

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

MARÍLIA AMARAL PEIXOTO DA SILVEIRA

**DESFECHOS CLÍNICOS DA EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL NO TRATAMENTO DA
HEMOPTISE EM ADOLESCENTES E ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA**

Porto Alegre
2019

MARÍLIA AMARAL PEIXOTO DA SILVEIRA

**DESFECHOS CLÍNICOS DA EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL NO TRATAMENTO DA
HEMOPTISE EM ADOLESCENTES E ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Porto Alegre
2019

da Silveira, Marília Amaral Peixoto
DESFECHOS CLÍNICOS DA EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL NO
TRATAMENTO DA HEMOPTISE EM ADOLESCENTES E ADULTOS COM
FIBROSE CÍSTICA / Marília Amaral Peixoto da Silveira.
-- 2019.
52 f.
Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2019.

1. Fibrose Cística. 2. Hemoptise. 3. Embolização de
artérias brônquicas. I. Dalcin, Paulo de Tarso Roth,
orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais **J. Wladimir Madrid da Silveira** e **Beatriz Faria do Amaral Peixoto** que me proporcionaram amor e educação para que eu conseguisse atingir meus sonhos e objetivos.

Aos meus irmãos **Wladimir**, **Leonardo** e principalmente minha irmã **Patrícia Amaral Peixoto da Silveira** além de amiga, colega de profissão, me auxiliou diretamente desde o projeto até a concretização dessa conquista.

Ao meu marido **Gustavo Henrique Tatsch**, por ser meu grande amor, minha melhor companhia, meu principal incentivador no dia-a-dia e principalmente por ter me proporcionado conhecer esse amor imensurável que é ser mãe.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin**, que desde que o conheci, tornou-se meu grande exemplo de médico e professor. Além de ensinar com muito conhecimento, seu entusiasmo e amor pela medicina e pneumologia impressionam e me impulsionam ao desafio de ser tão competente e tão humano/sensível quanto ele. Obrigada por todos ensinamentos, ajuda e amizade!

Aos meus colegas e amigos **Caroline Uber Ghisi**, **Karina Sandini de Souza** e **Gustavo Picolotto** pela amizade e parceria na residência e nas aulas do Mestrado.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1	EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA.....	11
2.2	HEMOPTISE NA FIBROSE CÍSTICA.....	12
2.3	TRATAMENTO DE HEMOPTISE COM EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL.....	14
3	JUSTIFICATIVA.....	17
4	OBJETIVOS.....	18
4.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	18
4.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	18
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	19
5.1	POPULAÇÃO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	19
5.2	VARIÁVEIS E DEFINIÇÕES.....	19
5.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
5.4	CÁLCULO DE TAMANHO AMOSTRAL.....	24
5.5	ASPECTOS ÉTICOS.....	24
6	REFERÊNCIAS.....	25
7	ARTIGO CIENTÍFICO.....	29
8	CONCLUSÕES.....	47
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
	APÊNDICE 1 - Ficha de coleta de dados.....	49

LISTA DE ABREVIACÕES

FC	Fibrose Cística
CFTR	do inglês, <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> - Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
PVA	Polivinil lcool
CVF	Capacidade Vital Forçada
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
TC6M	Teste de Caminhada de 6 Minutos
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxignio
PSAP	Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar
INR	do inglês, <i>International Normalized Ratio</i> - ndice internacional normalizado
TP	Tempo de Protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada
IMC	ndice de Massa Corporal
DMRFC	Diabete Melito Relacionado a Fibrose Cística
ABPA	Aspergilose Broncopulmonar Alérgica
MSSA	do inglês, Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> metecilino sensível
MRSA	do inglês, Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> metecilino resistente
MNT	Micobactéria não-tuberculosa

LISTA DE TABELAS

TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1	Características dos pacientes no momento do primeiro evento de hemoptise que exigiu embolização arterial.....	41
Tabela 2	Análise univariada da regressão de cox para risco de nova hemoptise.....	42
Tabela 3	Análise multivariada da regressão de cox para risco de nova hemoptise.....	44

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS DO ARTIGO

Figura 1	Análise de Kaplan-Meier para o tempo livre de hemoptise, após cada evento prévio de hemoptise com embolização. A mediana do tempo livre de hemoptise foi 17 (IC = 8,1 - 25,9) meses e a média foi 46,2 (IC = 26,8 - 65,6) meses.....	45
Figura 2	A. Análise de Kaplan-Meier para o tempo livre de hemoptise em pacientes com e sem infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> . A mediana do tempo livre de hemoptise foi maior nos pacientes com <i>P. aeruginosa</i> (31 meses, intervalo de confiança - IC=0 a 68,5 meses) que nos pacientes sem a bactéria (4 meses, IC=1,8 a 6,2 meses; p=0,017). B. Análise de Kaplan-Meier para o tempo livre de hemoptise em pacientes com e sem infecção crônica por <i>B. cepacia</i> . A mediana do tempo livre de hemoptise foi menor nos pacientes com <i>B. cepacia</i> (4,8 meses, IC=0 a 13,2 meses) que nos pacientes sem a bactéria (31 meses, IC=0 a 70,3 meses, p=0,043).....	46

RESUMO:

Introdução: A hemoptise é uma complicação comum em pacientes com fibrose cística (FC). O tratamento com embolização de artérias brônquicas e não brônquicas pode promover controle do sangramento.

Objetivos: Determinar o tempo livre de hemoptise após embolização arterial e, secundariamente, estudar fatores associados com a recorrência do sangramento, assim como mortalidade por qualquer causa durante o período do estudo.

Métodos: Estudo coorte retrospectivo de pacientes com FC e idade ≥ 16 anos, com hemoptise e necessidade de embolização arterial, no período de 2000 a 2017.

Resultados: Ocorreram 39 episódios de hemoptise em 17 pacientes. A taxa de recorrência foi 56,4%, enquanto 17,9% dos pacientes ficaram sem hemoptise até o final do estudo, 10,3% realizaram transplante pulmonar e 15,4% foram a óbito. A mediana do tempo livre de hemoptise foi 17 meses. A mediana do tempo livre de hemoptise foi maior nos pacientes com *P. aeruginosa*, de 31 meses (intervalo de confiança - IC=0 a 68,5 meses) que nos pacientes sem a bactéria, de 4 meses (IC=1,8 a 6,2 meses; $p=0,017$). A mediana do tempo livre de hemoptise foi menor nos pacientes com *B. cepacia*, 4,8 meses (IC=0 a 13,2 meses) que nos pacientes sem a bactéria, 31 meses (IC=0 a 70,3 meses, $p=0,043$).

Conclusão: A embolização arterial foi efetiva no tratamento imediato e a longo prazo de hemoptise nos pacientes com FC, promovendo controle em 24 horas em todos os casos e uma mediana de tempo livre de recidiva de sangramento de 17 meses.

