dinâmico excessivo da via aérea.

3.2.3. Tumores

As obstruções traqueais de natureza maligna ocorrem com certa frequência, embora os tumores primitivos da traqueia sejam raros. Tumores do mediastino, tais como o linfoma e o câncer do esôfago são neoplasias torácicas comuns, cujas metástases para linfonodos paratraqueais invadem a luz traqueal com conseqüente obstrução.

O câncer do pulmão, também envolvido com lesões obstrutivas traqueais, é o segundo tumor maligno mais frequente no sexo masculino, excluindo-se o câncer de pele não melanoma, e a principal causa de mortalidade por doença maligna no homem. É a causa mais frequente de mortalidade no sexo feminino, embora seja

somente o quarto mais frequente neste sexo. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão em homens é o segundo mais frequente nas Regiões Sul (36,27/100 mil) e Centro-Oeste (16,98/100 mil). As projeções do INCA¹⁸ para 2018 indicaram a ocorrência de 31.270 novos casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmões. Tumores primários benignos e malignos podem originar-se de qualquer componente da parede traqueal.

Em adultos, cerca de 90% dos tumores de traqueia são malignos, representando importante fator de obstrução respiratória. Na experiência do Massachusetts General Hospital¹⁹, em 2009, de 357 pacientes portadores de tumores da traqueia, 326 (91%) correspondiam a tumores malignos. Dentre os malignos, 82% correspondiam a carcinoma adenoide cístico e carcinoma escamoso em partes iguais. Na população cirúrgica, o tumor mais frequente é o carcinoma adenóide cístico, seguido do carcinoma mucopidermóide e dos tumores benignos. Há mais carcinomas na clínica do que na cirurgia, porque muitos deles são inoperáveis no momento do primeiro atendimento²⁰.

Acreditamos que, nos tumores de crescimento lento, como o tumor carcinóide e o carcinoma adenóide cístico, com contra-indicação de ressecção por metástase disseminada, ou por razões de ordem clínica, deve-se considerar a possibilidade de ressecções endoscópicas sequenciais. Em metade dos pacientes, o diagnóstico é feito tardiamente nos estágios III e IV e, nesta fase, a terapêutica está voltada principalmente para o tratamento sintomático e a melhoria da qualidade de vida. Grande parte destes pacientes se apresenta com obstrução da via aérea, cujo tratamento tem papel importante na melhora da qualidade de vida, aliviando a dispneia e diminuindo a ocorrência de pneumonias associadas à obstrução brônquica.

A etiologia das lesões benignas e malignas que obstruem as vias aéreas centrais estão dispostas nos Quadros 1 e 2.

| Quadro 1 - Etiologia das lesões obstrutivas benignas da via aérea central | |
|---|---|
| Pós-intubação ou traqueostomia | |
| Idiopática | |
| Anastomóticas | Pós-transplante Pós-traqueoplastia Pós-broncoplastia |
| Inflamatórias | Tuberculose Histoplasmose Granulomatose de Wegener Traqueíte fúngica ou bacteriana |
| Traqueobroncomalácia (Síndrome de Mounier-Kuhn) | |
| Compressão vascular | |
| ECAC | Traqueomalácia EDAC |
| Outros | Compressão por prótese esofageana Policondrite recidivante Traqueopatia osteoplástica Traqueobroncomegalia |

Fonte: Adaptado de Grillo, HC²¹.

| Quadro 2 - Etiologia das lesões obstrutivas malignas da via aérea central | |
|---|---|
| Tumores primários da via aérea central | Carcinoma epidermóide Carcinoma adenoide cístico Tumor Carcinóide Carcinoma mucopidermóide Pseudotumor inflamatório |
| Câncer de pulmão | |
| Tumores de tireóide | |
| Tumores de cabeça e pescoço | |
| Tumores de esôfago | |
| Tumores metastáticos | Rim Cólon Mama Melanoma |

Fonte - Adaptado de Grillo HC²¹.

4. Quadro clínico

A intensidade da síndrome de obstrução respiratória está diretamente relacionada ao grau de redução da luz traqueal independente da etiologia, podendo se agravar na presença de doença parenquimatosa significativa. Os sinais e sintomas podem variar muito, desde a presença isolada de dispneia de esforço, até a existência de infecção pulmonar de repetição, passando por um quadro de sibilos, que evoluem para cornagem, tiragem e, finalmente, para episódios de obstrução completa precipitada por quantidades mínimas de secreção⁹. Observa-se, nestes pacientes, uma tosse característica, estridulosa, longa, com inspiração também longa, dando a impressão de que o paciente vai eliminar uma quantidade apreciável de secreção, ocorrendo, na realidade, uma quantidade mínima.

A história prévia de trauma, intubação ou assistência ventilatória, seja para procedimento cirúrgico ou internação em centro de tratamento intensivo deve chamar a atenção para o diagnóstico de estenose pós-intubação. Os pacientes com obstrução tumoral geralmente têm um quadro clínico mais arrastado com episódios de falta de ar e infecção respiratória de repetição.

Nas estenoses pós-intubação, por outro lado, a manifestação de obstrução pode ocorrer quando o paciente ainda está traqueostomizado, gerando um quadro de agitação e dificuldade respiratória, quase sempre confundido com obstrução da cânula por secreção espessa, contudo, observa-se, que mesmo após a troca da cânula, o quadro obstrutivo persiste, visto que está relacionado à obstrução distal provocada pela ponta da cânula, somente sendo resolvida com sua substituição por uma cânula mais longa e menos calibrosa, que consiga ultrapassar a zona estenótica.

Os sintomas obstrutivos podem surgir também no momento da retirada da cânula. Neste caso, trata-se, mais comumente, de estenose supraostial, não raro causada por compressão da borda superior do orifício da traqueostomia pela cânula, destruindo ou fraturando os anéis suprajacentes com consequente estenose. A maioria dos pacientes, no entanto, apresenta um quadro clínico

co obstrutivo, que se manifesta entre 10 e 30 dias após a retirada da cânula^{6,10}.

O pico expiratório reduz para 80% do normal quando a zona estenótica apresenta um calibre de 10 mm. Este fluxo cai para 30% do normal quando o calibre reduz a 5 mm. Abaixo deste ponto, a oclusão se completa com grande rapidez, uma vez que o fluxo turbilhonar, gerado pela passagem do ar através da zona estreitada, traumatiza suas margens gerando edema, que, rapidamente, evolui para sub-occlusão. Basta uma pequena quantidade de secreção para completar a oclusão, logo uma estenose de 5 mm de diâmetro, mesmo que não cause acentuada sintomatologia obstrutiva, deve ser encarada como emergência²³. Grillo²¹ acentua que todo paciente com sintomas de obstrução respiratória e com passado de assistência ventilatória deve ser considerado portador de lesão orgânica da traqueia, até que se prove o contrário.

É também oportuno lembrar que “nem tudo que sibila é asma”. A presença de roncos e sibilos gera confusão, muito frequente, com quadro de asma brônquica, ocorrendo em 60% dos casos, segundo Vicente Forte²⁴, a qual é uma cogitação diagnóstica lamentável, porém, infelizmente, o diagnóstico de asma é muito realizado em todos os prontos socorros do Brasil.

5. Diagnóstico

Além dos achados semióticos, utilizamos meios radiológicos e endoscópicos, que auxiliarão tanto para diagnosticar como para definir e eventualmente tratar.

5.1. Radiológico

A Radiografia da área cervical e torácica auxilia no diagnóstico das obstruções traqueais. Nas lesões laringotraqueais e de pouca ajuda.

A Tomografia Computadorizada helicoidal da região cervical e do tórax, com reconstrução em 3D, é de grande importância. Além do diagnóstico da obstrução, fornece-nos informações sobre as estruturas vizinhas, como também é importante para auxiliar no planejamento do tratamento (seja ele cirúrgico, dilatação ou colocação de órteses).

5.2. Endoscópico

A broncoscopia é o exame mais importante no manuseio destes pacientes. Sua importância reside no fato de a utilizarmos tanto para o diagnóstico como para o tratamento imediato das obstruções.

Na avaliação endoscópica dos pacientes com obstrução das vias aéreas, poderemos utilizar vários equipamentos durante um procedimento.

O examinador precisa ter familiaridade com broncoscópios rígidos e flexíveis, experiente em ressecção endoluminal e colocação de órteses. É importante frisar que os serviços que lidam rotineiramente com pacientes porta-

dores de doenças obstrutivas das vias aéreas necessitam ter sempre disponíveis tais equipamentos e, consequentemente profissionais habilitados a manuseá-los.

A Endoscopia Digestiva alta é utilizada em pacientes portadores de fístulas tráqueo ou bronco-esofágicas, tanto para o diagnóstico como para a colocação de órteses.

6. Tratamento

6.1. Pré-operatório

A indicação se restringe àqueles pacientes que ainda têm um espaço residual na subglote para permitir que a anastomose seja feita em área de calibre satisfatório. A avaliação anatômica e funcional deve ser feita através exame radiológico e endoscópico das zonas glótica e supraglótica, para evitar a cirurgia em pacientes portadores de estenoses a este nível, o que tornaria o ato cirúrgico inútil. A observação da existência de estenose na parede posterior da área subglótica deve ser cuidadosa, pois isto implica em pequenas, porém importantes, modificações na técnica cirúrgica. A cirurgia deve ser postergada se houver processo inflamatório agudo na área a ser operada (infecção ou inflamação traqueobrônquica).

6.2. Cuidados anestésicos

O paciente é colocado em decúbito dorsal, com um coxim sob as escápulas, ou em decúbito lateral, de acordo com a incisão escolhida. Se o paciente estiver traqueostomizado a anestesia pode ser iniciada através do traqueostoma. Em seguida, retira-se a cânula e um tubo orotraqueal é introduzido pelo traqueostoma. Se o paciente não estiver traqueostomizado, a intubação orotraqueal é realizada. Caso a estenose tenha 5 mm ou menos, submete-se o paciente a uma endoscopia traqueal e dilatação pela passagem de broncoscópios pediátricos ou dilatações de Jackson, progressivamente mais calibrosos, até que se consiga luz suficiente para uma ventilação sem riscos.

6.3. Técnicas de ressecção

O tratamento cirúrgico das lesões do conduto laringotraqueal apresenta variações importantes de acordo com sua localização na laringe ou traqueia. Em lesões da traqueia cervical, uma incisão anterior em colar acima da fúrcula esternal é adequada. Nas lesões da traqueia mediastinal alta, utiliza-se uma cervicomediatinotomia anterior, abordando o manúbrio e corpo do esterno ou somente o manúbrio. Já nas envolvendo a traqueia inferior próximo à carina, prefere-se realizar uma toracotomia pósterolateral direita, sendo a esternotomia total raramente necessária²⁵.

A moderna cirurgia de ressecção da traqueia só se tornou possível, devido às técnicas de “ganho traqueal” desenvolvidas, principalmente, por Grillo^{21,26,27}. Não menos importante para o conhecimento metucioso da

vascularização da traqueia, foram os estudos dos grupos do Toronto General Hospital⁹ e do Massachusetts General Hospital⁸, já discutidos anteriormente.

A técnica de Grillo para “ganho traqueal” foi desenvolvida em duas fases. A primeira, publicada em 1964^{21,26,27}, se refere às manobras para ressecção de, aproximadamente, metade da traqueia, em média 6,4 cm, através da toracotomia. Esta técnica foi estudada por meio da dissecação de 40 cadáveres de adultos, sendo as manobras e seus respectivos “ganhos traqueais” as seguintes:

- Completa mobilização do hilo direito e secção do ligamento triangular - 3 cm;
- Dissecação intrapericárdica dos vasos pulmonares - 0,9 cm;
- Secção do brônquio fonte esquerdo e sua reimplantação no brônquio intermediário - 2,7 cm.

O total teoricamente ressecável é de 6,4 cm, cuja tensão na linha de sutura está dentro dos limites de segurança.

A segunda fase foi publicada em 1967^{21,26,27} e estava orientada no sentido de estabelecer as manobras necessárias à ressecção extensa da traqueia e anastomose direta, através cervicomediatinotomia, na qual as manobras e seus respectivos “ganhos de traqueais” são:

- Mobilização da traqueia cervical e mediastinal, preservando sua vascularização, associada à flexão da cabeça entre 15 e 35° - 4,5 cm;
- Abertura pleural direita e dissecação do hilo direito - 1,4 cm.

Teoricamente, com esta técnica, pode ser ressecada cerca de 5,9 cm da traqueia, aproximadamente 9,7 anéis, e reconstruídos por anastomose direta sob tensão de 1.000 a 1.200 g.

Grillo aponta ainda uma manobra adicional, descrita em 1964^{21,26,27}, podendo ser realizada em condições excepcionais, havendo, após a ressecção da lesão obstrutiva, a secção da traqueia cervical junto à cartilagem cricóide, transpondo este segmento cranial a lesão para o mediastino e suturando-o ao segmento de traqueia distal à lesão, junto à carina. A porção cervical é reconstituída, em segundo tempo, por um retalho de pele associado a anéis de polipropileno. Deve haver todo cuidado na preservação do suprimento sanguíneo da traqueia cervical.

Outra técnica de “ganho traqueal” é o abaixamento do hióide descrita por Montgomery²⁸ (Figura 5). Faz-se a exposição do hióide, as inserções musculares da sua face superior são seccionadas, exceto a inserção tendinosa do digástrico, a qual é apenas identificada. Seccionam-se os pequenos cornos do hióide, bem como o corpo a cada lado da linha mediana, separando-se o corpo dos grandes cornos. Ao final da operação, o corpo do hióide desce junto com a laringe e traqueia proximal. Montgomery relata conseguir um ganho adicional de traqueia de cerca de 4 cm.

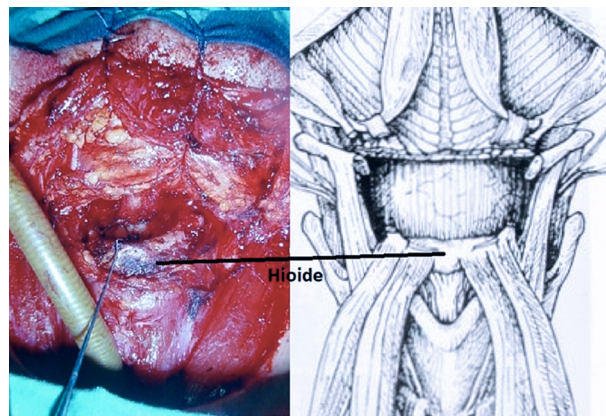


Figura 5. Abaixamento do hióide.

6.4. Dissecação e anastomose

A dissecação da traqueia deve ser feita sempre junto às suas paredes, evitando-se a dissecação lateral extensa, para não lesar sua vascularização e o desnudamento do tronco braquiocefálico. Se a lesão for muito distal, a dissecação deve incluir o brônquio fonte direito e o esquerdo.

A traqueia é seccionada exatamente na extremidade distal da estenose em zona sadia. Neste momento, no campo operatório, deverá estar preparado um tubo traqueal, que será introduzido na extremidade distal da traqueia, por onde o anestesista manterá a ventilação durante o tempo cirúrgico seguinte. Resseca-se então a zona estenótica e diseca-se a traqueia proximal e distal em suas faces anterior e posterior, com o objetivo de “ganho traqueal” para a realização da anastomose sem tensão. Se, contudo, for necessário, complementa-se a cirurgia com as manobras anteriormente descritas para diminuir a tensão da anastomose, na seguinte ordem: liberação do hilo direito, secção do ligamento triangular, liberação supra-hióide e finalmente reimplantação do brônquio fonte esquerdo no brônquio intermediário.

Após a realização da parte posterior (Figura 6) da anastomose o tubo que está introduzido na extremidade distal da traqueia é retirado, enquanto o tubo orotraqueal avança, ultrapassando a área da sutura. Completa-se então a sutura anterior. Alguns cirurgiões, entre os quais nos incluímos, preferem utilizar a respiração espontânea durante este tempo, o que elimina o inconveniente causado pela presença do tubo no campo operatório. Para melhor aposição das extremidades traqueais, se a incisão usada for anterior, é necessário retirar o coxim colocado sob as escápulas do paciente antes da realização da anastomose e fletir a cabeça do doente em 15 a 35°²¹.

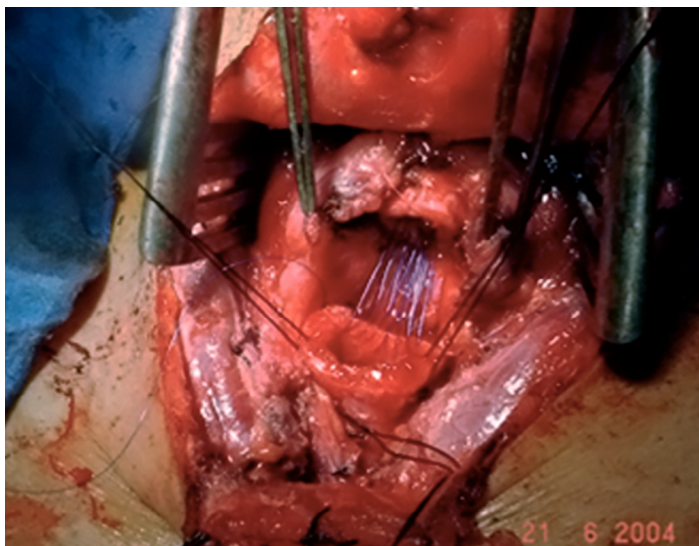
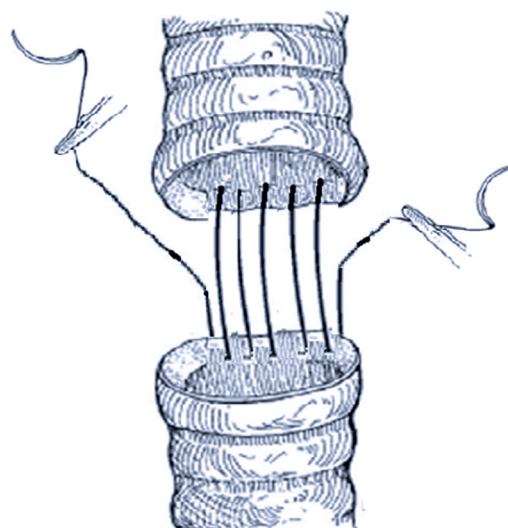


Figura 6. Traqueoplastia via cervical. Anastomose posterior.



No caso de se realizar uma toracotomia póstero-lateral direita, deve-se entrar no tórax pelo quarto espaço intercostal e, após a abertura da pleura mediastínica e a ligadura da veia ázigos, procede-se a dissecação da traqueia e dos brônquios fonte direito e esquerdo com os mesmos cuidados descritos anteriormente. O brônquio fonte esquerdo é então envolvido por um cadarço para tração (Figura 7).

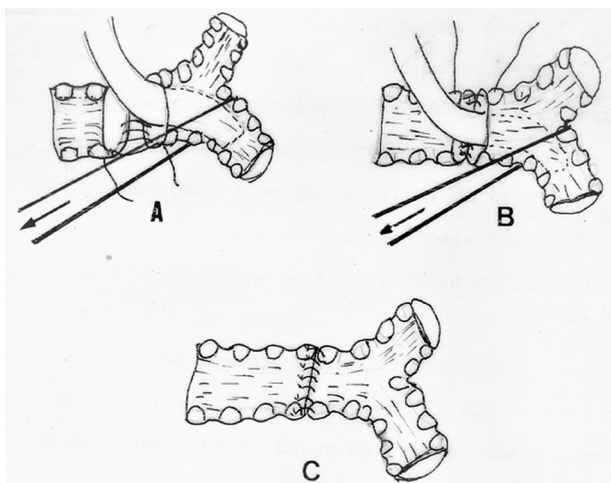


Figura 7. Técnica da anastomose por toracotomia póstero-lateral.

A - Tração feita no brônquio fonte esquerdo. Todos os pontos da parte anterior da traqueia já estão passados; B - Tração mantida no brônquio fonte esquerdo e amarração dos pontos anteriores; C - Aspecto final.

A ventilação durante o tempo de anastomose na abordagem póstero-lateral é feita através do campo cirúrgico, por um tubo orientado para o brônquio fonte esquerdo. Em decúbito lateral esquerdo, a perfusão é preferencial para o pulmão esquerdo, tornando pouco provável a ocorrência de *shunt* significativo. Todavia, se o anestesista verifica a ocorrência de dessaturação importante, deve ser colocada uma pinça vascular na artéria pulmonar direita, cuja dissecação faz parte da rotina da operação. O ligamento triangular também é rotineiramente seccionado e, se necessário, completa-se a cirurgia com as manobras de ganho traqueal. Hoje, a maior parte dos cirurgiões preferem realizar a sutura com material absorvível, com objetivo de menor reação inflamatória.

Após completar a anastomose, o campo cirúrgico é, exaustivamente, lavado com soro fisiológico 0,9%. Neste momento, o anestesista deverá ter recuado o tubo para a porção proximal da traqueia. A anastomose deverá ser testada pela "manobra do borracheiro", isto é, verifica-se, com a realização da manobra de Valsalva, a ocorrência de borbulhamento após "submergir" a sutura com soro fisiológico, permitindo a identificação de fuga aérea.

6.5. Ressecção subglótica

Até 1975, salvo relatos isolados, as lesões subglóticas, independentemente de sua extensão, eram tratadas por técnicas conservadoras, porque a ressecção circunferencial da cartilagem cricóide engloba os nervos laríngeos recorrentes, os quais penetram na laringe ao nível da placa posterior da cricóide. Naquele ano, o grupo do Toronto General Hospital²⁹ publicou uma experiência de seis pacientes tratados por uma técnica de ressecção desenvolvida especialmente para esta área com apenas um resultado desfavorável.

Esta operação é efetuada, estando o paciente em decúbito dorsal, com um coxim sob as escápulas. A intubação é realizada, indiferentemente, por via orotraqueal, com tubo de calibre apropriado ou pelo traqueostoma. Após preparo da região cervical, realiza-se uma incisão em colar e expõe-se a laringe e traqueia cervical em sua face anterior.

Deve-se evitar uma dissecação lateral extensa, preservando a vascularização da traqueia, que se faz, principalmente, através dos ramos da artéria tireóidea inferior na região cervical, como já dito anteriormente. As bordas da cartilagem cricóide são identificadas, cuidadosamente, descola-se o pericôndrio em torno do arco anterior da cricóide. A ressecção abrange a área de estenose e o arco anterior da cricóide. A ressecção apresenta, portanto, um limite superior oblíquo, iniciando-se anteriormente na borda inferior da cartilagem tiroide e dirigindo-se para trás até o limite inferior da lâmina da cricóide (Figura 8). Se necessário, pode ser ressecada uma parte da lâmina

da cricóide, desde que seja realizada urna ressecção submucosa, isto é, respeitando-se o pericôndrio.

O paciente deverá ser ventilado através do campo cirúrgico, com um tubo estéril, previamente preparado. O tubo será introduzido no coto distal da traqueia, após sua secção ao nível do limite inferior da estenose. Pode-se prescindir do relaxante muscular, permitindo o paciente respirar espontaneamente. Deve-se ter o cuidado de colocar dois pontos de tração nas bordas da traqueia distal para impedir sua migração para o mediastino, bem como para evitar a aspiração de sangue do campo cirúrgico pelo paciente.

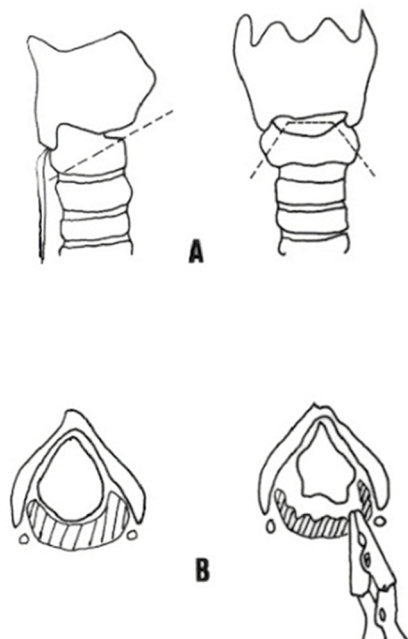


Figura 8. Técnica de Pearson²⁹. A - Secção oblíqua da cartilagem cricóide; B - Ressecção submucosa da placa posterior da cartilagem cricóide.

A traqueia distal deve ter sua circunferência adaptada à laringe, que tem menor calibre. Procede-se, então, à anastomose da traqueia na laringe, devendo ser feita com pontos separados na parede anterior e chuleio na parede posterior. É importante que a anastomose seja feita sem tensão excessiva, o que pode ser alcançado com as manobras de "ganho traqueal". Quando a estenose é circunferencial, atingindo, portanto, a parede posterior da subglote, a fibrose posterior é ressecada com cuidado, para não lesar a lâmina da cricóide. A parte distal da traqueia é então recortada, deixando um retalho posterior, de maneira a cobrir o defeito da mucosa da parede posterior da subglote³⁰. (Figura 9 e vídeo 2)

Vídeo 2 – Ressecção da cricóide e anastomose

Deve-se deixar uma pequena traqueostomia, abaixo da sutura, como via aérea alternativa, pois o edema pós-operatório pode resultar em obstrução temporária da via aérea. Utilizamos o tubo em T (Montgomery), para evitar esta complicação, no qual o ramo transversal mais longo e calibroso se destina a moldar a zona anastomosada e o ramo longitudinal sai da traqueia para o exterior através da traqueostomia (Figura 10).

6.6. Cuidados pós-operatórios

A drenagem da ferida operatória é realizada com dreno tubular, em aspiração contínua. Caso tenhamos colocado Tubo em T, utilizamos drenos laminares (Penrose).

A utilização de antibióticos, deve ser orientada pela cultura da secreção traqueal, tendo início no pré-operatório imediato. A flexão da cabeça deve ser mantida aproximadamente durante uma semana. Com frequência, estes pacientes apresentam retenção de secreções por bronco-plegia, devendo ser estimulados a tossir, bem como ser submetidos à aspiração nasotraqueal ou broncofibroscópica sempre que necessário. A broncoscopia rígida não deve ser usada pela dificuldade de introdução do broncoscópio com a cabeça do paciente fletida, bem como pelo risco de lesão da anastomose. No entanto, as complicações infecciosas são, surpreendentemente, pouco frequentes.

A hemorragia do TBC, anteriormente muito frequente, teve sua incidência reduzida, provavelmente face ao entendimento do seu mecanismo e ao desenvolvimento paralelo de manobras cirúrgicas destinadas à proteção do tronco arterial braquiocefálico. A manobra mais importante é a dissecação da traqueia junto à sua parede, por detrás da fásia pré-traqueal, evitando a "esqueletização" do tronco arterial²². Se após a ressecção e anastomose da traqueia, julga-se que a dissecação do tronco braquiocefálico foi excessiva, pode-se interpor entre este e a traqueia, tecidos próximos como a gordura, timo, músculo e pericárdio.

6.7. Técnicas de alargamento

As lesões da subglote secundárias à intubação, geralmente, se estendem aos primeiros anéis traqueais e permitem tratamento por técnicas endoscópicas, como dilatação e ressecção endoscópica, utilização de tubos dilatadores, assim como técnicas de alargamento e de ressecção desenvolvidas com o objetivo de preservação dos nervos recorrentes.

A técnica de alargamento inicialmente difundida foi proposta por Rheti em 1956, consistindo em incisar a parede posterior da subglote, com conseqüente alargamento das bordas da incisão. Este alargamento é mantido por um tubo cilíndrico, o qual permanece por tempo prolongado. O alargamento é mantido por um fragmento de cartilagem costal fixado entre as bordas da incisão da placa posterior da cartilagem cricóide.

Cotton propõe o alargamento anterior por incisão longitudinal das cartilagens cricóide e tireóide, havendo manutenção do alargamento por um fragmento de cartilagem costal associado a um tubo T ou a um molde de Jackson, o qual deve ser mantido por 6 meses (Figura 11). Ambas as técnicas de Cotton e Rethi, isto é, o alargamento anterior e posterior respectivamente, podem ser associadas em alguns casos.

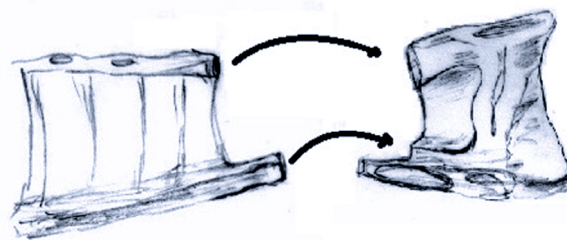
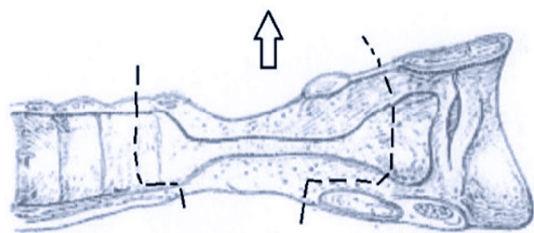


Figura 9. Ressecção subglótica pela técnica de Grillo³⁰.

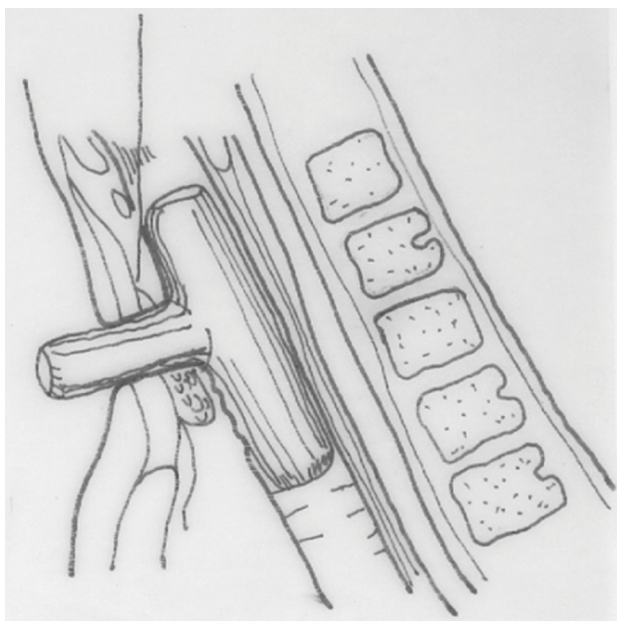


Figura 10. Tubo de Montgomery²⁸ instalado após ressecção.

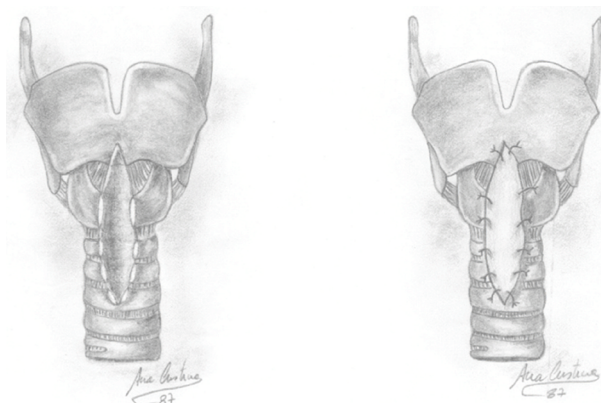


Figura 11. Alargamento laringotraqueal pela técnica de Cotton. À esquerda, incisão longitudinal das cartilagens tireóide e cricóide. À direita, inserção de molde de cartilagem costal.

6.8. Cricoidoplastia

Nas estenoses da traqueia cervical que se estendem à subglote, prefere-se a cricoidoplastia pela técnica sistematizada por José Camargo (Figura 12), a qual envolve a ressecção do tecido fibrótico cicatricial assentado, sobretudo, na placa posterior da cartilagem cricóide, preservando a mucosa e evitando ressecar o arco anterior da cartilagem cricóide como proposto por Grillo e Pearson.

Esta técnica permite diminuir em pelo menos 1 cm a extensão da ressecção, gerando um ganho significativo nas estenoses extensas. Após a ressecção da fibrose submucosa, é realizada a dilatação da subglote, inflando um tubo orotraqueal no interior da mesma.

Nosso grupo preconiza a colocação do Tubo T, por cerca de 30 dias, após a anastomose laringotraqueal.

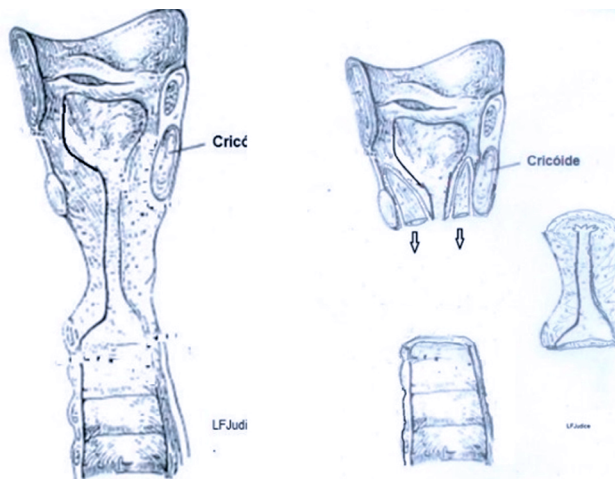


Figura 12. Cricoidoplastia. A- Tomografia computadorizada evidenciando estenose subglótica. B- ilustração da técnica.

6.9. Tratamento endoscópico

Nas obstruções benignas especialmente aquelas que ocorrem pós intubação e assistência ventilatória, o tratamento cirúrgico é a melhor opção. No entanto, o manuseio endoscópico é frequentemente utilizado nos casos de obstrução aguda e naqueles pacientes que não tenham condições de tratamento cirúrgico.

A dilatação endoscópica com bugias metálicas ou balão são os métodos mais empregados (Vídeo 3).

Vídeo 3 – Estenose pré e pós dilatação



A obstrução da via aérea central por câncer do pulmão está associada ao surgimento de dispneia, tosse, hemoptise, produção de muco elevada, estridor, hipoxemia e pneumonia obstrutiva com mortalidade elevada³¹.

A radioterapia externa tem sido considerada o tratamento de escolha para os pacientes com lesões inoperáveis, mas os resultados são efetivos em apenas 25% dos pacientes³¹. Parece, portanto, que o tratamento local endoscópico representa a melhor alternativa^{32,33}. Não obstante, quando há invasão da via aérea pelo tumor, a radioterapia inicialmente leva a um edema local, podendo cursar com obstrução completa. Nesses casos, a ressecção endobrônquica e/ou inserção de uma órtese de via aérea demonstram ser boas alternativas. Atualmente, alguns trabalhos apontam em torno de 5-7 meses para retorno dos sintomas pré-abordagem endoscópica^{32,33}.

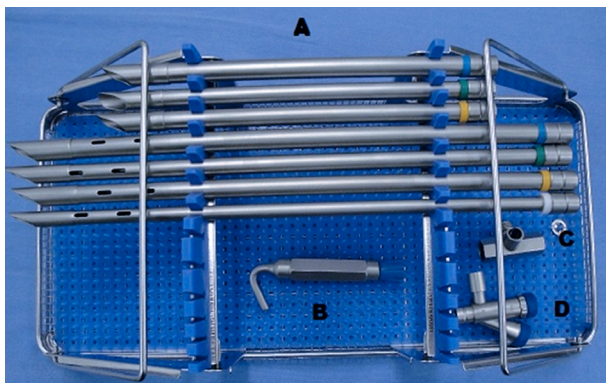


Figura 13. Broncoscópico rígido projetado por Judice, LF. A - tubos de inserção de diversos calibres com possibilidade de telescopagem; B e C - Cabo e manopla escamoteáveis; D - Acessórios de ventilação e trabalho.

Na broncoscopia utiliza-se grande variedade de equipamentos (broncoscópios rígidos, flexíveis, pediátricos), o que permite analisar a condição anatômica da via aérea central, estabilizar a ventilação em casos críticos de obstrução, definir a extensão, gravidade e complexidade da estenose.

Desenvolvemos um equipamento de endoscopia respiratória rígido "full lumen" especialmente desenvolvido para endoscopia intervencionista mostrado na figura 13 e fabricado por uma firma brasileira (*Bhio Supply*).

Várias são as técnicas utilizadas para este fim como laser, plasma de argônio, crioterapia, braquiterapia, terapia fotodinâmica e ainda a utilização associada ou não de órteses, os *stents*^{32,33,34,35}.

A compressão extrínseca ou da submucosa é uma indicação clássica do uso das órteses respiratórias, como em tumores sem indicação cirúrgica e que comprimem a via aérea^{36,37} (Figura 14). Em pacientes com obstrução tumoral, geralmente realiza-se a ressecção endoscópica do tumor, caso haja recidiva ou persistência de obstrução, mesmo após a ressecção inicial, as órteses endoluminais podem ser uma boa opção^{36,37}. Nos casos de necessidade de estabilização da via aérea durante radioterapia, a prótese é utilizada quando há uma lesão vegetante endobrônquica ou uma compressão extrínseca, devido à grande possibilidade de obstrução pelo edema que ocorre durante a fase inicial da radioterapia^{36,37}. As órteses respiratórias apresentam vantagens ou desvantagens de acordo com o tipo, o método de inserção e o material, entretanto, a prótese ideal deve apresentar as seguintes características³⁷:

- Fácil inserção;
- Possibilidade de ajuste e de remoção;
- Capacidade de restabelecer a patência da via aérea e de se moldar às eventuais tortuosidades;
- Apresentar mecanismos que evitem sua migração ou deslocamento;
- Biocompatibilidade e baixa incidência de formação de tecidos de granulação;
- Permitir a mobilização de secreções e interferir minimamente no mecanismo mucociliar;
- Baixo custo.

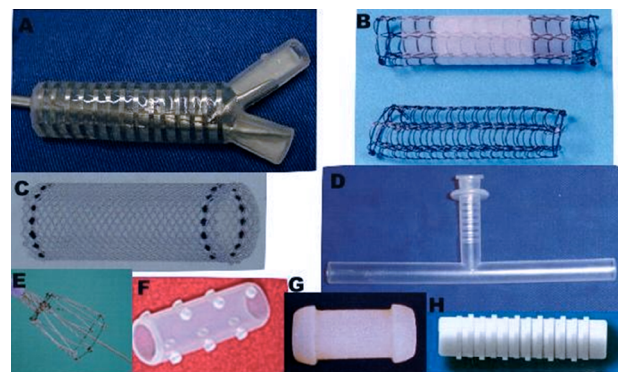


Figura 14. Tipos de órteses traqueais. A –Órtese dinâmica em Y de Freitag; B – Ultraflex; C – Polyflex D – Tubo de Montgomery; E - Gianturco Z; F – Dumon; G – Hood; H –Medicone

Atualmente não há uma órtese que, sozinha, apresente todas as qualidades ideais, portanto, o conhecimento do mecanismo obstrutivo de cada paciente e a experiência do operador na utilização dos diferentes tipos de órtese permitem a escolha mais adequada para cada caso.

Grillo propõe um fluxograma básico para abordagem das lesões obstrutivas da via aérea que orienta de maneira prática o manuseio destes pacientes (Figura 15).

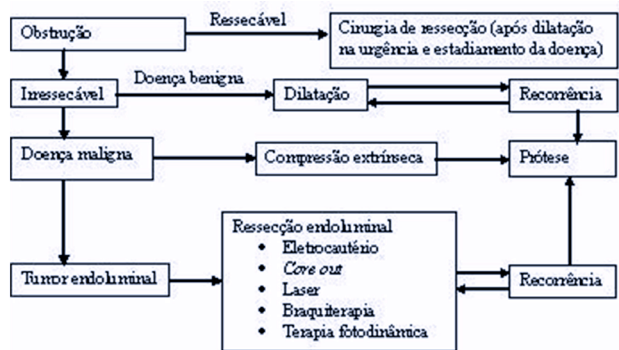


Figura 15. Fluxograma da avaliação básica e abordagem da obstrução da via aérea, exceto por corpo estranho. Adaptado de Grillo, RC²¹.

Referências

1. Perelman M. Surgery of the trachea. Moscow: Mir; 1976.
2. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Julius_Cassorius,_De_vocis_auditusque_organis_historia..._Wellcome_L0029479.jpg. Acessado em: 24/04/19
3. Gray H. Anatomia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1979.
4. Kubik S. Anatomie topographique et medico-chirurgicale. Paris: Mouton; 1969.
5. Testut L, Latarget A. Tratado de Anatomia Humana. 9th ed. Barcelona: Salvat; 1954.
6. Grillo H. Reconstruction of the trachea: Experience in 100 consecutive cases. Thorax. 1973;28(6):667-679. doi:10.1136/thx.28.6.667
7. Palombini B. Contribuição ao estudos da dinâmica das vias aéreas. Tese apresentada a UFRGS. Porto Alegre; 1976.
8. Miura T, Grilo H. The contribution of the inferior thyroid artery to the blood supply of the human trachea. Surg Gynec Obst. 1966;123:99-102.
9. Pearson F, Goldberg M, da Silva A. A Prospective Study of Tracheal Injury Complicating Tracheostomy with a Cuffed Tube. Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 1968;77(5):867-882. doi:10.1177/000348946807700506.
10. Shields T.W. General Thoracic Surgery. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1972.
11. Cantrell J, Guild H. Congenital stenosis of the trachea. The American Journal of Surgery. 1964;108(2):297-305. doi:10.1016/0002-9610(64)90023-6.
12. Elliott M, Roebuck D, Noctor C et al. The management of congenital tracheal stenosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003;67:5183-5192. doi:10.1016/j.ijporl.2003.08.023.
13. Freitag L, Ernst A, Unger M, Kovitz K, Marquette C. A proposed classification system of central airway stenosis. European Respiratory Journal. 2007;30(1):7-12. doi:10.1183/09031936.00132804.
14. Goldberg M, Pearson F. Pathogenesis of tracheal stenosis following tracheostomy with a cuffed tube: An experimental study in dogs. Thorax. 1972;27(6):678-691. doi:10.1136/thx.27.6.678.
15. Blumin J, Johnston N. Evidence of extraesophageal reflux in idiopathic subglottic stenosis. Laryngoscope. 2011;121(6):1266-1273. doi:10.1002/lary.21776.
16. Terra R, de Medeiros I, Minamoto H, Nasi A, Pego-Fernandes P, Jatene F. Idiopathic Tracheal Stenosis: Successful Outcome With Antireflux Therapy. Ann Thorac Surg. 2008;85(4):1438-1439. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.10.032.
17. Murgu S, Egressy K, Laxmanan B, Doblare G, Ortiz-Comino R, Hogarth D. Central Airway Obstruction. Chest. 2016;150(2):426-441. doi:10.1016/j.chest.2016.02.001.
18. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); 2017.
19. Gaisser H, Honings J, Gokhale M. Treatment of Tracheal Tumors. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2009;21(3):290-295. doi:10.1053/j.semtcvs.2009.06.001.
20. Mathisen D. Primary Tracheal Tumor Management. Surg Oncol Clin N Am. 1999;8(2):307-326. doi:10.1016/s1055-3207(18)30215-1.
21. Grillo H. Surgery of the Trachea and Bronchi. Hamilton (Canada): BC Decker; 2004.
22. Pearson F, Andrews M. Detection and Management of Tracheal Stenosis Following Cuffed Tube Tracheostomy. Ann Thorac Surg. 1971;12(4):359-374. doi:10.1016/s0003-4975(10)65137-5.
23. Judice L. Tratamento Das Estenoses Cricotraqueais Iatrogênicas - Tese De Mestrado Em Cirurgia Torácica, Universidade Federal Fluminense; 1982.
24. Forte V. Tese De Livre-Docente – Ressecção da Estenose Traqueal Pós-Intubação com Reconstrução da Traqueia por Anastomose Laringo, Crico ou Taqueotraqueal: Análise Clínica E Cirúrgica.; 1996.
25. Mathisen D. Tracheal Resection and Reconstruction: How I Teach It. Ann Thorac Surg. 2017;103(4):1043-1048. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.12.057.
26. Grillo H, Dignan E, Miura T. Extensive resection and reconstruction of mediastinal trachea without prosthesis or graft: An anatomical study in man. J Thorac Cardiovasc Surg. 1964;48(5):741-749.
27. Grillo H. Development of tracheal surgery: A historical review. Part 2: Treatment of tracheal diseases. Ann Thorac Surg. 2003;75(3):1039-1047. doi:10.1016/s0003-4975(02)04109-7.
28. Montgomery W. Surgery Of The Upper Respiratory System. Philadelphia: Lea Ferbigier; 1973.
29. Pearson F, Cooper J, Nelems J, Van Nostrand A. Primary tracheal anastomosis after resection of the cricoid cartilage with preservation of recurrent laryngeal nerves. J Thorac Cardiovasc Surg. 1975;70:806-816.
30. Grillo H. Primary Reconstruction of Airway after Resection of Subglottic Laryngeal and Upper Tracheal Stenosis. Ann Thorac Surg. 1982;33(1):3-18. doi:10.1016/s0003-4975(10)63191-8.
31. Estimativa De Câncer No Brasil. MS/INCA; 2016.
32. Lee P, Kupeli E, Mehta A. Therapeutic bronchoscopy in lung cancer: Laser therapy, electrocautery, brachytherapy, stents, and photodynamic therapy. Clin Chest Med. 2002;23(1):241-256. doi:10.1016/s0272-5231(03)00075-3.
33. Andrade F, Abou-Mourad O, Judice L, Carvalho-Filho A, Schau B, Carvalho A. Endotracheal Inflammatory Pseudotumor: The Role of Interventional Bronchoscopy. Ann Thorac Surg. 2010;90(3):e36-e37. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.06.013.
34. Lee P, Kupeli E, Mehta A. Airway Stents. Clin Chest Med. 2010;31(1):141-150. doi:10.1016/j.ccm.2009.08.002.
35. Casal R. Update in airway stents. Curr Opin Pulm Med. 2010;16(4):321-328. doi:10.1097/mcp.0b013e32833a260.
36. Furukawa K, Ishida J, Yamaguchi G et al. The role of airway stent placement in the management of tracheobronchial stenosis caused by inoperable advanced lung cancer. Surg Today. 2010;40(4):315-320. doi:10.1007/s00595-008-4058-2.
37. Chin C, Little V, Yun J, Weiser T, Swanson S. Airway Stents. Ann Thorac Surg. 2008;85(2):S792-S796. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.11.051

Artigo



Papel Atual da Cirurgia Torácica no Tratamento da Tuberculose Pulmonar

*Giovanni Antonio Marsico¹,
Paula dos Santos Marsico Pereira da Silva²*

Resumo

A tuberculose é um problema global de saúde pública, sendo a nona causa de morte mundial. Devido ao surgimento de novos fármacos para o tratamento ocorreu uma proporção maior de pacientes com tuberculose resistente que sobrevivem à doença aguda e que progridem para doença crônica e sequelas. A condição ideal para o tratamento operatório é a ressecção pulmonar com doença pulmonar localizada e boa reserva funcional. Naqueles com déficit funcional importante, utilizamos diferentes técnicas cirúrgicas como toracoplastia, cavernostomia e outras. Atualmente, a cirurgia torácica ainda desempenha papel importante no tratamento da tuberculose pulmonar multirresistente, nas complicações e nas sequelas. O tratamento operatório deve ser individualizado e definido com a equipe multidisciplinar. As complicações pós-operatórias estão diretamente relacionadas a seleção dos pacientes e a precocidade do tratamento, ocorrendo em 1-16% dos casos.

Descritores: Tuberculose Pulmonar, Tuberculose com resistência a múltiplas drogas, Pneumectomia, Procedimentos Cirúrgicos Operatórios

Abstract

Tuberculosis is a global public health problem, being the ninth leading cause of death worldwide. Due to the emergence of new drugs for the treatment, there was a greater proportion of patients with resistant tuberculosis who survive the acute disease and progress to chronic disease and sequelae. The ideal condition for surgical treatment is pulmonary resection with localized lung disease and good functional reserve. In those with significant functional deficit, we used different surgical techniques such as thoracoplasty, cavernostomy and others. Currently, thoracic surgery still plays an important role in the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, complications and sequelae. Operative treatment must be individualized and defined with the multidisciplinary team. Postoperative complications are directly related to patient selection and early treatment, occurring in 1-16% of cases.

Keywords: tuberculosis, pulmonary tuberculosis, multidrug resistant, pneumonectomy, operative procedures.

1. Chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Federal do Andaraí, Ministério da Saúde – RJ - Mestre em Cirurgia Torácica pela Universidade Federal Fluminense (UFF) - Doutorado em Cirurgia, Setor Tórax, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Livre Docente em Cirurgia Torácica, pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

2. Professora Auxiliar do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRJ - Cirurgiã Torácica do Hospital Municipal Miguel Couto – Secretaria Municipal de Saúde – RJ

Histórico

A história da cirurgia da tuberculose (TB) pulmonar confunde-se com a evolução da cirurgia torácica. Descrita por Galeno e Hipócrates como uma doença contagiosa, é encontrada em múmias egípcias com mais de 5.000 anos. É atribuído a Hipócrates o relato do primeiro procedimento cirúrgico no tórax, onde realizou drenagem pleural aberta em um paciente com empiema tuberculoso^{1,2,3}.

Em 1820, Carson, sugeriu o uso de pneumotórax no tratamento da TB. Existia a noção de que os doentes com pneumotórax ou derrame pleural, evoluíam com melhora clínica. A colapsoterapia objetiva o repouso do pulmão infectado, o bacilo da TB é aeróbio estrito e se desenvolve em áreas ventiladas do pulmão. Em 1882, Forlanini introduziu nitrogênio na cavidade pleural de cães e, a partir de 1888, em humanos. Jacobeus, em 1912, usou o cistoscópio adaptado, sob anestesia local e visão direta, cauterizou e desfez aderências pleuropulmonares que impediam o colapso pulmonar. O pneumotórax terapêutico foi amplamente utilizado, com a introdução semanal de ar intrapleural. O colapso pulmonar era mantido em 25% dos pacientes, 20% evoluíam com empiema pleural, cerca de um quinto morria entre dez e vinte anos. A partir de 1933, o pneumoperitônio associado à paralisia frênica, foi utilizado no tratamento da TB. O ar no abdômen eleva o diafragma e colapsa os lobos inferiores, porém, sem efeito nas cavidades apicais^{2,4,5}.

Hastings e Storks, em 1844, trataram com drenagem tubular, caverna tuberculosa apical, com melhora importante. Em 1885, Cerenville relatou falência com pequena série de drenagens cavitárias. O método foi abandonado até 1938, quando Monaldi, realizou caver-nostomia somente após a formação de sínfises pleurais, evitando o pneumotórax e o empiema pleural. O cateter era introduzido na caverna e mantido sob aspiração de -15 a -30 cm de H₂O. Com boa evolução a caverna diminuiu e o escarro negativa^{3,5}.

Em 1890, Tuffier, realizou compressão extrapleural com ar ambiente sobre o pulmão doente. Vários materiais (plombe) foram utilizados: parafina, gordura, fragmentos de ossos, esferas de plástico ou de metal, óleo e gaze. Porém, com frequência ocorria erosão migração, e infecção. No espaço criado, o preenchimento era realizado com bolas de plástico ou, atualmente, por bolsas de polietileno (expansor de pele). Mantém, a compressão seletiva sobre a região doente^{1,2}.

Em 1885, Lausanne, ressecou parte da segunda e da terceira costela com o objetivo de colapsar caverna tuberculosa apical. A toracoplastia, usada no empiema pleural, passou a fazer parte do tratamento da TB e variações técnicas surgiram. Eram desconhecidas as consequências da instabilidade da parede torácica e do movimento respiratório paradoxal, a mortalidade era de 30%. Alexander, em 1935, estabeleceu os princípios que

norteiam a toracoplastia, passou a realizar dois ou três tempos operatórios sequenciais. A negativação do escarro ocorria em 80% dos casos e a mortalidade de 2%. É método eficaz, porém, o mais invasivo e mutilante^{1,2,4}.

Block, em 1883, realizou ressecção pulmonar atípica e bilateral, mas o paciente morreu. Em 1891, Tuffier, retirou o ápice do pulmão direito em paciente com TB, evoluiu para a cura. Porém, os sucessos foram raros e a ressecção pulmonar considerada inviável. Em 1933, Li-lienthal teve sucesso com a primeira pneumectomia no tratamento da tuberculose. Em 1935, a primeira lobectomia foi relatada por Freedlander. A época, a técnica era a do torniquete, com a ligadura em massa do hilo, com mortalidade de 25% e morbidade de 50%. A partir de 1940, artérias, veias e brônquios passaram a ser ligados individualmente. Com as técnicas de segmentectomias e lobectomias, o parênquima pulmonar funcionante foi preservado com melhora dos resultados na TB pulmonar localizada. O surgimento dos fármacos, a partir de 1944, alteraram radicalmente o prognóstico da doença. A partir de 1960, agora com a incorporação de novos fármacos, a ressecção pulmonar foi perdendo espaço no tratamento da TB em atividade^{1,2,3,4,5,6}.

Introdução

A tuberculose (TB) é um problema global de saúde pública, é a nona causa de morte mundial. Em 2007, ocorreram 9,3 milhões de casos e, 1,8 milhões de mortes, a maior parte nos países em desenvolvimento. Nos melhores programas, ocorre taxa de abandono de até 20%. Essa é a principal causa da recorrência com bacilos resistentes. Com os fármacos de segunda linha para o tratamento da tuberculose multidroga resistente (TB-MDR), a cura e/ou taxa de conclusão do tratamento é de 50-60%. As meta-análises mostram taxas de abandono do tratamento em torno de 14%, com 13% de óbitos^{4,7,8,9}.

Embora eleve os custos, os resultados melhoram com supervisão direta (DOTS), com cerca de 70% de sucesso. Na década de 1980, surgiram os primeiros casos de TB-MDR. As cepas têm se tornado cada vez mais resistentes aos fármacos, os esquemas não são padronizados, longos e caros, os custos cem vezes maiores. Com o fracasso do tratamento da TB-MDR, podem surgir casos de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR). Em algumas regiões, a frequência talvez seja maior da que foi estimada, aumentada nas áreas de alta prevalência de HIV. Os tratamentos são dispendiosos, com o uso de vários medicamentos e toxicidade cumulativa, sem garantia de eficácia, com 30-40% de negativação para TB-XDR, mortalidade de 20-40% e de 60-70% associado ao HIV^{4,7,8,9,10,11}.

Com o uso dos novos fármacos ocorreu uma proporção maior de pacientes com TB-MDR que sobrevivem à doença aguda e que progridem para doença crônica e sequelas. Avanços são necessários para o diagnóstico

rápido e a descoberta de novos e efetivos fármacos. Uma opção seria a cirurgia neoadjuvante^{4,7,8,11,12}.

A condição ideal para o tratamento operatório é com doença pulmonar localizada; uni ou bilateral e boa reserva funcional. Naqueles com déficit funcional importante, utilizamos cirurgias como: colapso pulmonar (toracoplastia e plumbagem), ligadura cirúrgica das artérias brônquicas, cavernostomia e cavernoscopia^{7,8,13,14,15,16,17}.

Quadro 1. Indicações Operatórias Na Tuberculose Pulmonar

Tuberculose pulmonar multirresistente
 Hemoptise não controlada ou de repetição
 Resíduo pulmonar tuberculoso sintomático (infecções de repetição e /ou hemoptise)
 Lesão cavitária colonizada por fungos, sintomática
 Tuberculose endobrônquica (para preservação do parênquima pulmonar)
 Para diferenciar entre tuberculose e câncer pulmonar
 Complicações: empiema, pneumotórax, fístula broncopleural, linfadenomegalias; causando compressão da árvore traqueobrônquica, principalmente, em crianças com grave restrição respiratória
 Efeitos adversos graves aos fármacos antituberculose
 Múltiplos abandonos do tratamento

Em 2014, a OMS elaborou um consenso com três tipos de indicação cirúrgica⁷:

- Emergência – Hemoptise volumosa, pneumotórax espontâneo hipertensivo, progressão irreversível da TB e hemoptise recorrente sem controle por outros métodos de tratamento.
- Eletiva - Forma localizada de TB cavitária com eliminação contínua de M. tuberculosis, confirmada por exames bacteriológicos após 4-6 meses de quimioterapia anti-TB supervisionada de TB-MDR e TB-XDR, caracterizada por falha da quimioterapia anti-TB.
- Complicações e sequelas da TB, incluindo TB-MDR e TB-XDR.

Tuberculose Pulmonar Multirresistente

Segundo os critérios internacionais, a TB-MDR é caracterizada com cepas de bacilos resistentes a rifampicina e a isoniazida. A tuberculose polirresistente apresenta resistência a rifampicina, isoniazida e a outro fármaco. A tuberculose é XDR, quando evolui com cepas resistentes a rifampicina, isoniazida e a uma fluoroquinolona, associada à resistência a um dos três fármacos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina e capreomicina). No Brasil, considera-se como multirresistente para fins de notificação e tratamento, quando há resistência *in vitro* à rifampicina e à isoniazida e a mais um terceiro fármaco dos esquemas padronizados. O problema é evidenciado pelas frequentes reclassificações: TB-DR (resistente a fármacos), TB-MDR, TB-XDR, TB-XXDR (extremamente resistente a fármacos) e TB-TDR (totalmente resistente a fármacos)^{7,10,17,18,19,20}.

Em 2006, surgiram as primeiras publicações sobre a TB-XDR, com poucas opções terapêuticas, resistentes aos esquemas de primeira e segunda linha. Evoluem com letalidade alta, principalmente, nos HIV. Na Europa Orien-

tal estão localizados 15 dos 27 países com maior incidência de TB-MDR. Na revisão sistemática de 33 estudos, o tratamento clínico da TB-MDR, teve sucesso em 62% dos casos. Os resultados são atribuídos a alta perda de seguimento. No Brasil, 2000 pacientes com TB-MDR foram avaliados, o tratamento foi bem sucedido em 60%, com 20% de abandono. A literatura mostra variação de abandono de 16-32%, uma das causas e a reação adversa aos medicamentos. A recidiva é maior nos que negativam com caverna aberta, são focos permanentes da doença e risco para os contactantes. A cirurgia adjuvante está indicada: (Quadro 2)^{4,9,10,12,13,15,16,17,18,20,21,22,23}.

Quadro 2. Indicações Cirúrgicas Na Tuberculose Resistente

- a) Positividade no escarro após falência com o esquema para multirresistência ou, recidiva bacilar após negatificação.
- b) Doença localizada, geralmente cavitária, com grande risco de recidiva e que mantém cavernas sem sinais de regressão durante o tratamento
- c) Perfil de grande resistência a pelo menos quatro fármacos
- d) Múltiplas recidivas
- e) Hemoptises repetidas e/ou infecção secundária
- f) Doença gastrointestinal crônica que reduz absorção de fármacos

A longa duração do tratamento clínico e o retardo na indicação cirúrgica, em parte, é atribuído aos resultados imprevisíveis. A seleção precoce no tratamento operatório é fator limitante no impacto epidemiológico e econômico da doença. A falha do tratamento implica na progressão e disseminação da doença, 40-50% morrem em 10-15 anos^{13,16,18,23,24,25}.

Princípios da Cirurgia

Com a falência dos esquemas para multirresistência, após três a quatro meses de tratamento ou recidiva após negatificação bacilar e doença localizada, a cirurgia está indicada. As indicações operatórias na TB resistente incluem: a) persistência de escarro positivo após medicação adequada; b) doença localizada, geralmente cavitária, com risco de recidiva com cavernas sem sinais de regressão durante o tratamento e nos casos de pulmão destruído; c) perfil de grande resistência aos fármacos, pelo menos a quatro; d) múltiplas recidivas; e) hemoptises repetidas e/ou infecção secundária. A cirurgia é adjuvante e a falta de fármacos suscetíveis no pós-operatório torna a indicação arriscada. A retirada das áreas doentes evita a disseminação contralateral, os tecidos fibrosados que circundam as cavidades contêm bacilos resistentes^{4,12,13,15,19,20,21,22,24,25}.

Frequentemente a pneumectomia é a cirurgia mais realizada. Em uma série de 122 pacientes foram usados os seguintes critérios: 1) grande probabilidade de falência ao tratamento e extensa resistência aos fármacos; 2) doença cavitária em um lobo ou destruição de um pulmão; 3) função pulmonar adequada no pós-operatório. Com a experiência adquirida as indicações foram aumentando²².

O pulmão esquerdo, totalmente comprometido, ocorre em 70% dos casos. Talvez, porque o brônquio

principal esquerdo seja mais longo e estreito, sujeito a compressão por linfadenopatias, do que o direito. Porém, na doença localizada, o lobo superior direito é o mais afetado. A caverna tuberculosa é um ambiente de crescimento ideal para o bacilo, a parede restringe a penetração dos medicamentos e funciona como uma barreira as defesas imunológicas do hospedeiro. Acredita-se que a retirada otimiza a ação dos fármacos. Os que apresentam bacilos resistentes à quase todos os fármacos, são operados entre um e dois meses após o início do esquema para multirresistência. Com bacilos sensíveis a alguns dos fármacos do esquema inicial e dos alternativos, são tratados durante três a quatro meses, com o intuito de negatar o escarro no exame direto ou, pelo menos, diminuir a população bacteriana. Naqueles operados com baciloscopia positiva, o risco de recidiva é maior, mesmo após negatvarem o escarro no pós-operatório. A indicação operatória é reforçada nos casos de lesão pulmonar cavitária. A população bacilar intracavitária varia de 10^7 - 10^9 . O número alto de bacilos costuma estar associado à resistência bacilar^{18,19,21,23,25,26}.

Nos pacientes com cavernas e/ou pulmões destruídos, a possibilidade de recidiva aumenta com o tratamento clínico isolado. Alguns defendem a cirurgia nas cavernas com diâmetros de 8-10 cm, mesmo com culturas negativas. Relatam o achado de bacilos em pulmões ressecados de pacientes com culturas negativas no pré-operatório. A reativação da doença ocorre em 20-30% dos casos^{24,25,27,28,29,30,31}.

Avaliação pré-operatória

Com capacidade funcional cardiopulmonar adequada, a ressecção pulmonar é sempre a primeira opção. Da avaliação pré-operatória fazem parte: radiografias de tórax, tomografia computadorizada, broncoscopia, estado nutricional, estudo da função cardiorespiratória e cintilografia pulmonar^{13,26,26}.

Radiologia

O estadiamento da TB multirresistente é feito com radiografias de tórax e tomografia computadorizada. Boa parte dos pacientes apresentam lesões bilaterais. Em 182 com TB-MDR, 154(85%) apresentavam lesões bilaterais, a maioria sem possibilidade cirúrgica. Os bacilos estão presentes em nódulos residuais, microcavitacões ou áreas de fibrose. Na tomografia computadorizada coexistem lesões com diferentes aspectos, e os critérios para definir estabilidade das lesões são empíricos. As que estão estáveis por mais de um ano; como nódulos ou infiltrados com aspecto de resíduo, são consideradas inativas. Portanto, inicialmente, a ressecção pode ser realizada no lado que mostra progressão da doença. Porém, o critério, não é totalmente seguro e, as lesões cavitárias, devem ser retiradas^{15,25,26,31}.

Broncoscopia

A broncoscopia afasta outras doenças e define a área da provável secção brônquica, além de colher material. O comprometimento brônquico aumenta a taxa de complicações e a realização de biópsias no local da sutura brônquica, confirma ou afasta a doença^{13,26}.

Estado Nutricional

Os doentes multirresistentes, geralmente, estão em catabolismo, e necessitam de suplementação alimentar. Os fármacos de segunda linha podem inibir o apetite. O prognóstico cirúrgico é desfavorável quando o índice de massa corporal está abaixo de $18,5 \text{ kg/m}^2$, presença de caverna e resistência bacilar. Em uma série de 172 pacientes, 170 estavam abaixo do peso corporal no pré-operatório. A condição ideal é balanço nitrogenado positivo e albumina sérica acima de 3 g/dl ^{11,13,18,22}.

Tratamento Cirúrgico

Os grupos submetidos ao tratamento clínico e cirúrgico não são comparáveis, muitos doentes submetidos ao tratamento clínico exclusivo não suportariam a ressecção pulmonar. Por outro lado, resultados desfavoráveis ocorrem com o tratamento operatório adjuvante, em pacientes mal selecionados e sem fármacos que possam ser utilizados no pós-operatório. Com a cirurgia adjuvante e critérios de seleção adequados, as taxas de sucesso são de até 98% (Figuras 1 e 2). A falha do tratamento operatório, está associado à doença pulmonar extensa bilateral e a ressecção incompleta das lesões, particularmente as cavitárias. Com menor comprometimento pulmonar e ressecções pulmonares menos extensas, maior é a chance de sucesso. Com doença localizada e cirurgia adjuvante, o controle da doença varia de 82% a 98%. Segmentectomias isoladas são raras e com a pneumectomia, a taxa de sucesso é de 60-80%^{13,16,19,20,21,23,25}.

O momento considerado ideal para o tratamento operatório são as intervenções precoces, reduzem o risco de progressão da doença, evitam a resistência e protegem o pulmão normal. O ideal é a diminuição do número de bacilos resistentes, operando somente após um ou dois meses de uso do melhor esquema terapêutico. Com sensibilidade a alguns fármacos, o tratamento é mantido pelo menos por três meses, na tentativa de negatar o escarro ou diminuir o número de bacilos com a contagem decrescendo^{5,11,12,16,18,23,24,25}.

Geralmente, os pacientes com TB-MDR são avaliados em fase avançada da doença já com resistência a maioria dos fármacos, o que diminui a possibilidade de cirurgia adjuvante. O ideal é a disponibilidade de fármacos que garantam o controle da doença após a cirurgia. Provavelmente, alguns dos doentes, classificados e operados como TB-MDR, são de TB-XDR. Em uma revisão de 18 séries, com 964 pacientes, 895 TB-MDR e 69 TB-XDR, foram submetidos à cirurgia adjuvante, com desfecho favorável em 89,5% dos casos. A falha do tratamento dos TB-XDR é a principal indicação para a cirurgia adjuvante^{8,12,18,25,29}.

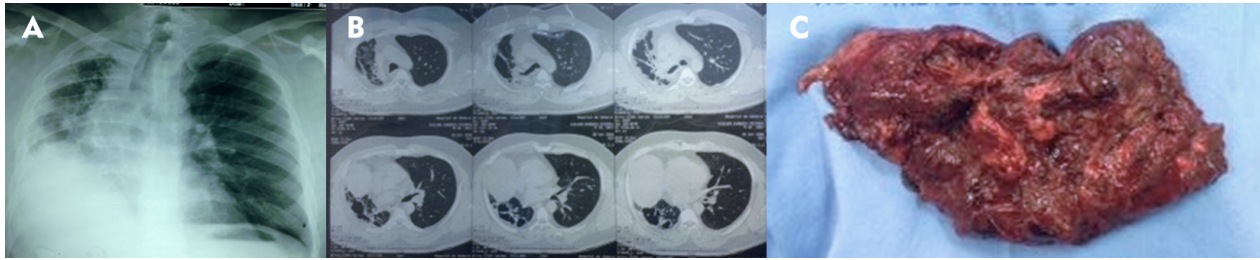


Figura 1. Homem, 47 anos, em tratamento para TB-MDR há cinco anos, pulmão destruído à direita. No momento da cirurgia, com escarro positivo. A) Pulmão à direita fibroatelectasiado. B) TC com lesões cavitárias em todo o pulmão direito. C) Realizado pneumectomia direita – peça operatória. O escarro negativou no pós-operatório imediato.

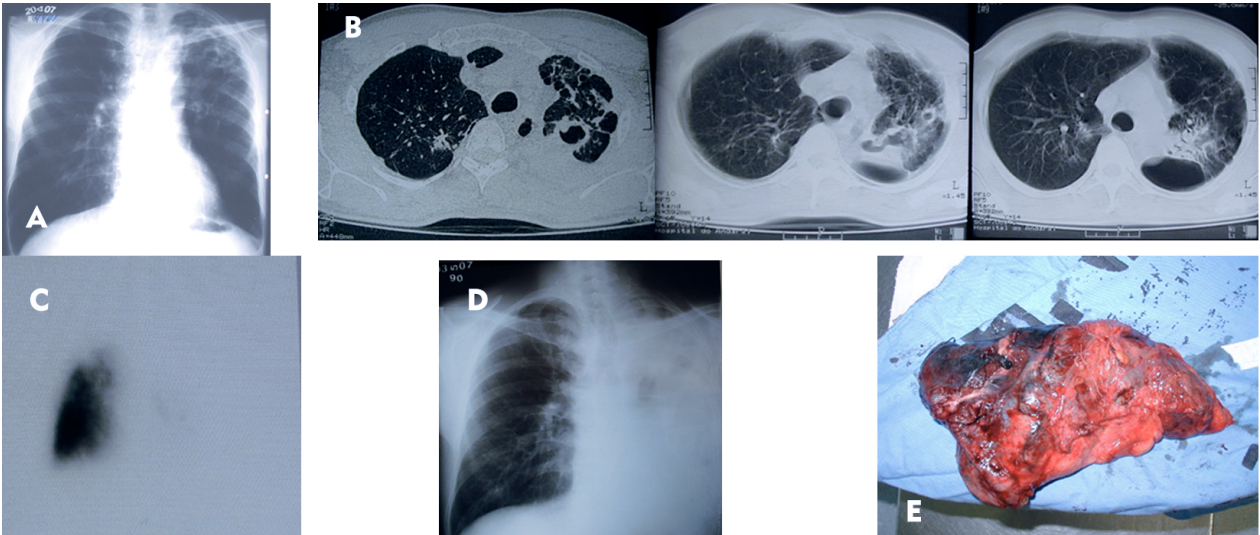


Figura 2. Paciente com 53 anos, bacilífero, em tratamento para TB-MDR há 12 anos. A e B) radiografia e TC mostram pulmão destruído à esquerda com lesão estável há dois anos em pulmão direito. C) Cintilografia mostra captação de 5% no pulmão esquerdo. D) Radiografia pós pneumectomia esquerda. E) Pulmão esquerdo, peça operatória. Paciente com culturas negativas após três anos de acompanhamento.

Pomerantz e cols.¹³, operaram 172 pacientes com TB-MDR e 180 ressecções pulmonares, com escarro positivo em 91 pacientes. A mortalidade operatória nos primeiros trinta dias foi de 3,3% e a morbidade 12%. No pós-operatório imediato, 98% dos pacientes negativaram o escarro e 4 (2%) se mantiveram positivos. Recidiva da doença ocorreu em três. Pequenos focos ipsilaterais ou contralaterais residuais, são causas de persistência bacilar e recidiva da doença. Bacilos foram encontrados em nódulos e áreas de fibrose.

A doença bilateral localizada não exclui a cirurgia. Inicialmente, nas cavidades bilaterais é proposto a ressecção do local mais comprometido pela doença. Porém, com a persistência de escarro positivo as lesões contralaterais devem ser removidas. Consideram que a retirada de parte do reservatório bacilar, principalmente nas cavernas, o estado imunológico dos pacientes melhora e aumenta a possibilidade de resolução dos infiltrados no pulmão oposto. A falha na conversão foi atribuída às lesões cavitárias remanescentes. Na verdade, a condição segura é a retirada de todas as lesões cavitárias. Na evolução interferem: desnutrição, lesão cavitária remanescente e intervalo longo entre o início do tratamento e a cirurgia^{11,13,15,18,22,23,25,28,33}.

Em uma série, 121 doentes foram submetidos a cirurgia, com infecção crônica, grande número de bacilos resistentes, submetidos a vários esquemas de tratamento, com alta resistência e desnutridos. Apresentavam

doença cavitária 91,7% e doença bilateral 43,8%. Foram operados com o objetivo de remover as principais lesões. Negativaram o escarro 85,7% e com lesões bilaterais, 61,5%, com mortalidade de 5%. Os resultados obtidos mostram que a cirurgia adjuvante é um elemento essencial no tratamento multimodal da TB resistente³⁵.

A ressecção em pacientes com TB-XDR, apresenta os mesmos riscos da era pré-fármacos, com relatos de sucesso em 40-60% dos casos. Operações em vários estágios e diversificadas oferecem chance de recuperação, enquanto que ressecções bilaterais significam esperança para aqueles sem opção. A pneumectomia de totalização é proposta quando ocorre extensão das lesões para o lobo remanescente. Os resultados cirúrgicos estão relacionados aos critérios de seleção e refletem as condições locais. Nas diversas séries, a realização de pneumectomia foi de 11-50%; lobectomia 30-54% e ressecção sublobar de 20-35%. A idade variou de 24-41 anos, 90% do sexo masculino. Os pacientes com tuberculose resistente são mais jovens, e a mortalidade operatória foi semelhante ao do câncer de pulmão, de 0-3,3%, embora, com morbidade de 16%. Resultados melhores estão relacionados ao rigor na seleção dos pacientes^{10,11,13,19,23,25,29,30}.