Palavras-chave: Fibrose cística. Hemoptise. Embolização de artérias brônquicas.

ABSTRACT:

Background: Hemoptysis is a common complication in patients with cystic fibrosis (CF). The treatment with bronchial and non-bronchial artery embolization may promote bleeding control.

Objectives: To determine the period free from hemoptysis following arterial embolization and to study factors associated with the recurrence of bleeding, as well as patient mortality by any cause along the study period.

Methods: Retrospective cohort of CF patients aged ≥ 16 years-old with hemoptysis and subjected to arterial embolization between 2000 and 2017.

Results: There were 39 hemoptysis episodes in 17 CF patients. Hemoptysis recurrence rate was of 56.4%, whereas 17.9% of the patients were free from hemoptysis until the end of the study, 10.3% underwent lung transplantation and 15.4% died. The median period free from hemoptysis was of 17 months. This was higher in patients with *P. aeruginosa* (31 months, confidence interval - CI = 0 – 68.5 months) than in patients without the bacterium (4 months, CI = 1.8 – 6.2 months; $p = 0.017$). Conversely, the median period free from hemoptysis was lower in patients with *B. cepacia* (4.8 months, CI = 0 - 13.2 months), than in patients without the bacterium (31 months, CI = 0 – 70.3 months, $p = 0.043$).

Conclusion: Arterial embolization was effective in both immediate and long-term hemoptysis treatment of CF patients, promoting control in 24 hour in all cases, and a median period free from bleeding recurrence of 17 months.

Keywords: Cystic fibrosis. Hemoptysis. Bronchial artery embolization.

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética recessiva (1), com maior prevalência em indivíduos brancos (2), que causa comprometimento predominantemente pulmonar devido ao prejuízo do *clearence* mucociliar das vias aéreas. Essas alterações resultam em inflamação e infecções crônicas, que levam a doença pulmonar obstrutiva progressiva, bronquiectasias e infecções respiratórias de repetição (3,4). A complicação mais grave na FC é a hemoptise maciça, presente em aproximadamente 4% dos pacientes em algum período da vida, com incidência anual próxima a 1% (5), sendo a embolização de artérias brônquicas e não brônquicas o tratamento atualmente preconizado (6).

A patogênese da hemoptise é multifatorial (7), sendo a inflamação e hipóxia crônicas um potencial proliferativo para a circulação brônquica (8), tornando as artérias tortuosas, hipertrofiadas e friáveis e assim, favorecendo sangramento para as vias aéreas (5). Embora existam fatores de risco para hemoptise maciça, tais como idade avançada, gravidade da função pulmonar e infecções crônicas por *Staphylococcus aureus*, o evento geralmente está associado a infecção respiratória e exacerbação pulmonar aguda (5). As abordagens terapêuticas dependem do volume da hemoptise e do *status* do paciente, podendo ser tratamento conservador, embolização arterial brônquica e não brônquica, assim como ressecção cirúrgica como última opção de tratamento (8).

A escolha do tratamento depende muito da gravidade e urgência das circunstâncias. Uma hemoptise é considerada maciça quando seu volume é maior que 240ml/dia ou quando for maior que 100 ml por vários dias. A indicação inequívoca para embolização arterial é hemoptise maciça com instabilidade clínica (6). No entanto, mais recentemente, a embolização de artérias brônquicas e não brônquicas tem sido recomendadas em hemoptise de menor quantidade em pacientes com baixa reserva cardiopulmonar e dificuldade de manter a via aérea pérvia, assim como para pacientes com hemoptise recorrente, com prejuízo da qualidade de vida e prejuízo na fisioterapia respiratória e higiene brônquica (9,10). A realização de broncoscopia e de angiogramografia de tórax não faz parte da rotina antes do tratamento definitivo com embolização, embora essa última possa auxiliar no conhecimento da anatomia das artérias brônquicas e colaterais aortobrônquicas, localização do sangramento, tornando a embolização mais efetiva (6).

A primeira embolização de artérias brônquicas para controle de hemoptise foi publicada em 1974, por Remy et al (11). Desde então, há diversas publicações sugerindo algoritmos variados para o tratamento da hemoptise com embolização. O objetivo principal do

procedimento é obstruir o fluxo sanguíneo da artéria responsável pelo sangramento. A taxa de sucesso no controle da hemoptise com embolização tem aumentado nos últimos anos com a introdução de tecnologias de cateteres e materiais embólicos melhores (12). Essa intervenção terapêutica tem sido efetiva, particularmente em pacientes com FC, alcançando controle imediato do sangramento em mais de 90% dos casos (9,13). Contudo, sangramentos recorrentes após a embolização são uma complicação conhecida, com incidência entre 10-52%, constituindo uma limitação dessa técnica a médio e longo prazos (14).

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar retrospectivamente o tratamento da hemoptise com embolização de artérias brônquicas e não brônquicas em paciente com FC acompanhados no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com objetivo de avaliar o tempo livre de hemoptise após embolização arterial, características clínicas, fatores associados com a recorrência do sangramento e mortalidade por qualquer causa durante o período do estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística é uma doença genética recessiva, na qual ocorre defeito de um gene que codifica um canal de cloreto amplamente distribuído em superfícies epiteliais, o regulador da condutância transmembrana da FC (CFTR) (1).

O CFTR está presente nos epitélios das vias aéreas, seios paranasais, pâncreas, intestino, árvore biliar, canal deferente e canais de suor. Defeitos na função desse regulador nesses órgãos causam alterações pulmonares, como bronquiectasias, e infecções respiratórias de repetição e, em alguns casos, podem levar a insuficiência pancreática, doença hepática, episódios de obstrução intestinal e infertilidade (15).

A doença é relativamente comum entre indivíduos brancos originários do norte da Europa, fato que faz com que sua frequência seja alta na Europa, América do Norte e Austrália (1 para 3.000 nascidos vivos) (2). No Brasil, estudos mostraram incidência de 1 para 7.359 e 1 para 9.520 nascidos vivos. Porém existe importante variação de região para região, sendo a maior incidência no estado do Rio Grande do Sul (16). Em 2013, a sobrevida média prevista para pacientes com FC foi de 40,7 anos. Apesar de ser uma doença multissistêmica, 85% da mortalidade é resultado de doença pulmonar (3).

A deterioração da função pulmonar ocorre devido ao prejuízo do *clearance* mucociliar das vias aéreas, resultando em infecção e inflamação crônica que levam a doença obstrutiva progressiva (3,4). As manifestações pulmonares incluem infecções persistentes com patógenos típicos da FC, como *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* (17). Além disso, os pacientes apresentam tosse e produção crônica de escarro, sibilos, baqueteamento digital e anormalidades pulmonares persistentes, como bronquiectasias, atelectasias e infiltrados observados nas radiografias de tórax (17).

A evolução clínica da FC depende principalmente das complicações a longo prazo, as quais envolvem predominantemente o trato respiratório, sendo que a mais severa é a hemoptise (18).