Os pacientes são operados com anestesia geral e tubos orotraqueais de duplo lúmen, com incisões preservadoras de músculos. A exclusão pulmonar facilita a exposição e protege o pulmão contralateral ou tubo de luz

única com bloqueio brônquico. A incisão axilar longitudinal preservadora de músculos (Figura 3); facilita o acesso ao ápice da cavidade pleural e causa menos dor ou então a toracotomia póstero-lateral^{4,6,8,11,12,13,15,17}.



Figura 3. Incisão axilar longitudinal preservadora de músculos.

As ressecções na TB são tecnicamente mais difíceis, existem aderências pleuropulmonares, cicatrizes e áreas de fibrose intensas e bem estabelecidas. Geralmente, é necessário o descolamento extrapleural para liberação do pulmão aderido à parede, mediastino, diafragma e o hilo. A via facilita o procedimento e evita a contaminação da cavidade pleural. Na região mediastinal anterior a dissecação costuma ser menos dificultosa. Uma segunda intercostotomia, no sétimo ou oitavo espaço intercostal, pode ser necessária para liberação de aderências diafragmáticas. Descolamentos intensos envolvem o risco de perfurações no pulmão, rompimento de lesões cavitárias firmemente aderidos a parede e sangramento excessivo. As fissuras pulmonares, geralmente, são incompletas, com a formação de aderências firmes. Pela extensão da doença, não é incomum a retirada do segmento apical dos lobos inferiores, associado as lobectomias superiores. O uso de grampeadores pode ser difícil, o processo inflamatório crônico torna o tecido pulmonar rígido e espesso. A circulação arterial brônquica está aumentada e hipertrofiada com linfonodos hilares aumentados, calcificados e aderentes aos vasos hilares. A expansão e ocupação do espaço pleural pelos

lobos remanescentes é dificultada^{4,6,8,11,12,13,15,17}.

As complicações pós-operatórias ocorrem em 1-16% dos casos: o mais comum é o escape de ar prolongado, empiema, disseminação contralateral da doença, sangramento, fístula broncopleural e insuficiência respiratória. A fístula brônquica, incide em 0-16% dos casos, a principal causa é a dissecação e o uso indiscriminado do bisturi elétrico ao redor do brônquio. Os linfonodos aparentemente comprometidos devem ser retirados, existe a possibilidade de atividade bacilar e reativação da doença. O fechamento do coto brônquico deve ser realizado em área livre de doença. A sutura brônquica mecânica reduz o tempo operatório, porém, a incidência de fístulas é semelhante a sutura manual, além do custo maior com os grampeadores. Embora não existam estudos definitivos, protegemos o coto brônquico com tecidos circunvizinhos, especialmente nos bacilíferos e nas pneumectomias. São utilizados os músculos da parede torácica; principalmente os intercostais, pleura, gordura pericárdica e/ou pericárdio. Em séries recentes, a incidência de fístulas broncopleurais varia de 0-6%. Toracoplastias de cobertura não são realizadas de rotina. Geralmente, o espaço pleural residual evolui de forma asséptica^{12,13,21,22,23,25,26}.

O tratamento operatório é individualizado e definido com a equipe multidisciplinar. Naqueles com função pulmonar limítrofe, utilizamos procedimentos alternativos, como toracoplastia, plumbagem e cavernostomia, embora, sem o mesmo sucesso da ressecção pulmonar (Figura 4). A retirada das costelas de forma harmônica visa comprimir a região do pulmão doente e restringe a ventilação nessas áreas, principalmente, nas lesões cavitárias. A incisão mais utilizada é a póstero-lateral e, as mioplastias associadas, diminuem a deformidade da parede torácica^{37,38,39}. Recentemente descrita, a toracoplastia apical mínima na tuberculose cavitária resistente, com mínima deformidade da parede torácica. Consiste em uma incisão paravertebral superior, combinada com a colocação de válvulas endobrônquicas que aumentam o colapso pulmonar⁴⁰.

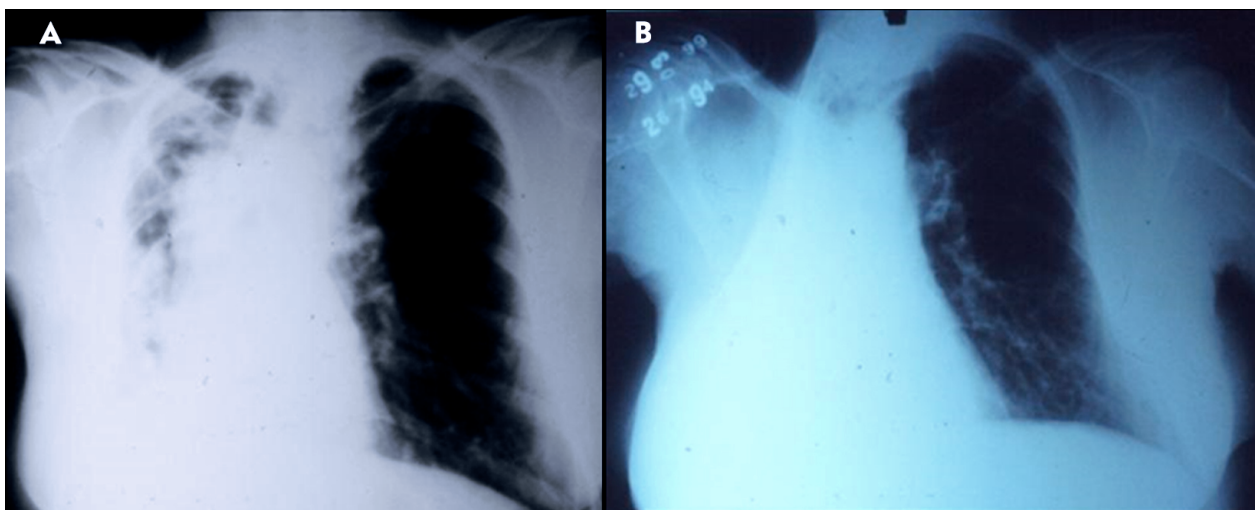


Figura 4. Mulher 65 anos, TB-MDR há oito anos, com risco elevado para pneumectomia direita. A) Pulmão destruído à direita e lesões estáveis no ápice à esquerda. B) Toracoplastia de oito arcos costais, em três tempos operatórios, culturas negativas há dois anos.

As indicações da toracoplastia são: cavidades empiemáticas; infecções pulmonares; pulmão com sequelas da tuberculose sintomático (hemoptise e infecções de repetição); espaço pleural residual, fístula broncopleural^{37,38,39}. O colapso extrapleural é realizado em uma única etapa, não causa movimento respiratório paradoxal e deformidade; preserva o gradil costal; causa menos dor e limitação ao movimento do braço. Em uma série de sete pacientes com micobactérias resistentes, a negatização do escarro ocorreu em seis. Atualmente, o colapso pulmonar pode ser realizado com bolsas de silicone, preferencialmente, expansores de pele^{41,42}. Na cavernostomia o acesso é direto a caverna tuberculosa. Necessita de cuidados locais com curativos diários, e as indicações são excepcionais^{43,44,45}.

O esquema terapêutico no pós-operatório para TB-MDR é individualizado, mantido por 18-24 meses após negatização das culturas. Lesões nodulares espalhadas e pequenas cavidades podem ter permanecido. Determina a duração do esquema: 1) época da negatização do escarro; 2) os testes de sensibilidade; 3) a doença recidivada; 4) cirurgia realizada com baciloscopia positiva ou negativa; 5) tipo de ressecção e se restou doença residual. Nova positividade do escarro; após imediata negatização no pós-operatório, geralmente, está relacionada a escarro positivo no pré-operatório, baixa sensibilidade aos fármacos, lesões cavitárias remanescentes e fístula broncopleural pós-operatória prolongada. Com a retirada total das lesões, o esquema é mantido por 18 meses. Com infiltrados pulmonares residuais, por 24 meses, a partir da negatização do escarro. É definido como critério de controle da doença os que evoluem com pelo menos cinco culturas negativas consecutivas nos últimos 12 meses do tratamento. A falta de ensaios clínicos randomizados não permitem recomendações definitivas, embasados em evidências sobre o papel da cirurgia no tratamento da TB multiresistente^{4,8,12,13,16,18,21,23,25,26,28,33,46}.

Tuberculose pulmonar sensível aos fármacos

Atualmente, a ressecção pulmonar é rara, indicada nas seguintes situações: a) intolerância extrema aos tuberculostáticos; b) tratamento inconclusivo após várias tentativas; c) hemoptises volumosas incontroláveis; d) lesões nódulos ou massas pulmonares, sem excluir malignidade^{5,6,8,18,21,25}.

Complicações da Tuberculose Pulmonar

As sequelas e complicações resultam da TB pulmonar primária e pós-primária em pacientes tratados ou não. A destruição pulmonar, quase sempre, está associada ao diagnóstico tardio e/ou falha no tratamento. Os lobos superiores e os segmentos apicais dos lobos inferiores, são os mais afetados. As principais complicações

são: bronquiectasias, cavernas, aspergiloma, estenoses brônquicas, fibrose, estrias, fibroatelectasias, áreas de enfisema, espessamento pleural, nódulos de diversos tamanhos; calcificados ou não, derrame pleural, empiema, litíase brônquica, fístula broncopleural e pneumotórax. Complicações gerais incluem: cor pulmonale, amiloidose secundária e insuficiência respiratória crônica. Os principais sinais e sintomas são: tosse, expectoração purulenta e hemoptise; que varia de escarro sanguíneo até hemoptise volumosa^{6,17,47,48,49}.

O quadro clínico-radiológico sugere lesões residuais. Nos sintomáticos, o principal diferencial é com a recidiva da TB. A análise das radiografias atuais, comparadas com as da época do término do tratamento podem ser esclarecedoras. As sequelas da TB são formadas por lesões cicatriciais, fibrosas e retráteis, associadas a graus variados de lesões escavadas com cavidades de paredes rígidas que drenam na árvore brônquica, destruição parenquimatosa e brônquica, com bronquiectasias, estenose cicatricial dos brônquios e fibrose. Cerca de 40% dos pacientes com TB têm resposta fibrótica acentuada, com atelectasia do lobo superior, retração do hilo, hiperinsuflação compensatória do lobo inferior e desvio do mediastino para o pulmão fibrótico. As lesões retráteis envolvem a pleura, com sínfises espessas e compactas aderidas firmemente a parede torácica^{4,6,17,27,48}.

A destruição total de um pulmão não é incomum nos estágios finais da tuberculose. Pode resultar da infecção primária progressiva ou de um processo prolongado de cavitação, disseminação para novas áreas, infecção secundária e subsequente fibrose. Cavidades residuais de paredes finas podem ser observadas em doença ativa e inativa, que pode desaparecer após tratamento. Com o brônquio de drenagem ocluído a cavidade sofre atelectasia e forma cicatriz fibrótica. Entretanto, as cavidades podem estar associadas a complicações como: hemoptise, infecção piogênica secundária e colonização por fungos. A rotura cavitária é causa de pneumotórax e empiema pleural. Bronquiectasias ocorrem em 30-60% dos pacientes com TB ativa e em 71-86% com doença inativa, são observadas nas tomografias de alta resolução. Bronquiectasias nos segmentos apicais e posteriores do lobo superior sugerem fortemente a origem tuberculosa^{4,6,47,48,50,51}.

O carcinoma pulmonar e a TB podem coexistir. O câncer, com maior incidência de adenocarcinoma, pode surgir em cicatrizes e ser confundido com recidiva da doença. A patogênese não é clara, provavelmente é por hiperplasia epitelial descontrolada, induzida pela fibrose. O câncer pode facilitar à reativação da tuberculose, seja pela erosão de foco encapsulado e/ou pela queda da imunidade do paciente^{4,5,6,47}.

A cirurgia é proposta para sequelas com bronquiectasias sintomáticas, lobos ou pulmões destruídos com infecções graves de repetição, hemoptise e coloni-

zação por fungo. Os pacientes são submetidos a preparo pré-operatório intensivo e os focos dentários devem ser tratados ou retirados^{4,47,48,51}.

No procedimento cirúrgico, as sínfises pleurais, adesão fibro-vascular densa ao redor do hilo dificultam a dissecação, deformam a arquitetura e a perda dos pontos anatômicos, com a presença de linfadenopatias esclerosadas, calcificados e aderidos aos vasos e brônquios. O controle prévio dos vasos junto ao pericárdio ou mesmo intrapericárdico, pode ser necessário. O saco pericárdico representa uma barreira ao processo inflamatório do hilo pulmonar. Após pneumectomia, o VEF1 pós-operatório baixo é fator agravante na sobrevida a curto e a longo prazo. As sequelas extensas da TB, frequentemente, ocorrem em indivíduos com estado geral comprometido; a maioria com cavidade infectada no parênquima aderido a parede torácica no ápice, a liberação do pulmão exigirá, obrigatoriamente,

o uso do plano extrapleural (Figura 5). O empiema no pré-operatório, significa risco alto de fistula brônquica pós-pneumectomia, em cerca de 45% dos casos. A fístula brônquica incide com mais frequência à direita, talvez, pela maior exposição do coto brônquico. À esquerda, é naturalmente coberto pelos tecidos mediastinais^{5,6,47,48,50,51}.

As cirurgias de colapso pulmonar, nas sequelas pulmonares da TB, são alternativas viáveis, principalmente, quando não for possível a ressecção pulmonar (Figura 6).

As complicações pós-operatórias são: empiema e fistula broncopleural. São fatores de risco: empiema pré-operatório, aspergiloma, perda excessiva de sangue, operação à direita, contaminação com secreções no intraoperatório e nova toracotomia. A mortalidade operatória das sequelas de TB é de 1-15% e de empiema 6-15%. Os óbitos, estão relacionados a seleção criteriosa e ao preparo dos doentes^{17,47,49,50,51}.

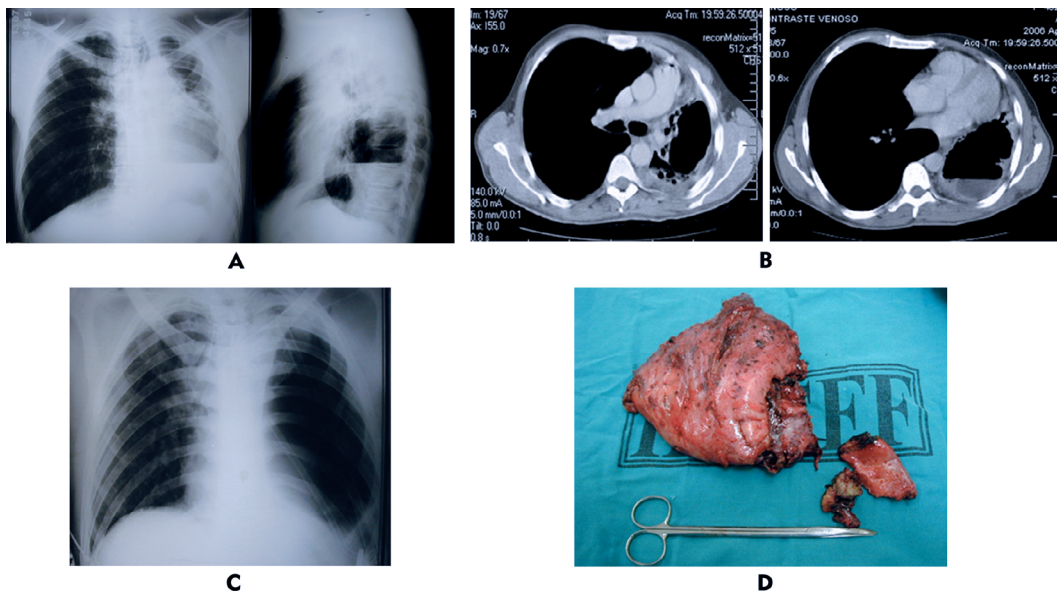


Figura 5. Homem, 43 anos, sequela de tuberculose, com broncorréia, infecções e hemoptises de repetição . A) PA e perfil, pulmão destruído à esquerda com nível hidraéreo. B) Cortes tomográficos com grande lesão cavitária. C) Radiografia do primeiro dia de pós-operatório de pneumectomia esquerda. D) Pulmão esquerdo. Incisão axilar, descolamento extrapleural difícil com rompimento do pulmão no ápice. Presença de bola fúngica.

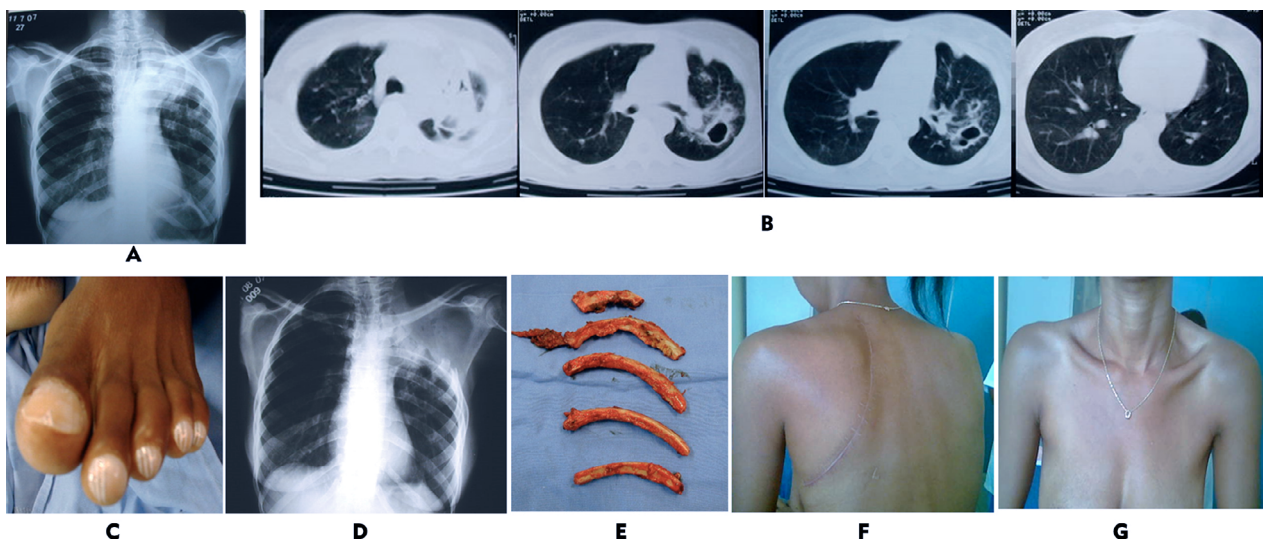


Figura 6. Mulher, 34 anos, tratamento para tuberculose há 12 anos. Refere cansaço aos pequenos esforços, hemoptises volumosas e infecções repetidas, com VEF1 de 840 ml. A e B) Radiografia de tórax e TC com lesões compatíveis de sequela de tuberculose no lobo superior esquerdo e segmento apical do lobo inferior esquerdo, com preservação do parênquima restante. C) Baqueteamento digital. D) Radiografia pós toracoplastia. E) Retirada de cinco arcos costais. F) Incisão póstero-lateral. G) Pequena deformidade anterior no hemitórax esquerdo. Paciente após três anos de acompanhamento, assintomática.

Bola Fúngica

Bola fúngica pulmonar intracavitária é a colonização localizada de um espaço aéreo pré-formado ou natural. O fator predisponente à colonização é a caverna tuberculosa saneada, em 15-20% dos casos. Com menos frequência, acomete cavidades pulmonares após infecção necrosante, bronquiectasias, cistos brônquicos, bolhas de enfisema, sarcoidose, radioterapia e câncer pulmonar cavitado. Em mais de 90% dos casos o agente etiológico é o *Aspergillus fumigatus*. Apesar da baixa virulência os esporos fúngicos podem formar aspergiloma, principalmente nos hospedeiros imunocompetentes. O aspergiloma pulmonar é classificado como: 1) Simples - caverna isolada, paredes finas, circundada por parênquima pulmonar normal; 2) Complexo – o mais comum, cavernas com paredes espessas circundadas por tecido fibrótico, estruturas hilares rígidas, aderências vasculares e obliteração da cavidade pleural^{52,53,54,55}.

O exsudato fibrinopurulento granulomatoso que reveste internamente a parede da caverna tuberculosa desaparece, sendo substituído pelo epitélio. Existe temperatura adequada, umidade, aerobiose e ausência de luz, o que facilita a colonização e a proliferação dos conídios. Alterações estruturais locais dificultam a fagocitose dos propágulos fúngicos pelos macrófagos e favorecem a nidificação. As hifas são difíceis de serem eliminadas pelos leucócitos e a falta de macrófagos na parede da cavidade é essencial para a nidificação. O muco produzido sobre o epitélio brônquico, composto de substâncias glicosadas e nitrogenadas, é o meio de cultivo das colônias. O tamanho do aspergiloma pulmonar é variável, friável, irregular, com hifas aspergiliares, restos de células, sangue e tecido de granulação. Os fungos proliferam e aderem a parede da cavidade, e o próprio peso causa o desprendimento. O *Aspergillus fumigatus* é identificado em 98% dos casos. É rara a associação de micobactérias e *Aspergillus fumigatus*; estes liberam fumigotoxina, fumigalina e gliotoxina, metabólitos que inibem o crescimento do *M. tuberculosis*^{53,54,56}.

No aspergiloma pulmonar, a manifestação mais comum é a hemoptise, em 50-83% dos casos. Estão presentes: tosse crônica, expectoração, dispneia, astenia, perda de peso e baqueteamento digital. Na forma simples, alguns evoluem sem sintomas. A prevalência de pacientes assintomáticos é de 18-22%. A inflamação, induz hipertrofia dos vasos, hipervascularização parietal, intercostal e transpleural. As causas de hemoptise são: a) O atrito e a erosão causado pela bola fúngica no epitélio vascularizado que reveste internamente a cavidade tuberculosa; b) A liberação pelo fungo de toxinas e/ou enzimas fibrinolíticas; c) Reações do tipo antígeno-anticorpo desencadeadas na parede da cavidade. As hipóteses explicam as falhas com a embolização das artérias brônquicas^{52,53,54,56,57,58}.

A localização preferencial da bola fúngica é nos segmentos posteriores e apicais dos lobos superiores. A radio-

grafia de tórax e a tomografia computadorizada mostram o sinal em “crescente”, embora menos frequente, também, observado na aspergilose invasiva, carcinoma brônquico, hematoma, abscesso crônico, coágulo intracavitário e hemangioma pulmonar. A ausência do sinal característico não afasta a suspeita de bola fúngica^{54,56,58,59,60}.

Com hemoptise volumosa, o tratamento clínico evolui com mortalidade acima de 50%. O tratamento definitivo da bola fúngica pulmonar é cirúrgico (Figura 7). Pneumectomia é frequente nos casos de bola fúngica complexa, com as dificuldades técnicas inerentes a fibrose instituída. Na forma simples é possível a lobectomia, segmentectomia ou ressecção em cunha. A lise espontânea da bola fúngica, ocorre em 5-7% dos casos. A mortalidade operatória, na ressecção pulmonar é de 0-44% e a morbidade 15-78%. Resultados melhores dependem de critérios rigorosos na seleção dos pacientes. As complicações operatórias mais comuns são: escape de ar prolongado, espaço pleural residual, hemorragia, fístula broncopleural e empiema^{54,59,60,61,62,63,64}.

Com quadro clínico comprometido e doença pulmonar extensa, nem sempre a ressecção é viável. Como alternativa usamos procedimentos que não implicam em perda de parênquima funcionante: cavernostomia, cavernoscopia, mioplastias e toracoplastia. A cavernostomia causa menor morbidade, mortalidade e déficit funcional. A bola fúngica é quase sempre acessada por incisão axilar, costectomia segmentar de uma ou duas costelas, pneumotomia e retirada do fungo. A incisão é mantida aberta e o fechamento espontâneo, ocorre em 30-40 dias (Figura 8). Pode ser associado a mioplastia e/ou toracoplastia. A cavernoscopia é realizada nas bolas fúngicas distantes da parede torácica. A recidiva da bola fúngica é rara^{56,57,61,62,63,64}.