2.2 HEMOPTISE NA FIBROSE CÍSTICA

Hemoptise é uma complicação comum da FC principalmente com a evolução progressiva da doença (19), ocorrendo em mais de 60% dos pacientes acima de 18 anos (20). Um estudo retrospectivo de 440 indivíduos israelenses com FC mostrou que 9,1% dos pacientes apresentaram hemoptise em um período de 5 anos de observação (21). Aproximadamente 4,1% de todos os pacientes com FC apresentarão hemoptise maciça durante um período da vida e a incidência anual é 0,87% ou 1 em cada 115 pacientes por ano (5).

A patogênese da hemoptise é multifatorial (7), sendo a inflamação e hipóxia crônica um potencial proliferativo importante da circulação brônquica (14) em que a combinação do estresse mecânico e inflamatório enfraquecem as paredes das artérias submucosas, hipertrofiadas e friáveis, causando sangramento para as vias aéreas (12). Embora existam fatores de risco associados com hemoptise maciça, tais como idade mais avançada, doença pulmonar grave e presença de *Staphylococcus aureus* na cultura de escarro, em geral, ela está associada com infecção respiratória ou exacerbação pulmonar (5).

As abordagens terapêuticas para pacientes que apresentam hemoptise podem ser tratamento médico conservador, embolização de artérias brônquicas e não brônquicas e cirurgia, dependendo da quantidade de sangramento, da urgência e do *status* de saúde do paciente (8).

A hemoptise pode ser classificada de acordo com o volume de sangramento e de acordo com a gravidade clínica. Hemoptise com volume menor que 5 ml é considerada mínima e não precisa ser notificada à equipe de saúde, exceto se for o primeiro episódio ou se for recorrente. Sangramento igual ou maior que 5 ml exige avaliação. Entretanto, existe dificuldade em determinar a necessidade ou benefício de internação hospitalar nas hemoptises leves. Há recomendações de que sangramentos entre 10 e 60 ml necessitariam admissão hospitalar, porém muitos destes casos são manejados de forma confortável e bem-sucedida em nível domiciliar, em especial nos pacientes com episódios prévios de hemoptise. O tratamento com antibióticos tem sido recomendado como parte da estratégia terapêutica em pacientes com hemoptise igual ou maior que 5 ml (6,22).

Uma hemoptise é considerada maciça quando seu volume é maior que 240 ml/dia ou quando for maior que 100 ml/dia por vários dias. Estes pacientes devem ser referenciados para centros que disponham de radiologia intervencionista com embolização de artérias brônquicas e não brônquicas e consultoria de cirurgia torácica. A indicação inequívoca de

embolização arterial é hemoptise maciça com instabilidade clínica (6). Nesse caso, é necessária imediata estabilização do paciente com proteção da via aérea, oxigenação adequada, suporte hemodinâmico e correção de possíveis alterações de coagulação que possam estar presente (23). Assim como o tratamento com embolização, os pacientes com hemoptise maciça devem ter interrompidas as técnicas de *clearance* de vias aéreas, a terapia inalatória com solução hipertônica e o suporte de ventilação não invasiva com dois níveis de pressão (BIPAP). A ressecção cirúrgica pulmonar deve ser realizada como último recurso terapêutico no tratamento da hemoptise maciça (6).

Nos pacientes com hemoptise maciça e estabilidade clínica, faltam evidências que fundamentem a indicação de embolização arterial. O tratamento clínico conservador deve ser instituído na maioria dos pacientes com hemoptise, o qual consiste em antibioticoterapia intravenosa, início de ácido tranexâmico oral ou intravenoso, suspensão ou adaptação de fisioterapia respiratória e suspensão de nebulizações com medicações inalatórias e uso de anti-inflamatórios não esteroides (6,24).

A realização de broncoscopia não está indicada de rotina como diagnóstico e tratamento de hemoptise maciça, e ainda pode atrasar o tratamento definitivo com a embolização arterial (6). Apesar de não existir consenso para realização de exames de imagens, como angiotomografia de tórax, em pacientes com FC e hemoptise (6), a localização do sangramento antes da angiografia proporciona uma intervenção mais efetiva e eficiente, pois adiciona informações sobre anatomia das artérias brônquicas e colaterais aortobrônquicas (25). Em estudo recente, Lin et al (26), confirmaram excelente sensibilidade (94%), especificidade (100%) e valor preditivo negativo (100%) da angiotomografia para detecção de artérias patológicas em 52 pacientes com hemoptise. Portanto, o *Interventionalist's Guide to Hemoptysis in Cystic Fibrosis*, recomenda a realização de angiotomografia para todos os pacientes estáveis, antes da intervenção (25).

Mais recentemente, a embolização de artérias brônquicas e não brônquicas tem sido recomendada em outras situações que não a hemoptise maciça. Uma destas situações é hemoptise de menor quantidade em pacientes com baixa reserva cardiopulmonar e dificuldade em manter a via aérea pérvia. Outra situação é hemoptise recorrente não maciça, com prejuízo da qualidade de vida dos pacientes e prejuízo para realização de fisioterapia respiratória e higiene brônquica (9,10). Ainda, alguns autores defendem o tratamento eletivo com embolização arterial em pacientes com hemoptise menor que 100 ml, mas com função pulmonar gravemente comprometida – definida por volume expiratório forçado no primeiro

segundo (VEF₁) <35% do previsto, pois estes casos estariam associados a desfechos mais graves (27).

2.3 TRATAMENTO DE HEMOPTISE COM EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL

A primeira embolização de artérias brônquicas relatada para o controle de hemoptises foi publicada por Remy et al. em 1974 (11). Desde então, há diversas publicações sugerindo algoritmos variados para o tratamento da hemoptise com embolização (28).

Os cateteres utilizados para a embolização geralmente são dos tamanhos 4,0 a 5 French (25). Porém, nos últimos 7 anos, microcateteres têm sido utilizados quando há dificuldade de avançar o cateter até uma posição segura para embolização. Muitas vezes, um cateter de infusão é usado nesses casos. Na técnica de Seldinger, o cateter é introduzido pela artéria femoral através de um introdutor. Como procedimento de rotina, a aorta ascendente e as artérias intercostais torácicas são examinadas com angiografia para a identificação das artérias brônquicas (29), vasos colaterais e uma visão geral da distribuição da doença (25). Para as artérias brônquicas que não foram bem localizadas em angiotomografia ou aortografia prévias, uma busca sistemática ao longo da circunferência da aorta descendente deve ser realizada (25).