Os relatos de instilação intracavitária de antifúngicos no tratamento da bola fúngica, mostram resultados semelhantes ao da lise espontânea^{56,62,63,64,65}. Radioterapia, foi descrita em 21 pacientes sem condições clínicas de serem submetidos a cirurgia⁶⁶.

Hemoptise

Hemoptise é todo e qualquer sangramento originado abaixo das cordas vocais. É um sinal comum e inespecífico, relacionado a doenças respiratórias, cardiovasculares e hematológicas. A hemoptise maciça (HM) é definida como o volume de sangue expectorado acima de 100-600ml em 24 horas. Vários fatores devem ser considerados: a) o fluxo de sangramento é importante. Quem sangra 600ml em 4 h têm maior risco de morte por asfixia de quem expectora o mesmo volume em 24h; b) nem sempre o volume expectorado é o verdadeiro, pode estar retido em lesões cavitárias ou ser deglutido; c) hemoptises pequenas e repetidas, podem comprometer a capacidade funcional respiratória; d) mecanismo de tosse ineficaz, facilita a morte por asfixia; e) com doença pulmonar

extensa, pequenas hemoptises podem obstruir a árvore traqueobrônquica; o espaço morto de um adulto é cerca de 150 cm³; f) doenças graves associadas; f) etiologia

da hemoptise. A definição mais adequada e abrangente seria: "hemoptise que ameaça a vida"^{67,68,69,70}.

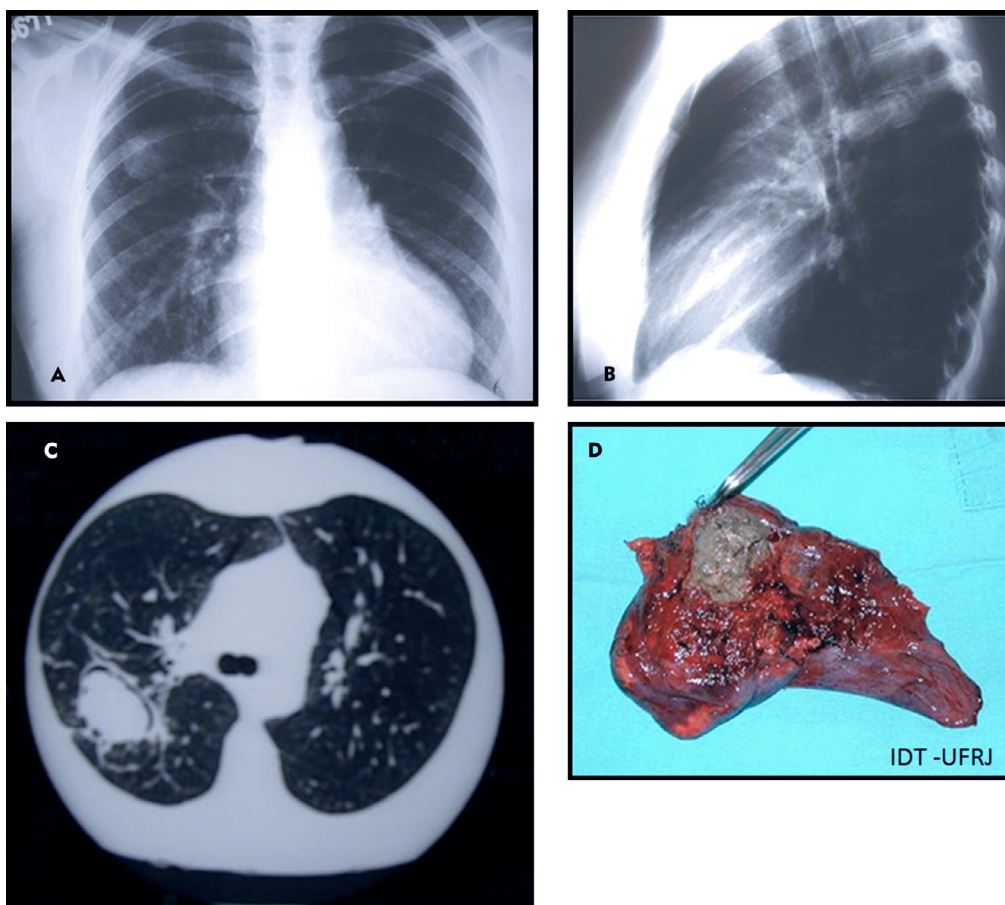


Figura 7. Mulher 28 anos, tratamento de tuberculose há cinco anos, com hemoptises volumosas repetidas. Submetida a lobectomia superior direita. A e B) Radiografias em PA e Perfil mostram imagem nodular no segmento posterior do lobo superior direito. C) TC mostra imagem com halo em crescente, compatível com bola fúngica simples. D) Peça operatória (lobo superior direito) com aspecto característico de bola fúngica (caverna foi aberta).

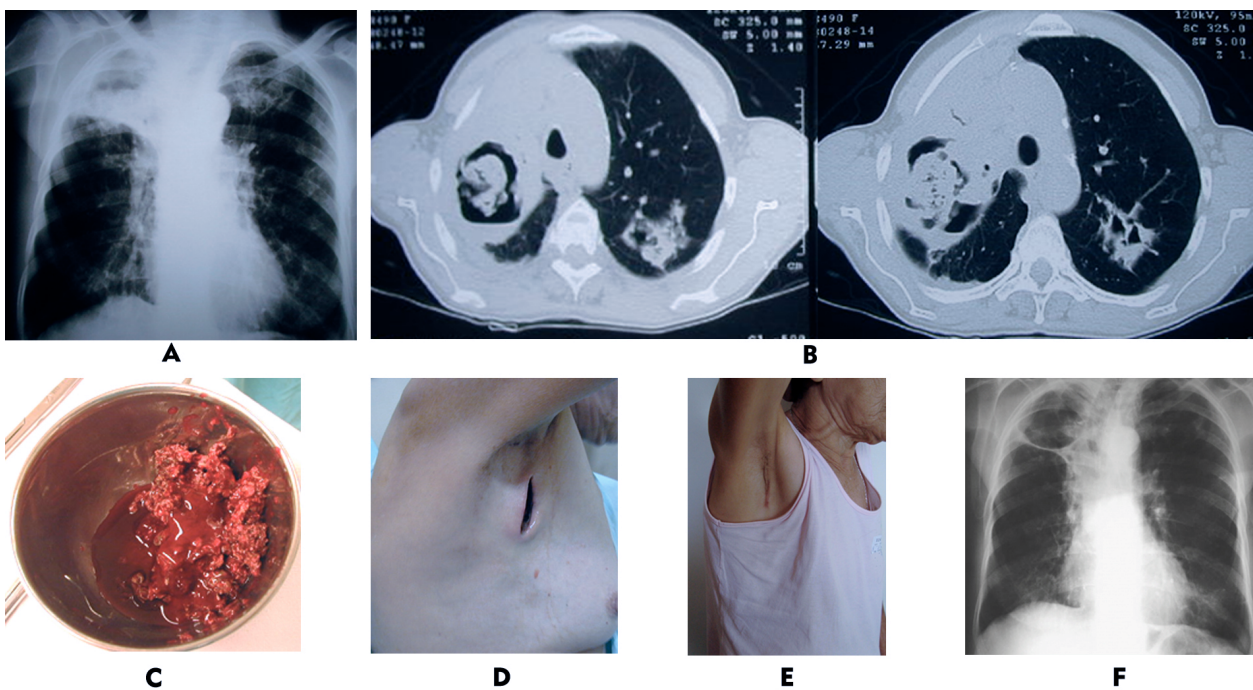


Figura 8. Mulher, 68 anos, seqüela de tuberculose com hemoptise maciça. A) Radiografia com nível hidroaéreo no terço superior do pulmão direito. B) TC mostra caverna com nível e imagem provável de bola fúngica. C) Cavernostomia com a retirada de sangue e conteúdo compatível com bola fúngica. D) Cavernostomia, no primeiro dia de pós-operatório. E) Após 35 dias, fechamento espontâneo da cavernostomia. F) Radiografia após duas semanas de pós-operatório mostra caverna desabitada. Paciente evoluiu com parada do sangramento.

Entre nós, a principal causa de hemoptise volumosa é a TB e suas sequelas. Na TB pulmonar ativa ocorre em cerca de 30% dos casos, 5% de forma volumosa. Em ambulatório, a hemoptise corresponde a 6,8% dos atendimentos, 11% nas enfermarias de pneumologia e 38% na cirurgia torácica. A bronquite crônica é a causa mais frequente de escarros sanguíneos. No câncer de pulmão a hemoptise volumosa é rara, 10% dos pacientes evoluem com hemoptóicos^{67,69,70}.

Etiopatogenia

O aporte de sangue aos pulmões é feito pelas artérias pulmonares e pelas artérias brônquicas; são parte da circulação sistêmica, responsáveis pela irrigação brônquica e pleura visceral. As artérias brônquicas são ramos diretos da aorta, entre a terceira e a oitava vértebra torácica, acompanham os brônquios em todas as suas subdivisões. A variante anatômica mais frequente é uma artéria brônquica para o pulmão direito e duas para o esquerdo, em 40,6% dos casos. Irrigam o mediastino e realizam anastomoses entre si, com as artérias torácica interna, subclávia, intercostais superiores e pericardiofrênicas. O diâmetro das artérias brônquicas normais tem cerca de 1,5mm. Geralmente, são duas artérias para cada segmentação brônquica, formando redes ao redor e anastomoses entre si. Nos bronquíolos de 2-3mm de diâmetro, estabelecem anastomoses com os capilares da artéria pulmonar, formando comunicações entre o sistema arterial sistêmico e o arterial pulmonar^{67,69,70,71,72,73}.

Na doença inflamatória, ocorre no sistema arterial brônquico anárquica proliferação, dilatação e hipertrofia dos vasos, abertura das anastomoses preexistentes e/ou formação de novas comunicações arteriais a nível capilar entre as artérias brônquicas e pulmonares. As alterações tentam manter o aporte de sangue na região comprometida e afetam todo o pulmão. As comunicações e as neovascularizações, entre o sistema arterial não-brônquico e o arterial pulmonar, com exceção dos vasos que penetram pelo ligamento triangular, ocorrem nas doenças pleuropulmonares que formam sínfises pleurais^{67,70,72,73,74}.

A redução da perfusão arterial pulmonar é causada por doenças como a TB, bronquiectasias, abscesso, doenças fúngicas e câncer. Outras causas: compressão na artéria pulmonar, trombose pulmonar e ligadura cirúrgica da artéria pulmonar. Cerca de 80% das hemoptises volumosas tem origem nas artérias brônquicas e nas artérias pulmonares e no sistema arterial não-brônquico 7%, respectivamente^{67,70,72,73,75}.

Aneurisma de Rasmussen, foi descrito em 1868, encontrado nas cavidades tuberculosas como pequeno e pediculado aneurisma com o formato de pêra. São pseudoaneurismas, que correspondem a dilatações de ramos da artéria pulmonar ou de artérias brônquicas dilatadas que atravessam a parede das cavidades após tangenciá-

-las. Podem ser múltiplos e o tamanho varia entre 5 mm e 7cm. As causas de hemoptise são: fragilidade dos vasos; erosão; aumento do fluxo sanguíneo e do calibre dos vasos; proliferação da vascularização brônquica. As alterações estabelecem ampla comunicação na rede capilar pulmonar, entre um sistema de alta pressão (arterial sistêmica) com o de baixa pressão (arterial pulmonar), com risco de rompimento dos vasos^{67,69,70,72,73,76}.

Quadro Clínico

Importante determinar se a hemoptise ameaça à vida ou não. A primeira condição exige atitude imediata, enquanto a segunda, investigação de rotina. A hemoptise recidiva frequentemente, principalmente, a volumosa. A expectoração é sempre precedida de tosse, com sangue vermelho vivo, rutilante, espumoso com bolhas de ar, puro ou misturado com muco ou pus. Geralmente, não causa alterações hemodinâmicas. Alguns pacientes indicam o pulmão sangrante, referem "borbulhamento", calor retroesternal, chiado, "fervura" e "coceira" no lado afetado. É necessário diferenciar da epistaxe, sangramento oral ou hematêmese. São avaliados o volume e a duração da hemoptise, uso de anticoagulantes, distúrbios da crase sanguínea, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardíacas e outras. Pacientes com sequelas de TB pulmonar com episódios de hemoptises de 600ml ou mais em 24h, em um ano morreram 80% com novo episódio de sangramento^{67,68,72}.

Métodos Diagnósticos

Avaliação radiológica e os dados clínicos, sugerem a causa e o sítio da hemoptise. Embora não definitiva, a ausculta pulmonar é importante. Nas cavernas, o sangue pode formar nível ou estar totalmente preenchida com coágulos. A tomografia computadorizada, evidencia o grau de inundação alveolar e quantifica a extensão da doença pulmonar^{67,71,75,76}.

No sangramento ativo, a broncoscopia define o sítio da hemoptise, e na doença bilateral é fundamental. Com o broncofibroscópio, o exame é mais detalhado. Nas hemoptises volumosas a escolha é o broncoscópio rígido, pode ocorrer a formação de coágulos com verdadeiros moldes na árvore traqueobrônquica. Os coágulos aderem firmemente à mucosa brônquica, alguns com aspecto de tumor^{67,69,70,73}.

Métodos de Controle

Fazem o controle temporário da hemoptise, principalmente, as volumosas, usados isolados ou associados. Permitem realizar o tratamento clínico com segurança e as cirurgias eletivamente. A embolização das artérias brônquicas controla a hemoptise em cerca de 80% dos casos. Está indicada, também, nos pacientes fora de possibilidade de tratamento definitivo; clínico ou cirúrgico. A recorrência da hemoptise a curto e a longo prazo, ocorre em 20-46% dos ca-

sos. A principal complicação é a isquemia da medula espinhal^{67,69,75,76,77}.

Outro método utilizado no controle da hemoptise é com o broncoscópio rígido e soro fisiológico gelado a 4°C, que pode ser repetido a cada novo episódio. A parada do sangramento, provavelmente, ocorre pela vasoconstricção e espasmo provocados pelo soro gelado nos vasos da circulação sistêmica do pulmão^{67,69}.

Os tubos orotraqueais de dupla luz permitem ventilar os pulmões separadamente e impedem a inundação do pulmão oposto. Porém, em vigência de sangramento, podem sofrer deslocamentos e entopem com facilidade. A intubação seletiva do pulmão não sangrante, pode ser realizada com tubos traqueais de luz única. É possível o tamponamento brônquico com cateter de Fogarty. Não se deve manter o balonete inflado acima de 24h, pois há risco de isquemia da parede brônquica. Como medida extrema, o tamponamento com gaze é possível, embora desloque com facilidade. A pressão expiratória final (PEEP), favorece a parada do sangramento na hemorragia alveolar difusa, diminui o afluxo de sangue no tórax e pulmão. Pneumoperitônio e pneumotórax, associados ou não, causam colapso pulmonar e reduzem o aporte de sangue ao pulmão e facilitam a hemostasia. Porém, quase sempre existem sínfises pleurais nas doenças inflamatórias que impedem o colapso^{67,69,70,71}.

A eficácia da epinefrina tópica na hemoptise volumosa é incerta. Nas pequenas hemoptises, o uso de soluções de trombina, fibrinogênio e precursores da trombina, na luz do brônquio, induzem a coagulação e tamponamento temporário. Carecem de melhor avaliação os estrogênios conjugados naturais e outras substâncias administradas por via venosa. A vasopressina venosa na dose de 0,2 a 0,4 unidades/min, causa vasoconstricção imediata e temporária na circulação brônquica. Porém, causa efeitos colaterais e deve ser usada com cuidado naqueles com doença coronariana e hipertensos^{70,72,74}.

Tratamento

Na hemoptise com volume pequeno, as medidas iniciais são: repouso, supressão da tosse com codeína ou morfina e sedação leve. Nas infecções pulmonares o processo é interrompido com antibióticos, antifúngicos, TB é tratada, carcinoma brônquico ressecado, anticoagulante suspenso e insuficiência cardíaca controlada. A sequência é o controle da hemoptise, diagnóstico e tratamento; clínico ou cirúrgico. As medidas são semelhantes para qualquer volume de hemoptise, as volumosas evoluem com morbimortalidade alta e, a inundação alveolar, piora o prognóstico. Os que sangraram 600ml ou mais em 24h, submetidos ao tratamento clínico isolado, 85% morreram, com cirurgia imediata 80% sobreviveram. Na hemoptise que ameaça a vida o paciente é posicionado no leito em decúbito lateral sobre o lado do sangramento, com ca-

beceira baixa e os pés elevados. Sedação leve, diminui o reflexo da tosse com codeína, com infecção presente, associar antibióticos. Na suspeita clínico-radiológica de TB em atividade iniciar logo o tratamento enquanto aguarda confirmação bacteriológica. A condição ideal é transformar a cirurgia de emergência em eletiva, com a hemoptise controlada e preparo adequado^{68,69,70,72,74,75,77}.

Sem os métodos de controle da hemoptise volumosa, com o tratamento clínico, a morte ocorre em 50-80% dos casos e de 10-30% com cirurgia (Figura 9 e 10). Nas grandes inundações alveolares, a traqueostomia pode ser necessária. Facilita a ventilação pulmonar, aspiração de sangue e de secreções. Nos doentes com função pulmonar limítrofe a indicação cirúrgica é reforçada, pois o risco de morte por asfixia aumenta^{70,72,73,74,75,77}.

Tuberculose Endobrônquica

Ocorre em 10-40% dos doentes com TB pulmonar, principalmente, em mulheres jovens na segunda e terceira década. A incidência real de TB endobrônquica é subestimada, pois nem todos são submetidos a broncoscopia. Cerca de 68% dos pacientes com TB pulmonar desenvolvem algum grau de estenose. O diagnóstico frequentemente é retardado e os sinais e sintomas são atribuídos a asma brônquica ou ao carcinoma brônquico^{78,79,80}.

A evolução depende da interação entre a ação das micobactérias, fármacos e imunidade do hospedeiro. As manifestações são agudas, insidiosas ou retardadas, associadas a tosse, expectoração, hemoptise, dispnéia e sibilos unilaterais; presente na TB endobrônquica em 15-20% dos casos. A implantação do *M. tuberculosis*, na mucosa e/ou submucosa brônquica é direta. Ao penetrar, atinge a parede traqueobrônquica, a muscular e a cartilagem. A lesão inicial é a infiltração linfocitária da submucosa com eritema e edema de mucosa. Na evolução temos necrose caseosa e granuloma tuberculoso na superfície da mucosa. O aspecto necrótico, inflamatório, hiperemia, edema e mucosa friável, se confunde com o carcinoma brônquico^{78,79,80,81,82,83}.

A eliminação de bacilos é dificultada pelo acúmulo de muco, associado ao tecido de granulação endobrônquico; presença de pólipos ou úlcera edematosa, com oclusão parcial ou total do brônquio de drenagem. A disseminação ocorre pelos brônquios que drenam o foco pulmonar, na região em frente ao brônquio de drenagem. É mais frequente em crianças, com erosão de linfonodos mediastinais ou peribrônquicos na parede que infiltram os brônquios. Incomum é a disseminação pela via sanguínea e linfática ao redor dos brônquios. A incidência maior em mulheres é relacionada aos costumes socioculturais, expectoram menos, o que facilita a contaminação pela retenção de secreções ricas em bacilos. Os brônquios em mulheres são mais estreitos, portanto, mais suscetíveis a tuberculose endobrônquica. O brônquio principal esquerdo é restringido pelo arco aórtico e linfonodos mediastinais, o que favorece a infecção e a maior incidência^{78,80,81,83}.

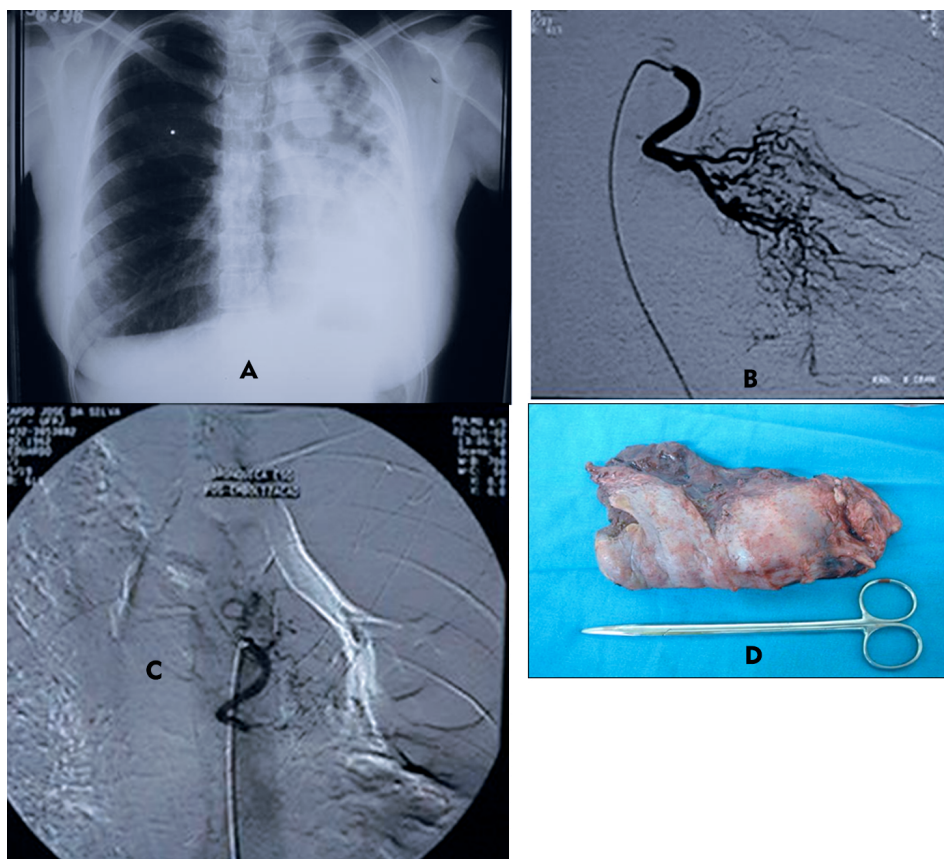


Figura 9. Mulher, 35 anos, passado de tuberculose, refere hemoptises de repetição. A) Pulmão destruído à esquerda. B) Arteriografia brônquica com vascularização aumentada e hipertrofiada. C) Pós-embolização. D) Realizada pleuropneumectomia esquerda – peça operatória.

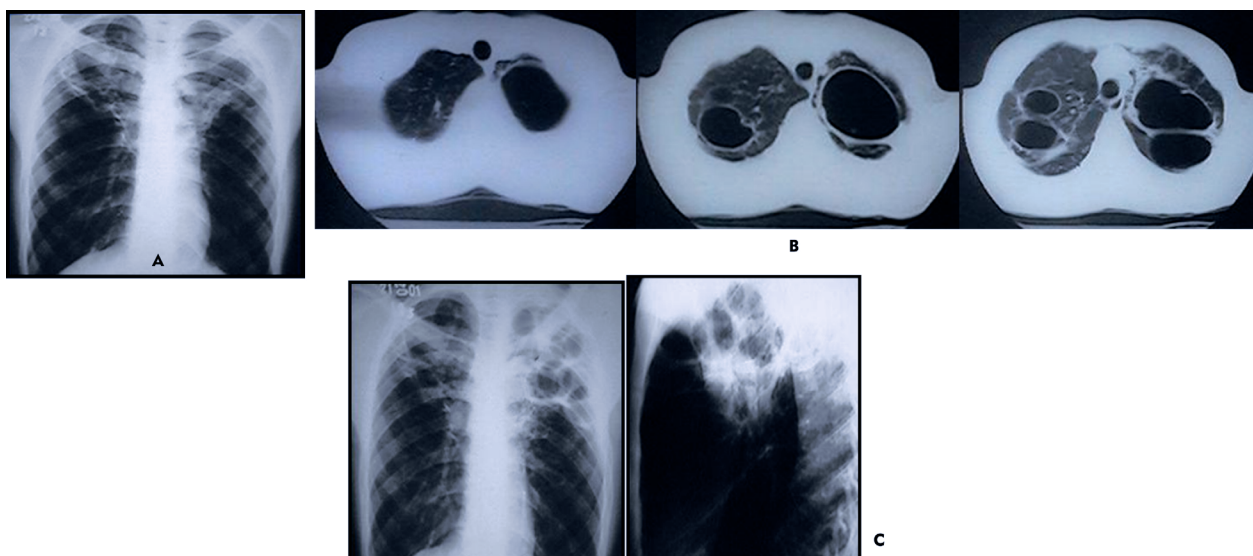


Figura 10. Homem, 23 anos, com sequelas de tuberculose bilaterais. Hemoptise volumosa, 600ml em 24h, proveniente do lobo superior esquerdo. Controle do sangramento com soro gelado. Sem função para ressecção pulmonar. A) Lesões cavitárias bilaterais nos terços superiores de ambos os pulmões. B) TC mostra grandes lesões cavitárias em ambos os pulmões. Paciente foi submetido a plumbagem extraperiosteal à esquerda. C) Radiografias em PA e Perfil de plumbagem. Paciente evoluiu bem.