Após a identificação da anatomia e da localização das artérias responsáveis pelo sangramento, a base do cateter é posicionada na origem da artéria brônquica e então há a introdução de um microcateter em posição superseletiva que perfunde o território alvo para a embolização. A região é embolizada para estase ou quase estase do sangramento (25). O tratamento com embolização superseletiva melhora a duração e segurança do procedimento (30), deixando as áreas não desejadas seguras de possíveis fluxos colaterais (25). Além disso, embolização causa alteração na hemodinâmica, pois com a obstrução da artéria brônquica o fluxo dos vasos colaterais pode ser invertido para áreas próximas compartilhadas. Uma angiografia final da artéria tratada é adquirida para confirmar o controle do sangramento. Se artérias adicionais ou colaterais brônquicas forem suspeitas de perfundir o território do sangramento, estas serão seletivamente cateterizadas e embolizadas de forma similar (25).

Os agentes embólicos utilizados na embolização são polivinil álcool (PVA), com partículas que variam de tamanho de 150 a 550 µ, partículas de gelatina (Gelfoam) e espirais de Gianturco, ou, ainda, uma combinação de dois ou mais desses materiais (29). As partículas de PVA são as mais utilizadas nas embolizações e são preferíveis em relação às partículas de gelatina, as quais são de componente reabsorvível e pode fornecer um resultado menos

duradouro, quando comparado com partículas permanentes como de PVA. Os espirais de Gianturco devem ser evitados quando se deseja preservar o acesso a futuros locais de hemorragia brônquica, permitindo o retratamento de um vaso afetado, quando necessário (28).

O objetivo principal do procedimento é obstruir o fluxo sanguíneo na artéria responsável pelo sangramento. No entanto, alguns autores têm defendido que todos os vasos dilatados e suspeitos devem ser embolizados devido à alta taxa de recorrência de sangramento nestes sítios (5,31,32). Em 90% dos pacientes, o sangramento se origina de artérias brônquicas dilatadas e tortuosas. Nos demais, a origem é nas artérias sistêmicas não brônquicas através de circulação colateral (9,33,34).

A taxa de sucesso no controle de hemoptise com embolização tem aumentado nos últimos anos com a introdução de tecnologias de cateteres e materiais embólicos melhores (12). A embolização arterial tem sido efetiva particularmente no manejo de hemoptise na FC. Nas séries de Fellows et al e Cohen et AL, 31 de 33 pacientes (94%) tiveram controle imediato do sangramento (9,13). Brinson et al relatou 13 pacientes com FC submetidos a 28 embolizações (27). Nesse estudo, 9 pacientes (70%) necessitaram de um procedimento, enquanto 4 pacientes (30%) precisaram de múltiplas sessões para controle do sangramento, durante a mesma internação. Dave et al, relataram que de 58 pacientes com hemoptise submetidos a embolização, 23 pacientes (40%) necessitaram de mais que um procedimento devido a recorrência da hemoptise (35). Contudo, sangramentos recorrentes após a embolização arterial é uma complicação conhecida, com incidência entre 10-52% e coloca uma limitação nessa técnica em médio e longo prazo (14).

Uma abordagem amplamente aceita é tratar artérias brônquicas ipsilateralmente na primeira sessão. Em caso de recorrência, após uma embolização bem sucedida, deve-se pesquisar uma artéria sistêmica não brônquica (12,36). A embolização bilateral é realizada apenas se durante o procedimento ocorrer hemoptise ou instabilidade (25). Esta abordagem limita o risco de embolizações fora do alvo, mas pode aumentar o número de procedimentos necessários para obter a hemostasia (36). Outros pesquisadores sugerem uma abordagem mais abrangente como primeira opção de tratamento, incluindo a embolização de todas as artérias brônquicas visualizadas (10,27).

Outro ponto de discussão é começar por arteriografia torácica ou iniciar diretamente com angiografia seletiva de artéria brônquica (10,27). Brinson et al descreveram uma abordagem na qual a realização de arteriografia brônquica seletiva é realizada no primeiro tratamento e arteriografia torácica ou subclávia para hemoptises recorrentes. Além disso,

referem que se não houver artérias brônquicas anormais no tratamento inicial, a avaliação sistêmica deve ser realizada (27).

As complicações da embolização arterial são raras, sendo que a maioria dos pacientes podem apresentar sintomas leves, como desconforto torácico, mal-estar e febre baixa que tendem a ter resolução espontânea em poucos dias (19). A complicação mais temida do procedimento é o infarto da medula espinhal. O risco existe porque a artéria espinhal anterior pode originar-se da artéria brônquica em mais de 5% dos pacientes, frequentemente do lado direito (37). Outras complicações descritas na literatura são necrose brônquica, fístula broncoesofágica, sintomas neurológicos e injúria do nervo frênico com paralisia diafragmática, sendo todos devido a embolização de vasos fora do alvo (25). Para redução desse risco, a arteriografia brônquica seletiva deve ser realizado antes de qualquer embolização, com injeção seletiva, principalmente a direita para identificar se ramos das artérias vertebrais estão presentes (38), assim como localizar vasos com distribuição anatômica distinta e presença de vasos colaterais.

As principais contraindicações da embolização arterial brônquica e não brônquica decorrem principalmente da angiografia, incluindo coagulopatias, insuficiência renal e alergia grave ao contraste (37).

A cirurgia também consiste em opção terapêutica no manejo da hemoptise maciça em pacientes com FC. A ressecção pulmonar deve ser realizada apenas como último recurso, quando há falhas do tratamento conservador e da embolização arterial (6).

3 JUSTIFICATIVA

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é centro de referência para tratamento da FC. O Programa de FC do HCPA teve seu início em 1983 com a equipe de pneumopediatria. Ao redor de um núcleo inicialmente pequeno foi se formando, progressivamente, uma equipe multiprofissional. A melhora da sobrevida dos pacientes e o crescente número de adultos exigiram que, em 1998, fosse criado o Programa para FC do Adulto do HCPA. O HCPA atualmente é um dos maiores centros do Brasil para tratar FC pediátrica e adulta.

Com o crescente número de pacientes adultos, as complicações da doença pulmonar progressiva passaram a exigir crescente atenção para o manejo clínico e, dentre elas, a hemoptise surgiu como um dos maiores desafios para avaliação e tratamento. A partir de 2000, foi iniciada a realização do procedimento de embolização arterial para tratamento da hemoptise no HCPA. Nos últimos anos, um crescente número de embolizações arteriais têm sido realizadas para tratar hemoptise nestes pacientes. Os estudos sobre embolização arterial para tratar hemoptise na FC são escassos em nosso meio. A análise retrospectiva dos desfechos pós-embolização arterial para tratamento da hemoptise em adolescentes e adultos com FC pode contribuir para melhor planejamento futuro do manejo da hemoptise nesta população.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o tempo livre de hemoptise maior em pacientes adolescentes e adultos com FC atendidos no HCPA com hemoptise e submetidos ao tratamento com embolização arterial.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Analisar os fatores associados com a recorrência de hemoptise maior após embolização arterial, assim como a mortalidade por qualquer causa durante o período do estudo.

5 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma coorte retrospectiva de todos os pacientes adolescentes e adultos com FC atendidos no HCPA por hemoptise e submetidos à embolização arterial no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017.

5.1 POPULAÇÃO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A população do estudo foi constituída por pacientes adolescentes e adultos com FC atendidos no HCPA por hemoptise e submetidos a tratamento com embolização arterial.

Foram incluídos no estudo pacientes com idade ≥ 16 anos cujo diagnóstico de FC foi realizado de acordo com critérios de consenso da *Cystic Fibrosis Foundation* (39), tendo como base achados clínicos compatíveis com a doença e teste do suor positivo (cloro > 60 mEq/L) ou, ainda, nos casos com teste do suor limítrofe ou normal, tendo a presença de duas mutações conhecidas como causadora de FC (uma em cada gene regulador da condutância transmembrana da FC – CFTR) ou a evidência de uma medida da diferença do potencial nasal anormal.

Para este estudo foram identificados por revisão de prontuário todos os pacientes com FC que, no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2017, foram tratados com embolização arterial para qualquer forma de hemoptise. A data em que o paciente foi submetido ao procedimento de embolização arterial foi definida como “data de entrada no estudo” e serviu para gerar curva de Kaplan-Meier para o grupo até ocorrência do desfecho principal.

O desfecho principal foi a ocorrência de uma nova hemoptise maior, definida como sangramento que tenha exigido nova embolização arterial, ou que tenha exigido ventilação mecânica ou tenha causado morte. O desfecho secundário foi avaliar os fatores associados a recidiva de sangramento e a mortalidade por qualquer causa durante o período de estudo, a partir da data de inclusão do paciente. Estas informações foram obtidas por revisão de prontuário. Os desfechos foram avaliados até março de 2018, data definida como “fim do período do estudo”. O tempo decorrido entre a embolização arterial inicial até o desfecho foi registrado.

5.2 VARIÁVEIS E DEFINIÇÕES

Os dados das seguintes variáveis foram registrados na “data de entrada no estudo”:

- Data da entrada
- Data de nascimento
- Idade do diagnóstico de FC (anos)
- Sexo
- Etnia
- Presença da mutação F508del homocigoto ou heterocigoto
- Índice de massa corporal (IMC)
- *Status* pancreático: suficiência ou insuficiência
- Diabetes melito relacionada à FC (DMRFC)
- História de pneumotórax
- História de hemoptise
- História de embolizações prévias
- Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)
- Síndrome da obstrução intestinal distal
- Doença hepática com registro do escore ecográfico hepático.
- Transplante hepático
- Infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*
- Infecção crônica por *Burkholderia cepacia*
- Infecção crônica por *Staphylococcus aureus* metilino sensível (MSSA)
- Infecção crônica por *Staphylococcus aureus* metilino resistente (MRSA)
- Infecção crônica por micobactéria não tuberculosa (MNT)
- Uso da dornase alfa inalatória
- Uso do colistin inalatório
- Use da tobramicina inalatória
- Uso contínuo de azitromicina
- Listado para transplante pulmonar
- Espirometria
 - a) Capacidade vital forçada (CVF – em litros e em % do previsto)
 - b) VEF₁ (em litros e em % do previsto)
 - c) Relação VEF₁/CVF
- Teste de caminhada de 6 minutos
 - a) Distância percorrida (em metros e em % do previsto)
 - b) Saturação periférica de oxigênio (SpO₂) basal

c) SpO₂ final

- Pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) estimada por Doppler ecocardiografia
- Contagem de plaquetas
- Tempo de protrombina - INR
- Tempo de tromboplastina ativado (KTTP)
- Classificação da hemoptise:
 - a) hemoptise maciça (volume > 240 ml);
 - b) hemoptise recorrente com volume > 100 ml por alguns dias;
 - c) hemoptise recorrente < 100 ml por alguns dias, interferindo com o estilo de vida do paciente e/ou realização de fisioterapia efetiva.
- Ventilação mecânica invasiva
- Tomografia de tórax prévia
 - a) Número de lobos com bronquiectasias
 - b) Lobo com envolvimento mais grave
- Fibrobroncoscopia
 - a) Identificação do sítio do sangramento
 - b) Colocação de cateter bloqueador
- Angiotomografia do tórax na vigência do sangramento
 - a) Identificação de circulação anômala.

Os dados das seguintes variáveis foram registrados após a realização da embolização arterial:

- Artérias embolizadas
- Material utilizado para a embolização
- Sintomas pós-embolização
 - a) Dor torácica
 - b) Febre
 - c) Disfagia
 - d) Piora da dispneia
 - e) Sintoma neurológico
- Uso de ácido tranexâmico
 - a) Uso antes da internação
 - b) Uso durante a internação
 - c) Uso após a internação

Neste estudo, insuficiência pancreática foi definida pelo uso de enzimas pancreáticas e suficiência pancreática pelo não uso de enzimas. Infecção crônica por *P. aeruginosa*, *B. cepacia* ou *Staphylococcus aureus* foi definida pela cultura positiva para referida bactéria em três ou mais amostras de escarro nos últimos 12 meses. DMRFC foi identificada pelo uso de insulina durante o tratamento ambulatorial.

Para o registro da função pulmonar, foi utilizada a última espirometria (antes do episódio de hemoptise) realizada em condições de estabilidade clínica. A espirometria é um exame realizado na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA, utilizando o equipamento *Jaeger – v 4.31a* (Jaeger, Wuerzburg, Alemanha). De rotina são realizadas três manobras expiratórias forçadas com curvas aceitáveis tecnicamente, sendo selecionada aquela com valores mais elevados. Foram registrados o VEF₁, CVF e VEF₁/CVF. Os valores são expressos em litros e em percentagem do previsto para sexo, idade e altura (40). Da mesma forma, foram registrados os dados obtidos no último TC6M realizado em condições clínicas de estabilidade no HCPA. O TC6M é realizado no HCPA de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* (41). A distância que o paciente é capaz de percorrer em um período de 6 minutos é determinada utilizando um corredor de 30 metros. A distância percorrida em 6 minutos é registrada em metros e em % do previsto. O cálculo da distância prevista é realizado através de equações de normalidade para a população brasileira (42). As medidas da SpO₂ basal e da SpO₂ final são feitas através de um oxímetro de pulso (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton, CA, EUA).

A embolização arterial para tratamento da hemoptise foi realizada pela radiologia intervencionista do HCPA e segue na Técnica de Seldinger (29). Nessa técnica, é realizada punção da artéria femoral comum, seguido de cateterismo seletivo das artérias brônquicas. Após, há realização de microcateterismo coaxial superseletivo dos ramos anômalos com microcateter 2,8 F. É executada a embolização superseletiva com partículas de polivinil álcool (PVA), 300 a 500 e 500 a 700 micra. Após, há revisão da vascularização adjacente, intercostal, frênicas e mamária interna. Para o presente estudo, foram revisados os laudos das embolizações com registro de qual artéria foi embolizada: artéria brônquica direita, artéria brônquica esquerda, tronco costobrônquico ou artérias sistêmicas (artéria subclávia, intercostal, mamária interna, frênica inferior, troco tireocervical, tronco toracoscromial). Quando houve embolização de mais de um vaso, foi registrado o número de vasos embolizados, assim como artéria predominantemente alterada naquela embolização.