Diagnóstico e tratamento precoce previnem as complicações e a estenose brônquica. Na fase inicial a radiografia de tórax é normal em 10-20% dos casos. Com a progressão, ocorre pneumonia obstrutiva, atelectasia e desvio do mediastino para o lado afetado. A tomografia tridimensional mostra a extensão do envolvimento brônquico e do parênquima pulmonar viável. A angiografia pulmonar pré-operatória é útil, na avaliação do parênquima. A espirometria, mostra limitação de fluxos inspiratórios e expiratórios^{78,80,83,84,85}.

A broncoscopia identifica as alterações brônquicas, coleta material, realiza biópsias, afasta malignidade e outras inflamações. É realizada nos que evoluem com redução volumétrica do pulmão; na suspeita de obstrução proximal das vias aéreas; tosse crônica inexplicável; hemoptise ou sibilo unilateral localizado. As alterações mais frequentes são: hipertrofia da mucosa e estreitamento da luz brônquica, congestão e edema de mucosa, erosão, ulceração e tecido de granulação gelatinoso branco que bloqueia a luz brônquica. A fibrose e estenose são

determinadas, principalmente, pela extensão da doença, intimamente relacionado com a formação de tecido de granulação. São sugeridos sete subtipos de classificação para a TB endobrônquica: caseosa ativa, edematosa com hiperemia, fibroestenótica, tumoral, granular, ulcerativa e bronquite inespecífica. Podem coexistir dois ou mais subtipos, porém, a classificação é feita de acordo com o tipo predominante. A estenose traqueobrônquica ocorre, em cerca de 68% dos casos, dois a seis meses após a contaminação local. A extensão da lesão, quando ulcerada profunda larga e hiperplástica, provavelmente, resultará em estenose brônquica severa. Com a endoscopia, avaliamos o comportamento local e o tratamento nos três primeiros meses. No subtipo tumoral, a estenose pode ocorrer numa fase tardia, após o término do tratamento^{78,81,82,84}.

O tratamento da TB endobrônquica depende da fase em que o diagnóstico é estabelecido. Na fase ativa, o objetivo é o diagnóstico precoce, prevenir as complicações e a estenose traqueobrônquica. O tratamento é semelhante ao da TB pulmonar. No início da doença, o mecanismo predominante é a hipersensibilidade, os corticosteroides talvez exerçam algum efeito, assim como nas crianças com compressão brônquica linfonodal. Porém, não previne a esteno-

se brônquica, sendo ineficaz na fibrose estabelecida^{78,80,82,84}.

O tratamento cirúrgico visa preservar o parênquima pulmonar. A broncoplastia e/ou a traqueoplastia, estão indicadas na estenose brônquica progressiva. É necessário avaliar a árvore brônquica e o parênquima pulmonar a montante da estenose. A avaliação é difícil quando com estenose total e sem a mínima passagem de ar, que faz o contraste, para o estudo com tomografia computadorizada. Com doença ativa, o tratamento operatório não é recomendado. A escolha do procedimento está relacionada a localização, extensão, grau da estenose e a condição do pulmão remanescente (Figura 11). Nas cirurgias são usados tubo de duplo lúmen; dissecação ao redor do brônquio normal deve ser a estritamente necessária; margens brônquicas livres de doença, com pelo menos 0,5 cm; anastomose realizada em área não comprometida; à esquerda, o nervo laringeo recorrente deve ser preservado; na abertura do brônquio, é normal encontrar secreção distalmente a estenose; a sutura do brônquio à direita é mais fácil, à esquerda é dificultada pelo arco aórtico^{81,83,84,85,86}.

A broncoscopia intervencionista é usada em alguns casos específicos: remoção mecânica, dilatação, stent, laser, argônio, cauterização e crioterapia^{78,81,83,84,85,86}.

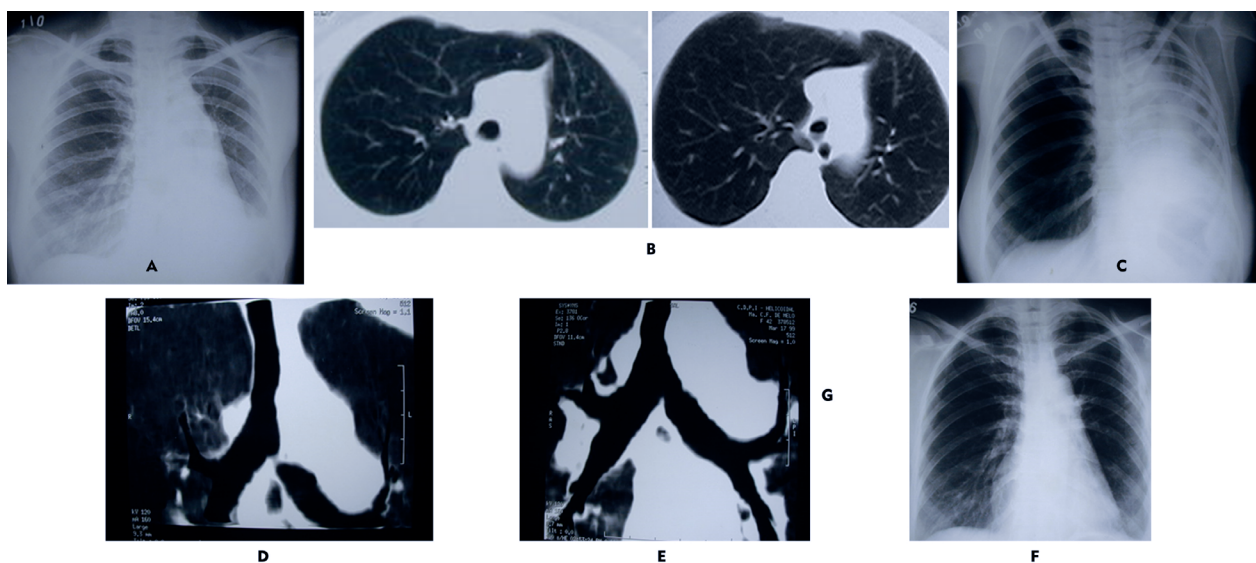


Figura 11. Mulher, 44 anos, durante tratamento para tuberculose evoluiu com sibilos unilateral, sendo tratada para asma. A) Redução volumétrica do pulmão esquerdo. B) Tomografia evidencia parênquima pulmonar viável. C) Na evolução, atelectasia total do pulmão esquerdo. D) TC com reconstrução em 3D mostra estenose quase total do brônquio principal esquerdo. E) Resultado após a ressecção da área estenosada e anastomose do brônquio na carina principal. F) Boa expansão do pulmão esquerdo.

Linfoadenopatia Tuberculosa

É a primeira localização da TB extrapulmonar, é assintomática em mais de 50% dos casos. A tosse curta com febre, astenia e sudorese noturna. Geralmente, os linfonodos são bilaterais e assimétricos, paratraqueais e/ou hilares à direita. São volumosos em pacientes com AIDS, associados a outras lesões pulmonares ou extrapulmonares da TB^{4,6,87,88}.

Linfonodos do complexo primário da TB regredem espontaneamente ou com o tratamento. Em crianças, podem causar compressão aguda ou crônica da árvore traqueobrônquica e sintomas de obstrução. Em crianças, as

paredes são pouco rígidas e a pequena luz brônquica facilita o colapso. Pode ocorrer: a) atelectasia pela compressão dos brônquios; especificamente a síndrome do lobo médio; b) fistulas, causadas pela ulceração e perfuração brônquica, com o material caseoso penetrando na árvore brônquica. Estão associados a infiltrados pulmonares e a positividade do escarro; c) formação de bronquiólitos, que podem erodir e migrar para a luz do brônquio^{87,88,89}.

Bronquiólitos são linfonodos peribrônquicos calcificados, subsequente a inflamação, frequentemente, associados a histoplasmose ou TB. Podem evoluir com tosse, infecção pulmonar, bronquiectasias, estenose brônquica,

hemoptise, dor torácica e raramente com hemoptise maciça e fístula bronco-esofágica^{88,89,90,91}.

Na linfadenomegalia TB, o diagnóstico diferencial é feito com a sarcoidose, linfoma e câncer de pulmão. A mediastinoscopia é o padrão ouro, com acesso aos linfonodos e a realização de biopsias. A ultrassonografia endoscópica (EBUS) é menos invasiva, com sensibilidade de 85% e especificidade de 100%. A toracoscopia permite o acesso aos linfonodos subcarinais e hilares, inacessíveis ao mediastinoscópico^{87,88,89,90,91}.

Tratamento operatório é raro, reservado as falhas do tratamento clínico, ao risco de fistulização ou a progressão das linfadenopatias. Na fase inicial, os linfonodos aumentados em crianças são os principais achados. A descompressão cirúrgica da via aérea, objetiva aliviar os sintomas respiratórios, evitar infecções pulmonares e as sequelas. Costuma ser resolutiva com a excisão parcial e/ou a curetagem dos linfonodos comprometidos. Com risco de lesões vasculares, deve ser evitada a dissecação e a excisão total dos linfonodos. A linfadenomegalia mediastinal da TB pode complicar com mediastinite fibrosante, manifestando-se após vários anos com a síndrome da veia cava superior^{87,88,89,90,91}.

Sequelas Pleurais Da Tuberculose

O derrame pleural tuberculoso responde bem ao tratamento. Eventualmente, evolui com depósito de fibrina e a formação de pseudomembrana inelástica que envolve e encarcera o pulmão. O espessamento pleural pode ser mínimo com a obliteração do seio costofrênico, ou severo; com formação de tecido fibroso e calcificado. O fibrotórax, causa perda de volume pulmonar ipsilateral e déficit na ventilação. Sugere TB prévia; doença parenquimatosa subjacente, calcificação extensa e envolvimento unilateral. O aspecto radiológico isolado, nem sempre significa restrição clínica e funcional importante^{4,6}.

A retirada da neomembrana é avaliada quando existe déficit funcional importante e diminuição da capacidade laborativa. É realizada com a perspectiva de ganho funcional após a liberação do pulmão subjacente. Lesões broncopulmonares importantes inviabilizam a descorticação e a tornam inútil. Os exames pré-operatórios são: tomografia computadorizada, prova de função pulmonar, broncoscopia, cintilografia e arteriografia pulmonar. A descorticação pulmonar libera o pulmão encarcerado e restrito, assim como a cavidade pleural, restaura a mobilidade da parede torácica e do diafragma^{4,6,11,92}.

A descorticação é realizada com a infecção controlada, lesões estabilizadas e a pseudomembrana bem constituída. Nesta fase, já existem planos de clivagem bem estabelecidos com o pulmão, o que facilita a liberação sem causar lesões parenquimatosas. A descorticação com o pulmão doente e friável, causa sangramento e fistulas, que conduzem a ressecção pulmonar desnecessária^{4,6,11,17,92}.

Empiema pleural tuberculoso (empiema pleural misto)

Geralmente, o empiema pleural tuberculoso ocorre com o rompimento da lesão pulmonar periférica; cavitária ou caseosa, que contamina o espaço pleural. A infecção está associada a microrganismos piogênicos, configurando o empiema misto. Com frequência, coexistem lesões extensas fibrocavitárias com fístulas pleuropulmonares, o que dificulta o tratamento. A flora é mista: *M. tuberculosis*, bactérias anaeróbias, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e bactérias gram-negativas^{11,17,93,94}.

O empiema tuberculoso pode perfurar a pleura parietal, estender-se pelos planos fasciais e acumular na parede torácica, constituindo o "empiema de necessidade". O empiema pleural tuberculoso pode ser livre ou loculado; o estudo com tomografia computadorizada e/ou ultrassom definem a condição. É classificado como: Fase I: Exsudativa, o líquido está livre; Fase II: Fibrinopurulenta, com depósitos de fibrina nas superfícies pleurais, líquido viscoso, turvo, com tendência a formar septações; Fase III: Organização, espessamento fibroso da pleura visceral, aderências pleurais e encarceramento pulmonar. O nível hidroaéreo sugere fístula broncopleural^{4,11,95,96,97}.

A fístula pleuropulmonar dificulta a expansão pulmonar, aumenta a contaminação bacilar e o achado do *M. Tuberculosis* no líquido pleural (Figura 12). A secreção purulenta não afeta a pesquisa e o rendimento diagnóstico da TB. Biópsias pleurais com agulha, tem o rendimento de 60% nas culturas de *M. Tuberculosis* e o achado de granuloma compatível com tuberculose, ocorre em 90% dos casos. O tratamento é semelhante ao empiema em geral, acrescido dos tuberculostáticos: a) drenagem ampla da cavidade pleural; b) reexpansão pulmonar; c) obliteração do espaço pleural. Dificultam a expansão: doença pulmonar subjacente, fístula broncopleural e obstrução endobrônquica^{96,97,98,99}.

Além do tratamento específico do empiema tuberculoso, são adicionados antibióticos para germes inespecíficos, pois a flora é mista. O tratamento é iniciado com drenagem pleural tubular fechada, o dreno é inserido no ponto de maior declive da cavidade pleural (Figura 13). A formação de sínfises pleurais e a fixação do mediastino, geralmente, ocorrem em 10-15 dias, mais lenta nos desnutridos, imunossuprimidos e imunocomprometidos. Com sínfises pleurais já formadas, sem resolução total do processo, é transformada em drenagem tubular aberta. Com a melhora do pulmão e o saneamento da cavidade pleural, o dreno vai sendo gradativamente expulso^{95,98,99,100,101}.

A descorticação na fase aguda é evitada. A superfície pleural e o parênquima estão inflamados e friáveis, geralmente, causa lacerações pulmonares e fístulas adicionais, com eventual ressecção pulmonar desnecessária. A videotoracoscopia é útil na fase fibrinopurulenta do empiema, permite realizar desbridamento, desfazer locula-

ções, aspiração de secreções e grumos. O uso de agentes fibrinolíticos ainda suscita dúvidas^{95,96,97,99}.

Nas grandes cavidades pleurais remanescentes, principalmente associadas a fístulas pleuropulmonares, está indicada a pleurostomia. Consiste na ressecção parcial de dois arcos costais, localizados no ponto de maior declive da cavidade empiemática. A pele é invaginada, suturada e fixada à pleura parietal. Facilita a limpeza da cavidade, drenagem de secreções, retirada de grumos, a cicatrização e o fechamento das fístulas. O paciente faz os curativos e as lavagens pleurais no seu domicílio. Com evolução favorável; ocorre absorção da pseudomembrana, melhora do pulmão subjacente que recupera a capacidade de ocupar e obliterar totalmente a cavidade pleural. Existe sincronismo

com o fechamento espontâneo do estoma na pele^{95,96,97}.

Persistindo a cavidade empiemática, com ou sem fístula brônquica, o preenchimento pode ser feito com músculos da parede torácica e o epíloon. A escolha depende da localização e o tamanho da cavidade, os mais utilizados são: grande dorsal para cavidades posteriores e o peitoral maior e o menor para as anteriores^{95,96,97}. A toracoplastia, associada a mioplastia, permite ressecar menor número de costelas. É resolutive, mas causa deformidade torácica. O método de Clagett-Geraci é usado após a esterilização macroscópica da cavidade empiemática, sem fístula pleuropulmonar. A cavidade é preenchida com solução salina de antibiótico^{99,100,101}.

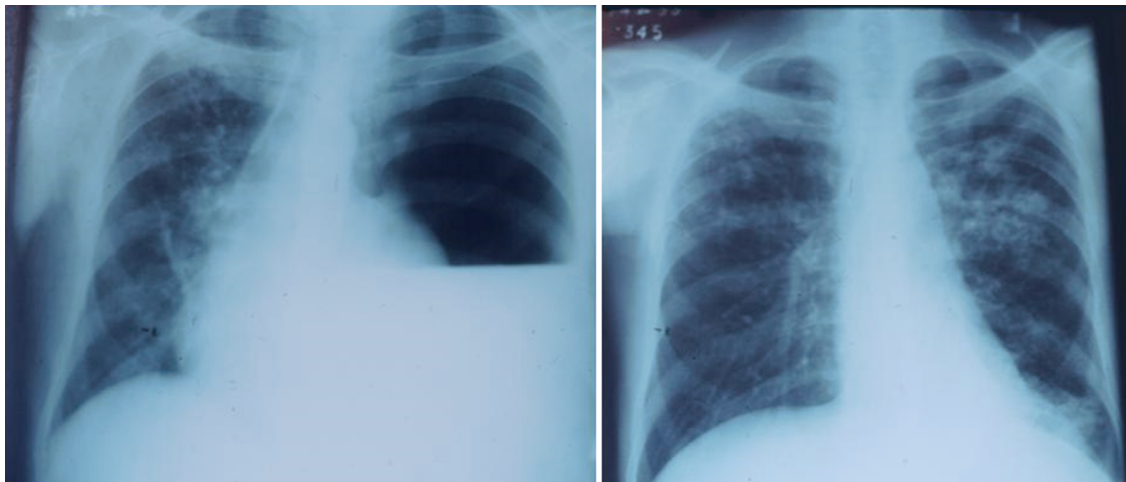


Figura 12. Homem, 59 anos, febre, expectoração, adinamia e emagrecimento, há dois meses. A) Imagem com nível hidroaéreo hipertensivo empurrando o mediastino contralateral. Foi submetido a drenagem intercostal fechada com a saída de 1200ml de pus. C) Radiografia quinze dias após já sem dreno, mostra pulmões expandidos com lesões cavitárias nos dois terços superiores do pulmão esquerdo. Líquido pleural e biopsias de pleura confirmaram o diagnóstico de tuberculose.

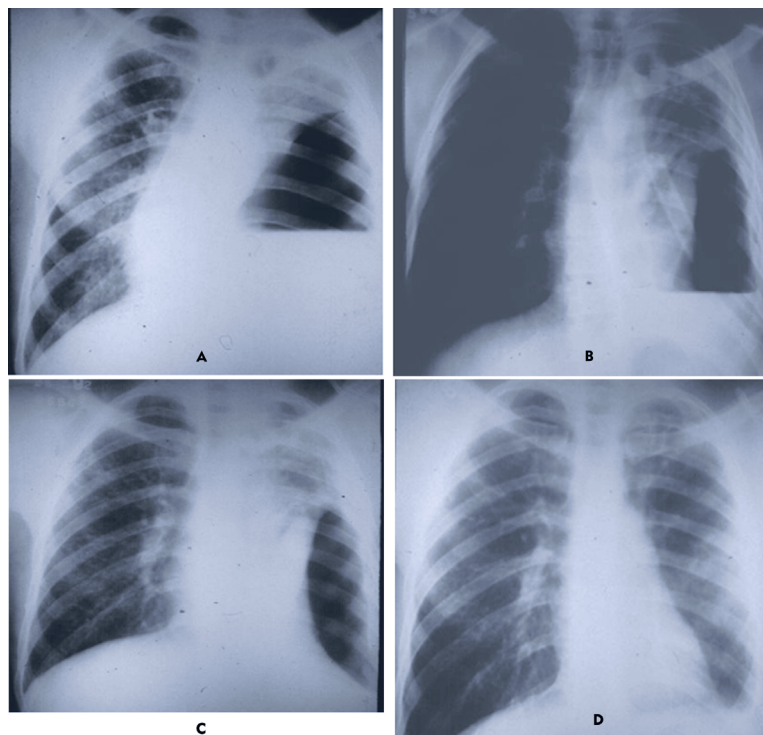


Figura 13. Homem, 40 anos, com tosse, expectoração e febre, há três meses. A) Imagem com nível no hemitórax esquerdo. Foi submetido a drenagem intercostal fechada e biópsia de pleura, com a saída de 800 ml de pus B) Radiografia de controle, mostra expansão parcial do pulmão esquerdo, grande cavidade pleural com fistula pleuropulmonar. Realizada pleurostomia após 20 dias de drenagem intercostal fechada. C) Radiografia no quarto mês de tratamento para tuberculose, ainda mantém cavidade pleural residual. D) Expansão total com oclusão da cavidade pleural, no sexto mês de tratamento.

Tuberculose Pericárdica

O pericárdio é envolvido em 1-4% dos casos de TB pulmonar e em 2-3% na forma extrapulmonar. Representa 10% das pericardites em geral, sem tratamento tem mortalidade de 90%. TB e derrame pericárdico, ocorrem em 60-75% dos casos nos países com alta incidência de TB e HIV. O acesso ao pericárdio pelo *M. tuberculosis*, geralmente, é por via linfática, a partir de linfonodos peritracóicos, peribrônquicos e mediastinais ou por disseminação hemática da TB primária. Pode ocorrer por contiguidade de infecções pulmonares ou pleurais. A metade dos pacientes apresenta TB pulmonar^{102,103,104,105}.

As fases da TB pericárdica são: a) presença de exsudação fibrinosa com leucocitose polimorfonuclear, micobactérias e granulomas; b) exsudato com predomínio de linfócitos e monócitos, seroso/sanguinolento; c) absorção do derrame e organização de formação caseosa granulomatosa, espessamento pericárdico fibrinoso, colagenose e fibrose; d) forma cicatriz constrictiva fibrosante com o pericárdio visceral e parietal sobre as câmaras cardíacas, que sofrem calcificação e envolvem o coração. Reduz a complacência, eleva a pressão venosa, restringe o enchimento diastólico e evolui com pericardite constrictiva^{103,104,106}.

Na TB pericárdica o quadro clínico é diversificado, com dor torácica, febre, dispneia, palpitação, perda de peso, turgência jugular, pulso paradoxal, sinal de Kussmaul e atrito pericárdico. Congestão do fígado pode ser causa de dor abdominal. A decompressão do saco pericárdico é necessária quando ocorre dispneia, queda da pressão arterial e elevação da pressão venosa central. A pericardite constrictiva é considerada a complicação mais grave. Na radiografia de tórax é possível observar o aumento da silhueta cardíaca. O eletrocardiograma mostra supradesnivelamento de ST, baixa voltagem e alterações da pericardite constrictiva crônica. O ecocardiograma identifica o derrame pericárdico e guia a punção diagnóstica e/ou terapêutica. A tomografia computadorizada mostra o derrame, avalia o espessamento pericárdico e

distingue a pericardite constrictiva do derrame pericárdico. A ressonância também pode ser utilizada^{102,103,106}.

A pericardite tuberculosa é estabelecida pela busca do *M. Tuberculosis* no escarro, nos linfonodos, líquido pericárdico e no tecido pericárdico. A pesquisa direta no líquido pericárdico, apresenta resultados discrepantes, variando de 0-40%. O rendimento da cultura pode alcançar 50%^{103,105,106}.

As técnicas invasivas, no derrame pericárdico, são influenciadas pelo quadro clínico. A janela pericárdica subxifóide permite drenar o líquido e realizar biópsias do pericárdio. Com derrame pleural associado, usamos a toracotomia submamária ou vídeotoracoscopia, com janela pleuropericárdica. A videopericardioscopia (subxifóide), permite acesso a toda cavidade pericárdica com biópsias em locais diferentes. Sugere TB o achado de granuloma no pericárdio, o que ocorre na maioria dos casos. Os pacientes HIV formam menos granulomas. O achado na pesquisa direta do bacilo, no líquido pericárdico, é raro. O tratamento da pericardite tuberculosa inclui o esquema clássico e não há comprovação de efeitos benéficos dos corticosteróides^{102,103,104,106,107,108}.