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações colhidas foram digitadas em base de dados no programa Microsoft® Excel 2014, sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0.

Foi realizada uma análise descritiva para as variáveis em estudo. Os dados quantitativos foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou como mediana (desvio interquartilico – DI) conforme a distribuição dos mesmos. Os dados qualitativos serão expressos em porcentagem.

Curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para demonstrar a sobrevida ao longo do tempo. Pacientes que foram submetidos a transplante pulmonar ou pacientes que faleceram por outras causas que não hemoptise foram censurados na data do evento. Os pacientes que permaneceram sem a ocorrência de nova hemoptise maior foram censurados no “fim do período do estudo”.

O método de regressão de risco proporcional de Cox foi utilizado para identificar os fatores de risco para a ocorrência de nova hemoptise maior e para determinar a associação entre as características basais dos pacientes e o desfecho. O tempo até a ocorrência de nova hemoptise maior é o desfecho principal. Análise de risco proporcional univariada foi realizada para cada variável e o valor de p do qui-quadrado de Wald calculado. O método de razão de verossimilhança foi utilizado para determinar a razão de risco, sendo utilizada para aproximar o risco relativo. Após realizar a análise univariada de Cox para todas as variáveis preditoras, foram incluídas no modelo multivariado as variáveis não colineares que apresentaram valor de $p < 0,1$. Assim, as variáveis com $p < 0,1$ foram incluídas na análise de regressão de Cox multivariada pelo método *stepwise forward*. Um valor de $p > 0,1$ foi o critério para remover as variáveis do modelo.

Ainda, os pacientes foram divididos em 3 grupos conforme o tempo decorrido entre a embolização arterial e a ocorrência de nova hemoptise maior: a) imediato – ocorrência de nova hemoptise maior nas primeiras 24 horas pós-embolização; b) precoce – ocorrência de nova hemoptise maior depois de 24 horas até 30 dias pós-embolização; c) tardio - ocorrência de nova hemoptise maior depois de 30 dias pós-embolização. Para a comparação entre os grupos, foram utilizados teste de Kruskal-Wallis (variáveis ordinais ou contínuas sem distribuição normal), análise de variância para um fator (variáveis contínuas com distribuição normal) ou teste do qui-quadrado, utilizando, correção de Yates ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas.

Todos os testes estatísticos utilizados foram bicaudais e foi estabelecido nível de significância de 5%.

5.4 CÁLCULO DE TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo de tamanho amostral foi baseado na proporção de pacientes com recorrência de hemoptise que exija nova embolização arterial. Em dois estudos prévios, Van den Heuvel et al., 2007 e Barben et al., 2003, nos quais as taxas de recorrência foram, respectivamente de 47% e 46% (43,44). Assim, considerando a proporção esperada de recorrência de 47%, intervalo de confiança de 95% e amplitude total do intervalo de confiança de 0,30, o cálculo amostral aproximado foi de 41 casos.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido e aprovado após avaliação da Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA (Projeto 180297).

Os pesquisadores do estudo se comprometeram com o sigilo das informações obtidas e assinaram Termo de Compromisso para Utilização de Dados.

6 REFERÊNCIAS

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1066-73.
2. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ*. 2016;352:i859.
3. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Aug;150(2):448-54.
4. Birrer P, McElvaney NG, Rudeberg A, Sommer CW, Liechti-Gallati S, Kraemer R, et al. Protease-antiprotease imbalance in the lungs of children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jul;150(1):207-13.
5. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005 Aug;128(2):729-38.
6. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1;182(3):298-306.
7. Hurt K, Simmonds NJ. Cystic fibrosis: management of haemoptysis. *Paediatr Respir Rev*. 2012 Dec;13(4):200-5.
8. Stern RC, Wood RE, Boat TF, Matthews LW, Tucker AS, Doershuk CF. Treatment and prognosis of massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1978 May;117(5):825-8.
9. Cohen AM, Doershuk CF, Stern RC. Bronchial artery embolization to control hemoptysis in cystic fibrosis. *Radiology*. 1990 May;175(2):401-5.
10. Andersen PE. Imaging and interventional radiological treatment of hemoptysis. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2006 Oct;47(8):780-92.
11. Rémy J, Voisin C, Dupuis C, Beguery P, Tonnel AB, Denies JL, et al. [Treatment of hemoptysis by embolization of the systemic circulation]. *Ann Radiol (Paris)*. 1974 Feb;17(1):5-16.
12. Mal H, Rullon I, Mellot F, Brugière O, Sleiman C, Menu Y, et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. *Chest*. 1999 Apr;115(4):996-1001.
13. Fellows KE, Khaw KT, Schuster S, Shwachman H. Bronchial artery embolization in cystic fibrosis; technique and long-term results. *J Pediatr*. 1979 Dec;95(6):959-63.
14. Najarian KE, Morris CS. Arterial embolization in the chest. *J Thorac Imaging*. 1998 Apr;13(2):93-104.
15. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr*. 2007 Jul;151(1):85-9.
16. Santos GPC, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. [Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005 Jun;81(3):240-4.
17. Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016 Mar;37(1):1-8.
18. Antonelli M, Midulla F, Tancredi G, Salvatori FM, Bonci E, Cimino G, et al. Bronchial artery embolization for the management of nonmassive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2002 Mar;121(3):796-801.