Na TB pericárdica, 30-50% evoluem com progressão do derrame, tamponamento cardíaco, miocardite e pericardite constrictiva (Figura 14). Alguns defendem a realização de pericardiectomia imediatamente ao diagnóstico, pois na fase aguda, a retirada é tecnicamente mais fácil. A manifestação da pericardite constrictiva pode ocorrer vários anos após o diagnóstico. Entretanto, a evolução do espessamento pericárdico pode ser acompanhada com tomografia computadorizada, ecocardiograma e ressonância magnética, intervindo quando necessário. Na pericardite crônica existe fibrose extensa com placas de calcificações, dificultam a pericardiectomia e aumentam o risco de lesar as cavidades cardíacas. O objetivo é a ressecção do pericárdio anterior, entre os dois nervos frênicos, com mortalidade de 3-16%^{104,107,108}.

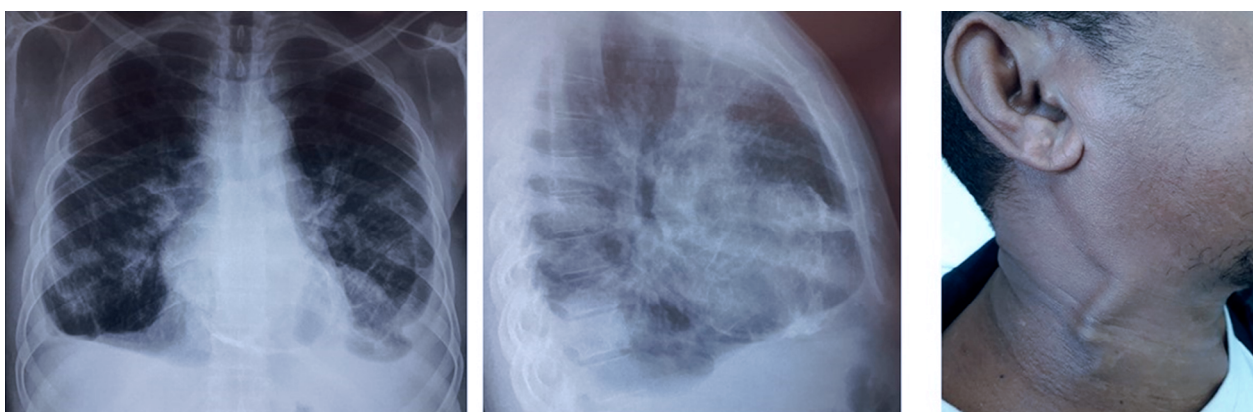


Figura 14. Homem, 47 anos, com história de tratamento para tuberculose há 22 anos. Queixa-se de dispneia, com edema de membros inferiores, A) e B) Derrame pleural bilateral com calcificações em pericárdio. C) Grande turgência jugular. Pericardite constrictiva, provavelmente, por tuberculose.

Referências

- Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin* 2019;29(1):1-17.
- Gaensler EA. The surgery for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(3):73-84.
- Odell JA. History of surgery for pulmonary tuberculosis. *Thorac Surg Clin* 2012; 22(3):257-269.
- Kilani T, Boudaya MS, Zribi H, Ouerghi S, Marghli A, Mestiri T, Mezni F. Surgery for thoracic tuberculosis *Rev Pneumol Clin.* 2015;71(2-3):140-58.
- Molnar TF. Tuberculosis: mother of thoracic surgery then and now, past and prospectives: a review. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 22):S2628-S2642.
- Perelman MI, Strelzov VP. Surgery for pulmonary Tuberculosis. *World J Surg* 1997;21:457-467.
- World Health Organization. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug-and extensively drug-resistant TB. World Health Organization, 2014. P. 17. Available at:http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/259691/The-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-TB-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-TB.pdf?ua51.
- Yablonskii PK, Kudriashov GG, Avetisyan AO. Surgical Resection in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin* 2019;29(1):37-46.
- Bastos ML, Cosme LB, Fregona G, do Prado TN, Bertolde AI, Zandonade E, Sanchez MN, Dalcolmo MP, Kritski A, Trajman A, Maciel ELN. Treatment outcomes of MDR-tuberculosis patients in Brazil: a retrospective cohort analysis. *BMC Infectious Diseases* 2017;17(1):718-730.
- Kibret KT, Moges Y, Memiah P, Biadgilign S. Treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis under DOTS-Plus: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Infect Dis Poverty* 2017;6(1):1-8.
- Dewan RK. Surgery for pulmonary tuberculosis - a 15-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(2):473-477.
- Lin CB, Sun HC, Chiang CY, Wu CW, Chou HW, Tang TQ, Lee JJ. Treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis in Eastern Taiwan. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi* 2019;31(1):35-39.
- Pomerantz, BJ, Cleveland JC, Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary Resection For Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:448-453.
- Kempker RR, Vashakidze S, Solomonina N, Dzidzikashvili N, Blumberg HM. Grand Round Calling the Surgeon: Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(2):157-166.
- Marfina GY, Vladimirov KB, Avetisyan AO, Starshinova AA, Kudriashova GG, Sokolovich EG, Yablonskii PK. Bilateral cavitary multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53(3):618-624.
- Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, Gandhi NR, Galvani AP. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9(3):153-61.
- Subotic D, Yablonskiy P, Sulis G, Cordos I, Petrov D, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Migliori GB. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review. *J Thorac Dis* 2016;8(7):474-485.
- Ma Y, Pang Y, Du J, Liu Y, Li L, Gao W. Clinical outcomes for multi- and extensively drug resistant tuberculosis patients with adjunctive resectional lung surgery in Beijing, China. *J Thorac Dis* 2017;9(3):841-845.
- Wang H, Lin H, Jiang G. Pulmonary Resection in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Retrospective Study of 56 Cases. *Ann Thorac Surg* 2008;86(5):1640-1645.
- Wang L, Xia F, Li F, Qian X, Zhu Y, Chen H, Bian A, Wang J, Zhang M, Li H, Han J, Jiang N, Xu N, Song Y. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A case series. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(50):e9109.doi:10.
- Washakidze S, Gogishvili S, Nikolaishvili K, Dzidzikashvili N, Tukvadze N, Blumberg HM, Kempker RR. Favorable outcomes for multidrug and extensively drug resistant tuberculosis patients undergoing surgery. *Ann Thorac Surg* 2013;95(6):1892-1898.
- Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh MN, Goble M, Iseman MD. Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(10):1103-1109.
- Kir A, Inci I, Torun T, Atasalihi A, Tahaoglu K. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(3):693-696.
- Laloo UG, Naidoo R, Ambaram A. Recent advances in the medical and surgical treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(3):179-185.
- Giller DB, Giller BD, Giller GV, Shcherbakova GV, Bizhanov AB, Enilenis II, Glotov AA. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53(5):967-972.
- Xie B, Yang Y, He W, Xie D, Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of 43 patients with well-localized, cavitary pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17(3):455-459.
- Hamilton CD, Stout JE, Goodman PC, Mosher A, Menzies R, Schluger NW, Khan A, Johnson JL, Vernon NA. Tuberculosis trials consortium: the value of end-of-treatment chest radiograph in predicting pulmonary tuberculosis relapse. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(9):1059-1064.
- Meghji J, Simpson H, Squire SB, Mortimer K. A Systematic Review of the Prevalence and Pattern of Imaging Defined Post-TB Lung Disease. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161176.
- Kempker RR, Rabin AS, Nikolaishvili K, Kalandadze I, Gogishvili S, Blumberg HM et al. Additional drug resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from resected cavities among patients with multidrug-resistant or extensively-drug resistant pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2012;54(6):51-54.
- Van Leuven MV, Groot MD, Shean K P, Oppell UOV, Willcox PA. Pulmonary resection as an adjunct in the treatment of multiple drug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1368-1373.
- Melo FAF, Afiune JB, Neto JJ, Almeida EIA, Spada DTA, Antelmo ANL, Cruz L. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(1):27-34.
- Park SK, Lee CM, Heu JP, Song SD. A retrospective study for the outcome of pulmonary resection in 49 patients with multi-drug resistant tuberculosis. *In J Tuberc Lung Dis* 2002;6:143-149.
- Iseman MD, Madsen L, Goble M, Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant mycobacterium tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(3):623-625.
- Leite LPS, Costa ALP, Andrade RNS, Galvão T. Tratamento cirúrgico adjuvante de tuberculose pulmonar multirresistente. *J Pneumol* 1997;23(3):11-14.
- Somocurcio JG, Sotomayor A, Shin S, Portilla S, Valcarcel M, Guerra D, Furin J. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax.* 2007;62(5):416-421.
- Guimarães CA. Cirurgia da Tuberculose Multirresistente. In: Saad Junior et al. Cirurgia Torácica Geral. ed. Atheneu, 2005. v.1. p.263-71.
- Krasnov D, Krasnov V, Skvortsov D, et al. Thoracoplasty for tuberculosis in the twenty-first century. *Thorac Surg Clin* 2017;27(2):99-111.
- Kuhtin O, Veith M, Alghanem M, et al. Thoracoplasty-current view on indication and technique. *Thorac Cardiovasc Surg* 2018 May 17. doi: 10.1055/s-0038-1642633.
- Dewan RK, Moodley L. Resurgence of therapeutically destitute tuberculosis: amalgamation of old and newer techniques. *J Thorac Dis* 2014;6(3):196-201.
- Krasnov DV, Skluev SV, Petrova YK, Skvortsov DA, Krasnov VA, Felker IG, Grischenko N. Modern Collapse Therapy for Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin* 2019;29(1):47-58.
- Jouvesshomme S, Dautzenberg B, Bakdach H, Derenne JP. Preliminary results of collapse therapy with plombage for pulmonary disease caused by multidrug-resistant mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1609-1615.
- Bertin F, Labrousse L, Gazaille V, Vincent F, Guerlin A, Laskar M. New modality of collapse therapy for pulmonary tuberculosis sequels: tissue expander. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(3):1023-1025.
- Daniels AC, Shipman SJ, Rogers WL. Cavernostomy. *Calif Med* 1950;73(6):545-546.
- Snow N, Lucas A, Horrigan TP. Utility of pneumonotomy in the treatment of cavitary lung disease. *Chest* 1985;87(6):731-734.
- Stephanopoulos C, Tsimonos T. The effect of cavernostomy on giant pulmonary cavities; report of twenty-eight cases. *J Thorac Surg* 1954;27(6):546-553.

46. Lange C, Aarnoutse RE, Alffenaar JWC, Bothamley G, Brinkmann F, Costa J, Chesov D, van Crevel R, Dedicoat M, Dominguez J, Duarte R, Grobbel HP, et al. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):645-662.
47. Bouchikh M, Smahi M, Ouadnoui Y, Achir A, Msougar Y, Lakranbi M, Herrak L, El Aziz S, El Malki HO, Benosman A. Pneumonectomy for active and sequelae forms of tuberculosis. *Rev Mal Respir*. 2009;26(5):505-513.
48. Issoufou I, Sani R, Belliraj L, Ammor FZ, Moussa Ounteini A, Ghalimi J, Lakranbi M, Ouadnoui Y, Smahi M. Pneumonectomy for tuberculosis destroyed lung: A series of 26 operated cases. *Rev Pneumol Clin* 2016;72(5):288-292.
49. Byun CS, Chung KY, Narm KS, Lee JG, Hong D, Lee CY. Early and Long-term Outcomes of Pneumonectomy for Treating Sequelae of Pulmonary Tuberculosis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;45(2):110-115.
50. Chen G, Zhong FM, Xu XD, Yu GC, Zhu PF. Efficacy of regional arterial embolization before pleuropulmonary resection in 32 patients with tuberculosis-destroyed lung. *BMC Pulm Med* 2018;18(1):156-162.
51. Bai L, Hong Z, Gong C, Yan D, Liang Z. Surgical treatment efficacy in 172 cases of tuberculosis-destroyed lungs. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(2):335-340.
52. Muniappan A, Tapias LF, Butala P, Wain JC, Wright CD, Donahue DM, Gaissert HA, Lanuti M, Mathisen DJ. Surgical therapy of pulmonary aspergillomas: a 30-year North American experience. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(2):432-438.
53. Moodley L, Pillay J, Dheda K. Aspergilloma and the surgeon. *J Thorac Dis* 2014;6(3):202-209.
54. Lee JG, Lee CY, Park IK, Kim DJ, Chang J, Kim SK, et al. Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to symptoms and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(4):820-825.
55. Belcher JR, Plummer NS. Surgery in broncho-pulmonary aspergilloma. *Br J Dis Chest* 1960;54(4):335-341.
56. Silva SMP, Marsico GA, Araujo MA, Braz FS, Santos HT, Loureiro GL, Fontes A. Complex pulmonary aspergilloma treated by cavernostomy. *Rev Col Bras Cir* 2014;41(6):406-411.
57. Cesar JM, Resende JS, Amaral NF, Alves CM, Vilhena AF, Silva FL. Cavernostomy x resection for pulmonary aspergilloma: a 32-year history. *J Cardiothorac Surg* 2011;6(5):129-136.
58. Harmouchi H, Lakranbi M, Issoufou I, Ouadnoui Y, Smahi M. Pulmonary aspergilloma: surgical outcome of 79 patients in a Moroccan center. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2019;27(6):476-480.
59. Komori K, Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S, Suzuki K. Feasibility of surgery for pulmonary aspergilloma: analysis of the operative modes. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018;66(5):276-283.
60. Shiraiishi Y, Katsuragi N, Nakajima Y, Hashizume M, Takahashi N, Miyasaka Y. Pneumonectomy for complex aspergilloma: is it still dangerous? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(1):9-13.
61. Akbari JG, Varma PK, Neema PK, Menon MU, Neelakandhan KS. Clinical profile and surgical outcome for pulmonary aspergilloma: a single center experience. *Ann Thorac Surg* 2005;80(3):1067-1072.
62. Yuan P, Cao JL, Huang S, Zhang C, Bao FC, Hu YJ, Lv W, Hu J. Sublobar Resection for Pulmonary Aspergilloma: A Safe Alternative to Lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2017 Jun;103(6):1788-1794.
63. Gebitekin C, Sami Bayram A, Akin S. Complex pulmonary aspergilloma treated with single stage cavernostomy and myoplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(5):737-740.
64. Sagawa M, Sakuma T, Isobe T, Sugita M, Waseda Y, Morinaga H, et al. Cavernoscopic removal of a fungus ball for pulmonary complex aspergilloma. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(5):1846-1848.
65. David RS, Alain T, Elaine D, Paul M, Alex C, Christopher H, Jacob G, Gary A. G, Paul B, John HM, Christopher HM. A Series of Transbronchial Removal of Intracavitary Pulmonary Aspergilloma. *Ann Thorac Surg* 2017;103(3):945-950.
66. Sapienza LG, Gomes MJ, Maliska C, Norberg AN. Hemoptysis due to fungus ball after tuberculosis: A series of 21 cases treated with hemostatic radiotherapy. *BMC Infectious Diseases* 2015;15(26):546-551.
67. Conlan AA, Hurwitz SS, Krige L, Nicolau N, Pool R. Massive hemoptysis: review of 123 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:120-124.
68. Crocco JA, Rooney JJ, Frankaushen OS, Di Benedetto RJ, Lyons HA. Massive hemoptysis. *Arch Intern Med* 1968;121(6):495-498.
69. Marsico GA, Guimarães CA, Montessi J, Costa AMM, Madeira L. Controle da hemoptise maciça com broncoscopia rígida e soro fisiológico gelado. *J Pneumol* 2003;29(5):280-286.
70. Yendamuri S. Massive Airway Hemorrhage. *Thorac Surg Clin* 2015;25(3):255-260.
71. Yang S, Mai Z, Zheng X, Qiu Y. Etiology and an Integrated Management of Severe Hemoptysis Due to Pulmonary Tuberculosis. *J Tuberculosis Research* 2015;3(1):11-18.
72. Shigemura N, Wan IY, Yu SC, Wong RH, Hsin MK, Thung HK, Lee TW, Wan S, Underwood MJ, Yim AP. Multidisciplinary management of life-threatening massive hemoptysis: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009;87(3):849-853.
73. Erdogan A, Yegin A, Gürses G, Demircan A. Surgical Management of Tuberculosis-Related Hemoptysis. *Ann Thorac Surg* 2005;79(1):299-302.
74. Pei R, Zhou Y, Wang G, Wang H, Huang X, Yan X, Yang X. Outcomes of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis secondary to tuberculosis. *PLoS One* 2014;9(12):e115956.
75. Kiral H, Evman S, Tezel C, Alpay L, Lacin T, Baysungur V, Yalcinkaya I. Pulmonary Resection in the Treatment of Life-Threatening Hemoptysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015;21(2):125-131.
76. Panda A, Bhalla AS, Goyal A. Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review. *Diagn Interv Radiol* 2017;23(4):307-317.
77. Andréjak C, Parrot A, Bazelly B, Ancel PY, Djibré M, Khalil A, Grunenwald D, Fartoukh M. Surgical lung resection for severe hemoptysis. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):1556-1565.
78. Pathak V, Shepherd RW, Shojaaee S. Tracheobronchial tuberculosis. *J Thorac Dis* 2016;8(12):3818-3825.
79. Siow WT, Pyng L. Tracheobronchial tuberculosis: a clinical review. *J Thorac Dis* 2017;9(1):71-77.
80. Shahzad T, Irfan M. Endobronchial tuberculosis-a review. *J Thorac Dis* 2016;(12):3797-3802.
81. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest* 2000;117(2):385-392.
82. Jung SS, Park HS, Kim JO, Kim SY. Incidence and clinical predictors of endobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis. *Respirology* 2015;20(3):488-495.
83. Kashyap S, Solanki A. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management. *Pulm Med* 2014;2014:594806.
84. Lee P. Endobronchial tuberculosis. *Indian J Tuberc* 2015 Jan;62(1):7-12.
85. Li Z, Mao G, Gui Q, Xu C. Bronchoplasty for treating the whole lung atelectasis caused by endobronchial tuberculosis in main bronchus. *J Thorac Dis* 2018;10(7):4000-4005.
86. Takahashi S, Hata Y, Sasamoto S, Sato F, Tamaki K, Sato K, Mitsuda A, Shibuya K, Takagi K. Recovery of lung perfusion after sleeve resection for tuberculous bronchial stenosis. *Ann Thorac Surg* 2012;93(6):2041-2043.
87. Goussard P, Gie RP, Janson JT, le Roux P, Kling S, Andronikou S, Roussouw GJ. Decompression of enlarged mediastinal lymph nodes due to mycobacterium tuberculosis causing severe airway obstruction in children. *Ann Thorac Surg* 2015;99(4):1157-1163.
88. Krishnan S, Kniese CM, Mankins M, Heitkamp DE, Sheski FD1, Kesler KA. Management of broncholithiasis. *J Thorac Dis* 2018 Oct;10(Suppl 28):S3419-S3427
89. Bian D, Zhang P, Zhang H, Fei K. Broncholithiasis: retrospect of 15 surgical treatment patients. *Ann Transl Med* 2019;7(5):101-105.
90. Menivale F, Deslee G, Vallerand H, Toubas O, Delepine G, Guillou PJ, Lebargy F. Therapeutic management of broncholithiasis. *Ann Thorac Surg* 2005;79(5):1774-1776.
91. Papagiannopoulos KA, Linegar AG, Harris DG, Rossouw GJ. Surgical Management of Airway Obstruction in Primary Tuberculosis in Children. *Ann Thorac Surg* 1999;68(4):1182-1186.
92. Riquet M, Souilamas R. Surgery of thoracic and pulmonary tuberculosis and the sequelae of its treatment in adults. *Rev Mal Respir*. 1997;14(5):105-120.
93. Al-Kattan KM. Management of tuberculous empyema. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(3):251-254.
94. Kundu S1, Mitra S, Mukherjee S, Das S. Adult thoracic empyema: A comparative analysis of tuberculous and nontuberculous etiology in 75 patients. *Lung India*. 2010;27(4):196-201.
95. Prakash B, Khare P, Bhatnagar AK. Bacteriological Features, and Its Medical Management. *Intern J Scient Study* 2015;3(6):120-125.
96. Fang Y, Xiao H, Sha W, Hu H, You X. Comparison of closed-chest drainage with rib resection closed drainage for treatment of chronic tuberculous empyema. *J Thorac Dis* 2018;10(1):347-354.
97. Ali MS, Siddiqui AA, McLaughlin JS. Open drainage of massive tuberculous empyema with progressive reexpansion of the lung: An old concept revisited. *Ann Thorac Surg* 1996;62(1):218-223.

98. Ahn HY, Cho JS, Kim YD, Hoseok I. Intrathoracic muscular transposition in chronic tuberculous empyema. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61(2):167-171.
99. Sumalani KK, Rizvi NA, Asghar A. Role of medical Thoracoscopy in the Management of Multiloculated Empyema. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):179-183.
100. Sahn SA, Iseman MD. Tuberculous empyema. *Semin Respir Infect* 1999;14(1):82-87.
101. Raymond D. Surgical intervention for thoracic infections. *Surg Clin North Am* 2014;94(6):1283-1303.
102. Chang SA. Tuberculous and Infectious Pericarditis. *Cardiol Clin* 2017;35(4):615-622.
103. Jung IY, Song YG, Choi JY, Kim MH, Jeong WY, Oh DH, Kim YC, Song JE, Kim EJ, Lee JU, Jeong SJ, Ku NS, Kim JM. Predictive factors for unfavorable outcomes of tuberculous pericarditis in human immunodeficiency virus-uninfected patients in an intermediate tuberculosis burden country. *BMC Infect Dis* 2016;16(1):719-724.
104. Zamirian M, Mokhtarian M, Motazedian MH, Monabati A, Rezaian GR. Constrictive pericarditis: Detection of mycobacterium tuberculosis in paraffin-embedded pericardial tissues by polymerase chain reaction. *Clin Biochemistry* 2007;40:355-358.
105. Wee E, Denton E, Daffy J. Tuberculous pericarditis leading to cardiac tamponade: importance of screening prior to immunosuppression. *Respirol Case Rep* 2015;3(4):135-137.
106. Echeverri D, Matta L. Tuberculous pericarditis. *Biomedica* 2014;34(4):528-534.
107. Yangni-Angate KH, Tanauh Y, Meneas C, Diby F, Adoubi A, Diomande M1. Surgical experience on chronic constrictive pericarditis in African setting: review of 35 years' experience in Cote d'Ivoire. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016 Oct;6(Suppl 1):S13-S19.
108. Biçer M, Özdemir B, Kan İ, Yüksel A, Tok M, Şenkaya I. Long-term outcomes of pericardiectomy for constrictive pericarditis. *J Cardiothorac Surg* 2015;27(10):177-182.

Artigo



Radioterapia hemitorácica oligofracionada seguida de cirurgia radical - novo paradigma no tratamento do mesotelioma pleural

Oligofractionated hemithoracic radiation followed by radical surgery – a new treatment paradigm for malignant pleural mesothelioma

Marc de Perrot

Resumo

O papel da cirurgia no mesotelioma pleural maligno é controverso devido à incapacidade de fazer uma ressecção completa (R0). O papel da quimioterapia e da radiação em combinação com a cirurgia radical permanece um campo de investigação. As diretrizes atuais recomendam a ressecção completa macroscópica (MCR) para pacientes selecionados com doença em estágio inicial em combinação com outras terapias. A MCR pode ser realizada com pleurectomia-decorticação (DP), DP estendida ou pneumonectomia extrapleural (PPE). A pneumonectomia extrapleural (PPE) e a pleurectomia-decorticação estendida (PPE) são procedimentos radicais com o objetivo de obter a ressecção macroscópica completa do tumor. Avanços recentes na seleção de pacientes, técnicas cirúrgicas, anestesia e manejos pós-operatórios diminuíram a taxa de mortalidade para menos de 5% em centros experientes para ambos os procedimentos. A escolha da cirurgia radical entre EPD e EPP permanece um debate aberto e a maioria dos centros escolherá as opções cirúrgicas com base em sua experiência, estado do paciente e achados radiológicos. Nossa análise preliminar da abordagem SMART com 90 pacientes mostrou resultados encorajadores com uma sobrevida média de 28,3 meses como uma análise por intenção de tratar. Esta sobrevida média dobrou em relação à nossa abordagem anterior com quimioterapia de indução seguida por EPP e radiação hemitorácica.

Descritores: mesotelioma pleural, tratamento multimodal, smart trial, pneumonectomia extrapleural, pleurectomia/descorticação.

Abstract

The role of surgery in malignant pleural mesothelioma is controversial due to the inability to do a complete resection (R0). The role of chemotherapy and radiation in combination with radical surgery remains a field of investigation. Current guidelines recommend macroscopic complete resection (MCR) for selected patients with early stage disease in combination with other therapies. MCR can be performed with pleurectomy-decortication (PD), extended PD, or extrapleural pneumonectomy (EPP). Extrapleural pneumonectomy (EPP) and extended pleurectomy-decortication (EPD) are both radical procedures aiming to achieve complete macroscopic resection of the tumor. Recent advances in patient selection, surgical techniques, anesthesia, and postoperative managements have decreased the mortality rate to less than 5% in experienced centers for both of these procedures. The choice of radical surgery between EPD and EPP remains an open debate and most centers will choose the surgical options based on their experience, the patient's status and radiological findings. Our preliminary analysis of the SMART approach with 90 patients has shown encouraging results with a median survival of 28.3 months as an intention-to-treat analysis. This median survival has doubled from our previous approach with induction chemotherapy followed by EPP and hemithoracic radiation.

Keywords: Pleural mesothelioma, Multimodal treatment, Smart Trial, Extrapleural pneumonectomy, Pleurectomy/Decortication.

Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) continues to be a worldwide health concern due to industrial and environmental exposure to asbestos¹. MPM are characterized by alterations in tumor suppressor genes, poor prognosis, and standard-of-care limited to chemotherapy with cisplatin-pemetrexed±bevacizumab^{1,2,3}. The role of surgery is controversial due to the inability to do a complete resection (R0) in the context of disseminated tumor in the pleural cavity⁴. Current guidelines recommend macroscopic complete resection (MCR) for selected patients with early stage disease in combination with other therapies⁵. MCR can be performed with pleurectomy-decortication (PD), extended PD, or extrapleural pneumonectomy (EPP). The prognosis remains poor despite multimodality therapy with median survivals ranging between 13 and 20 months in the intention-to-treat analysis of large prospective trials^{6,7,8}. Single agent immunotherapy so far had limited benefit in mesothelioma⁹. Double agent immunotherapy offers more promising results, but randomized clinical trials are still ongoing^{10,11}. Pre-clinical work demonstrates that combining immunotherapy with conventional therapy such as chemotherapy or radiation therapy could provide the best approach to treat mesothelioma^{12,13,14}.

Current therapy

The treatment of mesothelioma is broad, from palliative therapy to aggressive curative-intent therapy using a multimodality approach with surgery, chemotherapy and radiotherapy. Currently, chemotherapy and radiation therapy are recognized for palliation in MPM. Two randomized trials have shown the benefit of cisplatin combined with an anti-folate agent (pemetrexed or raltitrexed) on survival with a benefit of about 3 months^{1,2}. More recently, the addition of bevacizumab, a VEGF-specific angiogenesis inhibitor, to cisplatin and pemetrexed was shown to provide additional benefit in a large randomized trial in France³. The survival improved from 16.1 months in patients receiving cisplatin-pemetrexed to 18.8 months in those receiving bevacizumab combined with cisplatin-pemetrexed³.

Radiation therapy is occasionally used for palliation of chest pain when a specific site of tumor invasion is seen⁶. A retrospective study on palliative radiation using 36 Gy in 12 fractions from a single center in the United Kingdom has shown that palliative radiation could provide clinical benefit with reduction of chest pain in up to 57% of the patients⁴. More recently, a prospective multicenter phase II study has confirmed these findings with an effective pain relief in 35% of the patients at five weeks after radiation using 20 Gy in 5 fractions⁵. Noteworthy, in 12.5% of patients a complete analgesic response was observed. The impact of radiation on the tumor activity was also shown on 18F-FDG PET/CT scan performed before and after palliative radiotherapy in a study looking at metabolic changes in

total glycolytic volume⁶. The optimal dosage for palliative radiation is not yet defined and most centers currently use 20 Gy in 5 fractions.

Prophylactic radiation with 21 Gy in 3 fractions as recommended by Boutin and colleagues in 1995 to prevent tumor metastasis to the port sites has been mostly abandoned since two large randomized trials have been negative^{15,16,17}. Of importance, however, was the differences in response to this short course of radiation between epithelioid and non-epithelioid mesothelioma³⁸. Although the trials reported by Clive and colleagues was statistically negative, there was a clear trend in favor of radiation in the epithelioid group suggesting that the response to short courses of radiation may differ between the subtypes of mesothelioma¹⁶.

Multimodality therapy

The role of chemotherapy and radiation in combination with radical surgery remains a field of investigation. Extrapleural pneumonectomy (EPP) and extended pleurectomy-decortication (EPD) are both radical procedures aiming to achieve complete macroscopic resection of the tumor. Recent advances in patient selection, surgical techniques, anesthesia, and postoperative managements have decreased the mortality rate to less than 5% in experienced centers for both of these procedures^{7,8}. In the absence of adequately powered clinical trials to assess the role of surgery, a propensity score analysis was performed using data from the National Cancer Database¹⁸. The analysis demonstrated that radical surgery provided significant benefit on median survival ranging from 2.2 months in sarcomatoid MPM to 4.7 months in epithelioid tumors on average¹⁸. The study also demonstrated that combination therapy provided better outcome than single therapy and trimodality therapy achieved the best survival. The median survival was extended from 11.2 months to 20.8 months in patients who completed the trimodality therapy¹⁸.

The choice of radical surgery between EPD and EPP remains an open debate and most centers will choose the surgical options based on their experience, the patient's status and radiological findings. EPP or EPD are generally associated with chemotherapy in the induction or adjuvant setting. The results of EPP have been well documented as part of prospective clinical trials. In contrast, the experience with EPD have generally been reported as part of retrospective studies. The results of EPD have been variable with median survivals ranging between 7 and 32 months, and a disease free survival ranging between 10 and 12 months on average¹⁹. Local recurrence in the ipsilateral hemithorax is frequent and can be seen in up to 89% of the patients²⁰. Several centers have been administering adjuvant hemithoracic intensity modulated radiation therapy (IMRT) to decrease the rate of local recurrence after EPD^{21,22}. The risk of severe radiation pneumonitis of the underlying lung

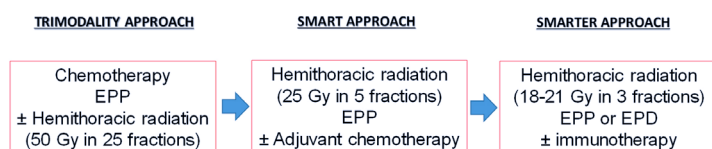
has decreased with experience from 20% in the initial experience to less than 10% in more recent publications^{22,23}. In the largest series, the rate of local recurrence was 64% with a median disease free survival of 10 months²². The rate of local failure was more important in the presence of gross disease, emphasizing the importance of achieving an R1 resection even if adjuvant IMRT is given after EPD²².

SMART approach

In Toronto, we developed a first-in-man concept focusing on Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy (SMART). This approach entails the administration of a radiation dose of 25 Gy to the whole hemithorax in 5 fractions over one week with a concomitant boost of 5 Gy to the gross disease on PET-CT scan²⁴. The doses of 25 Gy in five fractions with boost of 5 Gy to areas at high risk are based on previous experience in neoadjuvant accelerated radiation for colorectal cancer. The fractionation, although shorter and lower in dose compared to the adjuvant setting (50 Gy/25 fractions over 5 weeks), is comparable in radiobiological potency in sterilizing residual microscopic disease. The surgery consists in an EPP performed within a week after the end of radiation. The pneumonectomy is required to prevent the risk of pneumonitis of the underlying lung due to the high dose of radiation. We demonstrated that this approach was safe with all patients completing the intended radiation and surgery with a 90-day mortality of less than 5%²⁵.

The advantages of the SMART protocol are: 1) the higher proportion of patients successfully completing the treatment protocol due to improved compliance, 2) boosting tumor area at high risk determined by high SUV on PET scan or area of infiltration and/or bulkiness on CT scan, 3) tumoricidal action of radiation potentially decreasing the risk of viable tumor spillage during the surgery, and 4) a shorter overall treatment duration which improves convenience and reduces risk of disease progression since the radiation is delivered over 5 days and the surgery is performed approximately one week after the end of the radiation (Figure 1).

Figura 1. Evolution of multimodality therapy for mesothelioma in Toronto



Rational:

- Optimal delivery of radiation to the primary tumor based on PET and CT findings
- Sterilization of the edges of the tumor before surgery with less risk of seeding
- Immune activation with a short course of radiation
- Maximal tumor resection and immunotherapy to optimize the immune response

Our preliminary analysis of the SMART approach with 90 patients has shown encouraging results with

a median survival of 28.3 months as an intention-to-treat analysis⁶. This median survival has doubled from our previous approach with induction chemotherapy followed by EPP and hemithoracic radiation²⁶. Patient characteristics, pathological stage and postoperative complication rates were similar between both cohorts of patients²⁷. The 30-day mortality has been less than 2% and rate of grade 4 complications around 10% after SMART²⁵.

The SMART approach demonstrated particularly encouraging results in patients with epithelioid mesothelioma with a median survival of 36 months⁸. Further analysis showed that the median survival reached 47 months in epithelioid mesothelioma in the absence of metastatic lymph nodes, and 51 months in tumors less than 500cc3 volume^{8,28}. However, despite prolonged survival, the vast majority of patients still developed recurrence, even beyond 5 years⁸.

An analysis of the tumor microenvironment in our initial cohort of 69 consecutive patients undergoing the SMART approach was recently completed²⁹. We observed that an increased infiltration of CD8+ T cells at the time of surgery after radiation was an independent predictor of improved survival (p=0.02, HR 0.47, 95%CI 0.25-0.89). Epithelioid histology (p=0.0004, HR 0.3, 95%CI 0.16-0.59) and metastatic nodal disease were other independent predictors of survival (p=0.03, HR 1.92, 95%CI 1.05-3.51). Further analysis in the same cohort of patients demonstrated that expression of PD-L1 on tumor cells was associated with better survival in epithelioid mesothelioma and worse survival in biphasic disease compared to PD-L1 negative tumors. This observation supports previous work demonstrating that epithelioid and non-epithelioid mesothelioma have different tumor immune microenvironment and that tumor cells may have different mechanisms of resistance to radiation^{30,31,32}.

SMARTER: a platform for immunotherapy

Over the past decade, clinical and pre-clinical evidence have demonstrated that oligofractionated radiation characterized by a short course (2-5 fractions) of hypofractionated radiation can boost an antitumor immune response through the induction of type I interferon^{33,34}. This effect has gained increasing interest over the past few years with the introduction of immune checkpoint inhibitors in clinical practice. The benefit of combining oligofractionated radiation with immune checkpoints has been particularly relevant in the context of metastatic disease. Although the response rate has been variable, these studies have demonstrated that the combination of radiation and immunotherapy offers great potential^{35,36}. One of the advantages of this new treatment paradigm is the ability to generate

an immune activation by delivering a non-ablative dose of radiation, thus limiting its toxicity. Increasing evidence suggests that the antigen load is a key determinant of clinical response and that even robust immune response may be clinically ineffective if the tumor burden is high^{37,38}. Hence, the combination of a short course of radiation to generate a specific antitumoral immune response followed by radical surgery to reduce the tumor antigen load to a minimal appears very promising.

Considering our results with the SMART approach and the increasing knowledge on the impact of radiation on the immune system, the concept of oligofractionated radiation followed by surgery could offer an ideal platform for immunotherapy in mesothelioma. We have therefore designed a new clinical trial (SMARTER) to exploit the whole benefit of this new treatment paradigm (Figure 1). The optimal distribution of radiation to generate an immunogenic cell death will correspond to the density of mesothelioma cells with greater boost given to macroscopic disease and less dose given to microscopic disease. Based on our pre-clinical experience and the literature, we estimate that a dose of radiation of at least 21Gy in 3 fractions to the

gross (macroscopic) disease will be optimal in activating the immune system and generate a potential abscopal effect that will target the sites of microscopic disease. The radiation will be followed by surgery, either EPD or EPP, which will reduce the tumor burden once the immune system is activated to optimize the benefit of radiation. This new concept raises key questions related to safety, efficacy and the importance of radiating microscopic pleural disease to improve the abscopal effect that will be addressed in the SMARTER trial.

Conclusions

Mesothelioma remains associated with poor outcome. New developments in immunotherapy and better understanding of the effect of radiation and chemotherapy on the immune system is offering new treatment paradigms that will hopefully achieve long term remission in this disease. The combination of a short course of radiation associated with macroscopic complete resection could provide an optimal platform for immunotherapy. The SMARTER trial is designed to answer this question.

Referências

- Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, Baas P, Bardelli F, Bononi A, Bueno R, Felley-Bosco E, Galateau-Salle F, Jablons D, Mansfield AS, Minaai M, de Perrot M, Pesavento P, Rusch V, Severson DT, Taioli E, Tsao A, Woodard G, Yang H, Zauderer MG, Pass HI. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jul 8.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2636-44.
- Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Molinier O, Corre R, Monnet I, Gounant V, Rivière F, Janicot H, Gervais R, Locher C, Milleron B, Tran Q, Lebitasy MP, Morin F, Creveuil C, Parianti JJ, Scherpereel A; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1405-1414.
- Weder W, Stahel RA, Baas P, Dafni U, de Perrot M, McCaughan BC, Nakano T, Pass HI, Robinson BW, Rusch VW, Sugarbaker DJ, van Zandwijk N. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol*. 2011 Nov;12(12):1093-4.
- Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, Jones CM, Miettinen M, Pass H, Rimner A, Rusch V, Stermann D, Thomas A, Hassan R. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 May 1;36(13):1343-1373.
- de Perrot M, Wu L, Wu M, Cho BCJ. Radiotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol* 2017;18:e532-42.
- Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, Johnson BE, Jaklitsch MT, Mueller J, Yeap BY, Mujoomdar AA, Ducko CT, Bueno R, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Aug;138(2):405-11.
- Burt BM, Richards WG, Lee HS, Bartel S, Dasilva MC, Gill RR, Jaklitsch MT, Johnson BE, Swanson SJ, Bueno R, Sugarbaker DJ. A Phase I Trial of Surgical Resection and Intraoperative Hyperthermic Cisplatin and Gemcitabine for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2018 Sep;13(9):1400-1409.
- Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Cedres Perez S, Bearz A, Nackaerts K, Fennell DA, Kowalski D, Tsao AS, Taylor P, Grosso F, Antonia SJ, Nowak AK, Taboada M, Puglisi M, Stockman PK, Kindler HL. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1261-1273.
- Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, Monnet I, Corre R, Audigier-Valette C, Locatelli-Sanchez M, Molinier O, Guisier F, Urban T, Ligeza-Poisson C, Planchard D, Amour E, Morin F, Moro-Sibilot D, Zalcman G; French Cooperative Thoracic Intergroup. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):239-253.
- Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, Amato G, D'Incecco A, Covre A, Lewis A, Rebelatto MC, Danielli R, Altomonte M, Di Giacomo AM, Maio M. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2018 Jun;6(6):451-460.
- Anraku M, Tagawa T, Wu L, Yun Z, Keshavjee S, Zhang L, Johnston MR, de Perrot M. Synergistic anti-tumor effects of regulatory T cell blockade combined with pemetrexed in murine malignant mesothelioma. *J Immunol* 2010;185:956-66.
- Wu L, Yun Z, Tagawa T, De la Maza L, Wu M, Yu J, Zhao Y, de Perrot M. Activation of CD1d-restricted natural killer T cells can inhibit cancer cell proliferation during chemotherapy by promoting the immune responses in murine mesothelioma. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63:1285-96.
- Lesterhuis WJ, Salmans J, Nowak AK, Rozali EN, Khong A, Dick IM, Harken JA, Robinson BW, Lake RA. Synergistic effect of CTLA-4 blockade and cancer chemotherapy in the induction of anti-tumor immunity. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4):e61895.

15. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest*. 1995 Sep;108(3):754-8.
16. Clive AO, Taylor H, Dobson L, Wilson P, de Winton E, Panakis N, Pepperell J, Howell T, Stewart SA, Penz E, Jordan N, Morley AJ, Zahan-Evans N, Smith S, Batchelor TJP, Marchbank A, Bishop L, Ionescu AA, Bayne M, Cooper S, Kerry A, Jenkins P, Toy E, Vigneswaran V, Gildersleve J, Ahmed M, McDonald F, Button M, Lewanski C, Comins C, Dakshinamoorthy M, Lee YCG, Rahman NM, Maskell NA. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1094-1104.
17. Bayman N, Appel W, Ashcroft L, Baldwin DR, Bates A, Darlison L, Edwards JG, Ezhil V, Gilligan D, Hatton M, Jegannathen A, Mansy T, Peake MD, Pemberton L, Rintoul RC, Snee M, Ryder WD, Taylor P, Faivre-Finn C. Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1200-1208.
18. Nelson DB, Rice DC, Niu J, Atay S, Vaporciyan AA, Antonoff M, Hofstetter WL, Walsh GL, Swisher SG, Roth JA, Tsao A, Gomez D, Giordano SH, Mehran R, Sepesi B. Long-Term Survival Outcomes of Cancer-Directed Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Propensity Score Matching Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3354-3362.
19. Cao C, Tian DH, Pataky KA, Yan TD. Systematic review of pleurectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2013;81:319-27.
20. Lang-Lazdunski L, Bille A, Papa S, et al. J. Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine, prophylactic radiotherapy, and systemic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma: a 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:558-66.
21. Chance WW, Rice DC, Allen PK, et al. Hemithoracic intensity modulated radiation after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015;91:149-56.
22. Rimner A, Spratt DE, Zauderer MG, et al. Failure patterns after hemithoracic pleural intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2014;90:394-401.
23. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;83:1278-83.
24. Cho BCJ, Feld R, Leigh N, Opitz I, Anraku M, Tsao MS, Hwang DM, Hope A, de Perrot M. A Feasibility Study Evaluating Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy: The "SMART" Approach for Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2014;9:397-402.
25. de Perrot M, Feld R, Leigh NB, Hope A, Waddell TK, Keshavjee S, Cho BC. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:468-73.
26. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, Roberts H, Tsao MS, Leigh N, Keshavjee S, Johnston MR. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1413-8.
27. Mordant P, McRae K, Cho J, Keshavjee S, Waddell TK, Feld R, de Perrot M. Impact of induction therapy on postoperative outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: does induction-accelerated hemithoracic radiation increase the surgical risk? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Sep;50(3):433-8.
28. de Perrot M, Dong Z, Bradbury P, Patsios D, Keshavjee S, Leigh NB, Hope A, Feld R, Cho J. Impact of tumour thickness on survival after radical radiation and surgery in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2017 Mar 15;49(3). pii: 1601428.
29. de Perrot M, Wu L, Cabanero M, Perentes JY, McKee TD, Donahoe L, Bradbury P, Kohno M, Chan ML, Murakami J, Keshavjee S, Tsao MS, Cho BCJ. Prognostic Impact of Tumor Microenvironment after Hypofractionated Radiation and Surgery for Mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019 (in press).
30. Lee HS, Jang HJ, Choi JM, Zhang J, de Rosen VL, Wheeler TM, Lee JS, Tu T, Jindra PT, Kerman RH, Jung SY, Kheradmand F, Sugarbaker DJ, Burt BM. Comprehensive immunoproteogenomic analyses of malignant pleural mesothelioma. *JCI Insight* 2018;3:98575.
31. Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, Shih J, Stewart C, Heiman D, Tarpey P, Danilova L, Drill E, Gibb EA, Bowlby R, Kanchi R, Osmanbeyoglu HU, Sekido Y, Takeshita J, Newton Y, Graim K, Gupta M, Gay CM, Diao L, Gibbs DL, Thorsson W, Iype L, Kantheti H, Severson DT, Ravegnini G, Desmeules P, Jungbluth AA, Travis WD, Dacic S, Chirieac LR, Galateau-Sallé F, Fujimoto J, Husain AN, Silveira HC, Rusch VW, Rintoul RC, Pass H, Kindler H, Zauderer MG, Kwiatkowski DJ, Bueno R, Tsao AS, Creaney J, Lichtenberg T, LeRaas K, Bowen J; TCGA Research Network, Felau I, Zenklusen JC, Akbani R, Cherniack AD, Byers LA, Noble MS, Fletcher JA, Robertson AG, Shen R, Aburatani H, Robinson BW, Campbell P, Ladanyi M. Integrative Molecular Characterization of Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Discov*. 2018 Dec;8(12):1548-1565.
32. Chee SJ, Lopez M, Mellows T, Gankande S, Moutasim KA, Harris S, Clarke J, Vijayanand P, Thomas GJ, Ottensmeier CH. Evaluating the effect of immune cells on the outcome of patients with mesothelioma. *Br J Cancer* 2017;117:1341-8.
33. De La Maza L, Wu M, Wu L, Yun H, Zhao Y, Catral M, McCart A, Cho BJ, de Perrot M. In Situ Vaccination after Accelerated Hypofractionated Radiation and Surgery in a Mesothelioma Mouse Model. *Clin Cancer Res* 2017;23:5502-13.
34. Vanpouille-Box C, Formenti SC, Demaria S. Toward Precision Radiotherapy for Use with Immune Checkpoint Blockers. *Clin Cancer Res*. 2018 Jan 15;24(2):259-265.
35. Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, Cooper B, Wennerberg E, Lhuillier C, Vanpouille-Box C, Friedman K, Ferrari de Andrade L, Wucherpennig KW, Heguy A, Imai N, Gnjatich S, Emerson RO, Zhou XK, Zhang T, Chachoua A, Demaria S. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med*. 2018 Dec;24(12):1845-1851.
36. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, Benci JL, Xu B, Dada H, Odorizzi PM, Herati RS, Mansfield KD, Patsch D, Amaravadi RK, Schuchter LM, Ishwaran H, Mick R, Pryma DA, Xu X, Feldman MD, Gangadhar TC, Hahn SM, Wherry EJ, Vonderheide RH, Minn AJ. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*. 2015 Apr 16;520(7547):373-7.
37. Brooks ED, Chang JY. Time to abandon single-site irradiation for inducing abscopal effects. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Feb;16(2):123-135.
38. Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, Mick R, Bengsch B, Manne S, Xu W, Harmon S, Giles JR, Wenz B, Adamow M, Kuk D, Panageas KS, Carrera C, Wong P, Quagliarello F, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Pauken KE, Herati RS, Staupe RP, Schenkel JM, McGettigan S, Kothari S, George SM, Vonderheide RH, Amaravadi RK, Karakousis GC, Schuchter LM, Xu X, Nathanson KL, Wolchok JD, Gangadhar TC, Wherry EJ. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature*. 2017 May 4;545(7652):60-65.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O **Pulmão RJ ISSN-1415-4315**, publicado periodicamente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia, Tisiologia e áreas correlatas. Cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área.

Nossa meta é poder apresentar ou disponibilizar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área. Todos os artigos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados eletronicamente em www.sopterj.com.br, ISSN-1415-4315 na versão em língua latina ou em inglês.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de todas as fases na elaboração do artigo. A revista considera 6 o número máximo aceitável de autores para redação do artigo. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria da Revista justificando a participação no artigo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria home page do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço www.sopterj.com.br. Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas por fax, correio eletrônico (pdf) ou pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço www.sopterj.com.br. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância dessas instruções implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções

pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo, o nome da fabricante, a cidade e o país.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve ser estruturado afim de se abranger o objetivo da revisão (por que a revisão é relevante), os achados mais recentes na literatura e as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica. Não deve exceder 200 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a cinco termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os keywords em inglês devem ser baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.

Texto: A introdução deve discutir os principais aspectos da revisão. O texto deve ter no máximo 2000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 10 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word ou Microsoft Excel e as figuras em arquivos Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer ao sistema métrico internacional e às normas nacionais correspondentes

(ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As figuras que necessitem de permissão deverão ser comunicadas ao editor. Se for necessária permissão solicita-se que seja encaminhada cópia da ilustração original da figura, endereço de contato, email, fax e número de telefone.

Legendas. Deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências. Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo e disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos.

Artigos Originais

1. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(8):829-37.

Resumos

2. Saddy F, Oliveira G, Rzezinski AF, Ornellas DS, Garcia CSN, Nardelli L, et al. Partial Ventilatory Support improves oxygenation and reduces the expression of inflammatory mediators in a model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:A766.

Capítulos de Livros

3. Barbas CS, Rocco PR. Monitorização Da Mecânica Respiratória em Indivíduos respirando espontaneamente e ventilados mecanicamente. In: Rocco PR; Zin WA, editores. *Fisiologia Respiratória Aplicada.* 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009, p. 193-206.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb,* 1994;178:1-24.

Homepages/Endereços Eletrônicos

5. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