19. Sweezey NB, Fellows KE. Bronchial artery embolization for severe hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 1990 Jun;97(6):1322-6.
20. di Sant'agnese PA, Davis PB. Cystic fibrosis in adults. 75 cases and a review of 232 cases in the literature. *Am J Med*. 1979 Jan;66(1):121-32.
21. Efrati O, Harash O, Rivlin J, Bibi H, Meir M-Z, Blau H, et al. Hemoptysis in Israeli CF patients--prevalence, treatment, and clinical characteristics. *J Cyst Fibros*. 2008 Jul;7(4):301-6.
22. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014 May;13 Suppl 1:S23-42.
23. Håkanson E, Konstantinov IE, Fransson SG, Svedjeholm R. Management of life-threatening haemoptysis. *Br J Anaesth*. 2002 Feb;88(2):291-5.
24. Adult CF clinical guidelines [Internet]. [cited 2016 May 14]. Available from: <http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/cystic-fibrosis/clinical-guidelines/>
25. Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, Johnson GE, Shivaram GM, Valji K. An Interventionalist's Guide to Hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2018 Apr;38(2):624-41.
26. Lin Y, Chen Z, Yang X, Zhong Q, Zhang H, Yang L, et al. Bronchial and non-bronchial systemic arteries: value of multidetector CT angiography in diagnosis and angiographic embolisation feasibility analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013 Dec;57(6):644-51.
27. Brinson GM, Noone PG, Mauro MA, Knowles MR, Yankaskas JR, Sandhu JS, et al. Bronchial artery embolization for the treatment of hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1951-8.
28. Sidhu M, Wieseler K, Burdick TR, Shaw DWW. Bronchial artery embolization for hemoptysis. *Semin Interv Radiol*. 2008 Sep;25(3):310-8.
29. Barben J, Robertson D, Olinsky A, Ditchfield M. Bronchial artery embolization for hemoptysis in young patients with cystic fibrosis. *Radiology*. 2002 Jul;224(1):124-30.
30. Tanaka N, Yamakado K, Murashima S, Takeda K, Matsumura K, Nakagawa T, et al. Superselective bronchial artery embolization for hemoptysis with a coaxial microcatheter system. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 1997 Feb;8(1 Pt 1):65-70.
31. Barben JU, Ditchfield M, Carlin JB, Robertson CF, Robinson PJ, Olinsky A. Major haemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. *J Cyst Fibros*. 2003 Sep;2(3):105-11.
32. Vidal V, Therasse E, Berthiaume Y, Bommart S, Giroux M-F, Oliva VL, et al. Bronchial artery embolization in adults with cystic fibrosis: impact on the clinical course and survival. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2006 Jun;17(6):953-8.
33. Keller FS, Rosch J, Loflin TG, Nath PH, McElvein RB. Nonbronchial systemic collateral arteries: significance in percutaneous embolotherapy for hemoptysis. *Radiology*. 1987 Sep;164(3):687-92.
34. Thompson AB, Teschler H, Rennard SI. Pathogenesis, evaluation, and therapy for massive hemoptysis. *Clin Chest Med*. 1992 Mar;13(1):69-82.
35. Dave BR, Sharma A, Kalva SP, Wicky S. Nine-year single-center experience with transcatheter arterial embolization for hemoptysis: medium-term outcomes. *Vasc Endovascular Surg*. 2011 Apr;45(3):258-68.
36. Remy-Jardin M, Bouaziz N, Dumont P, Brillet P-Y, Bruzzi J, Remy J. Bronchial and nonbronchial systemic arteries at multi-detector row CT angiography: comparison with conventional angiography. *Radiology*. 2004 Dec;233(3):741-9.

37. Swanson KL, Johnson CM, Prakash UBS, McKusick MA, Andrews JC, Stanson AW. Bronchial artery embolization : experience with 54 patients. *Chest*. 2002 Mar;121(3):789-95.
38. Burke, C.T., and Mauro, M.A. (2004). Bronchial artery embolization. *Semin. Interv. Radiol.* 21, 43-48.
39. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):589-95.
40. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007 Aug;33(4):397-406.
41. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
42. Soares MR, Pereira CA de C. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011 Oct;37(5):576-83.
43. van den Heuvel MM, Els Z, Koegelenberg CF, Naidu KM, Bolliger CT, Diacon AH. Risk factors for recurrence of haemoptysis following bronchial artery embolisation for life-threatening haemoptysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Aug;11(8):909-14.
44. Barben JU, Ditchfield M, Carlin JB, Robertson CF, Robinson PJ, Olinsky A. Major haemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. *J Cyst Fibros*. 2003 Sep;2(3):105-11.
45. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007 Aug;33(4):397-406.
46. Swezey NB, Fellows KE. Bronchial artery embolization for severe hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 1990 Jun;97(6):1322-6.
47. Cipolli M, Perini S, Valletta EA, Mastella G. Bronchial artery embolization in the management of hemoptysis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1995 Jun;19(6):344-7.
48. Tonkin IL, Hanissian AS, Boulden TF, Baum SL, Gavant ML, Gold RE, et al. Bronchial arteriography and embolotherapy for hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1991 Aug;14(4):241-6.
49. Vidal V, Therasse E, Berthiaume Y, Bommart S, Giroux M-F, Oliva VL, et al. Bronchial artery embolization in adults with cystic fibrosis: impact on the clinical course and survival. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2006 Jun;17(6):953-8.
50. Pathak V, Stavas JM, Ford HJ, Austin CA, Aris RM. Long-term outcomes of the bronchial artery embolization are diagnosis dependent. *Lung India*. 2016 Feb;33(1):3-8.
51. Leitão JH, Sousa SA, Ferreira AS, Ramos CG, Silva IN, Moreira LM. Pathogenicity, virulence factors, and strategies to fight against *Burkholderia cepacia* complex pathogens and related species. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010 Jun;87(1):31-40.
52. Sajjan US, Sun L, Goldstein R, Forstner JF. Cable (cbl) type II pili of cystic fibrosis-associated *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*: nucleotide sequence of the *cblA* major subunit pilin gene and novel morphology of the assembled appendage fibers. *J Bacteriol*. 1995 Feb;177(4):1030-8.
53. Tablan OC, Chorba TL, Schidlow DV, White JW, Hardy KA, Gilligan PH, et al. *Pseudomonas cepacia* colonization in patients with cystic fibrosis: risk factors and clinical outcome. *J Pediatr*. 1985 Sep;107(3):382-7.
54. Brinson GM, Noone PG, Mauro MA, Knowles MR, Yankaskas JR, Sandhu JS, et al. Bronchial artery embolization for the treatment of hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1951-8.
55. Fraser KL, Grosman H, Hyland RH, Tullis DE. Transverse myelitis: a reversible complication of bronchial artery embolisation in cystic fibrosis. *Thorax*. 1997 Jan;52(1):99-101.

56. Ivanick MJ, Thorwarth W, Donohue J, Mandell V, Delany D, Jaques PF. Infarction of the left main-stem bronchus: a complication of bronchial artery embolization. *AJR Am J Roentgenol.* 1983 Sep;141(3):535-7.

7 ARTIGO CIENTÍFICO

8 CONCLUSÕES

Concluindo, nessa coorte retrospectiva foi demonstrado que a embolização arterial foi efetiva no tratamento imediato, precoce e a longo prazo de hemoptise nos pacientes com FC, promovendo controle em 24 h em 100% dos casos, com um tempo mediano livre de recidiva de sangramento de 17 meses. Infecção respiratória bacteriana crônica foi associada a risco de recidiva de sangramento. Os pacientes que possuíam infecção por *P. aeruginosa* tiveram tempo livre até recidiva maior que os que não eram infectados e o contrário foi observado nos pacientes com infecção por *B. cepacia*, os quais tiveram um menor tempo até recidiva.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, esse estudo mostrou que apesar do avanço técnico e da experiência profissional da embolização arterial brônquica nesses 18 anos de estudo, ainda assim existe uma taxa de recorrência alta, chegando a 56% dos casos embolizados.

O tratamento de escolha da hemoptise maciça e crônica recorrente que interfira na qualidade de vida dos pacientes é a embolização arterial. Por isso, a identificação de fatores associados a recidiva de hemoptise é fundamental para planejar tratamentos futuros.

Assim, são necessárias novas pesquisas prospectivas e com maior número de pacientes para esclarecer melhor os fatores de risco associados com a hemoptise de repetição em pacientes com FC. Também aprimoração da intervenção terapêutica pode contribuir para a maior sobrevida e melhor qualidade de vida destes pacientes.

APÊNDICE 1 - Ficha de coleta de dados

1. Caso – embolização independente do paciente
2. Nome do paciente
3. Código do paciente
4. Prontuário HCPA
5. Data da hemoptise: ___/___/___ (dd/mm/aa)
6. Data da embolização: ___/___/___ (dd/mm/aa)
7. *Recidiva de hemoptise com necessidade de nova embolização: (0) NÃO (1) SIM
7.1 Nova hemoptise c/ embolização nas primeiras 24h (imediate) (0) NÃO (1) SIM
7.2 Nova hemoptise c/ embolização entre 24 horas e 30 dias (precoce) (0) NÃO (1) SIM
7.3 Nova hemoptise c/ embolização > 30 dias (tardio) (0) NÃO (1) SIM
7.4 Tempo decorrido para nova embolização: ___ MESES
8. *Nova hemoptise com necessidade de VM: (0) NÃO (1) SIM
8.1 Tempo decorrido até nova hemoptise com necessidade de VM: ___MESES
9. * Nova hemoptise que leve a óbito (0) NÃO (1) SIM
9.1 Tempo decorrido até nova hemoptise que leve a óbito: ___ MESES
10. ** Mortalidade por qualquer causa até término do estudo: (0) NÃO (1) SIM
10.1 Tempo decorrido em meses até o óbito: _____MESES
11. Tempo livre de hemoptise após embolização, até o fim do estudo _____ MESES
12. Sexo: (0) FEMININO (1) MASCULINO
13. Idade: _____ ANOS
14. Etnia: (1) BRANCA (2) NÃO – BRANCA
15. Idade do diagnóstico de FC: _____ ANOS
16. Mutação Delta F 508: (0) AUSÊNCIA (1) HETEROZIGOTO (2) HOMOZIGOTO
17. Peso (Kg): _____Kg
18. Altura (m): _____ m
19. Índice de massa corporal (IMC): _____ kg/m ²
20. Insuficiência pancreática: (0) NÃO (1) SIM
21. Diabetes mellito relacionada a FC (DMRFC): (0) NÃO (1) SIM
22. História de pneumotórax: (0) NÃO (1) SIM
23. História de hemoptise prévia sem necessidade de embolização: (0) NÃO (1) SIM

24. História de aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA):	(0) NÃO	(1) SIM
25. História de síndrome da obstrução intestinal distal:	(0) NÃO	(1) SIM
26. Doença hepática:	(0) NÃO	(1) SIM
27. Escore ecográfico para doença hepática na FC:	_____	
28. Transplante hepático:	(0) NÃO	(1) SIM
29. Infecção crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> :	(0) NÃO	(1) SIM
30. Infecção crônica por <i>Burkholderia cepacia</i> :	(0) NÃO	(1) SIM
31. Infecção crônica por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino sensível (MSSA):	(0) NÃO	(1) SIM
32. Infecção crônica p/ <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente (MRSA):	(0) NÃO	(1) SIM
33. Infecção crônica por micobactéria não tuberculosa (MNT):	(0) NÃO	(1) SIM
33.1 <i>Mycobacterium avium</i>	(0) NÃO	(1) SIM (999) NSA
33.2 <i>Mycobacterium kansasii</i>	(0) NÃO	(1) SIM (999) NSA
33.3 <i>Mycobacterium abscessus</i>	(0) NÃO	(1) SIM (999) NSA
33.4 Outra MNT	(0) NÃO	(1) SIM (999) NSA
34. Uso de dornase alfa inalatória:	(0) NÃO	(1) SIM
35. Uso de colistin inalatório:	(0) NÃO	(1) SIM
33. Uso de tobramicina inalatória:	(0) NÃO	(1) SIM
34. Uso contínuo de azitromicina:	(0) NÃO	(1) SIM
35. Listado para lista de transplante pulmonar:	(0) NÃO	(1) SIM
36. Espirometria:	(0) NÃO	(1) SIM
36.1 CVF _____	(valor absoluto)	
36.2 CVF _____%	(porcentagem do previsto)	
36.3 VEF1 _____	(valor absoluto)	
36.4 VEF1 _____%	(porcentagem do previsto)	
36.5 VEF1/CVF _____	(valor absoluto)	
37. Teste da caminhada:	(0) NÃO	(1) SIM
37.1 SpO2 início _____%		
37.2 SpO2 final _____%		
37.3 Distância percorrida _____	METROS	
38. Pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) estimada por Ecocardiograma:	_____	

39. TC de tórax prévia: (0) NÃO (1) SIM
39.1 Presença de bronquiectasias: (0) NÃO (1) SIM
39.2 Lobo com envolvimento mais grave: (1) LSD (2) LM (3) LID (4) LSE (5) LIE
39.3 LSD (0) NÃO (1) SIM
39.4 LM (0) NÃO (1) SIM
39.5 LID (0) NÃO (1) SIM
39.6 LSE (0) NÃO (1) SIM
39.7 LIE (0) NÃO (1) SIM
40. Classificação da hemoptise: (1) Hemoptise maciça (volume > 240 ml); (2) Hemoptise recorrente com volume > 100 ml por alguns dias; (3) Hemoptise recorrente < 100 ml por alguns dias, interferindo com o estilo de vida do paciente e/ou realização de fisioterapia efetiva.
41. Necessidade de ventilação mecânica invasiva: (0) NÃO (1) SIM
42. Contagem de plaquetas: _____
43. Tempo de protrombina (INR): _____
44. Tempo de tromboplastina ativado (KTTP): _____
45. Fibrobroncoscopia: (0) NÃO (1) SIM
45.1 Identificação do sítio do sangramento: (0) NÃO (1) SIM
45.2 Colocação de cateter bloqueador: (0) NÃO (1) SIM
46. AngioTC de tórax na vigência do sangramento: (0) NÃO (1) SIM
46.1 Identificação de circulação anômala: (0) NÃO (1) SIM
46.2 Nome da artéria de origem: _____
47. Número de artérias embolizadas: _____
48. Artérias brônquicas (0) NÃO (1) SIM
49. Troco costobrônquico (0) NÃO (1) SIM
50. A. brônquica direita (0) NÃO (1) SIM
51. A. brônquica esquerda (0) NÃO (1) SIM
52. Artérias não-brônquicas (sistêmicas) (0) NÃO (1) SIM
53. A. Subclávia direita (0) NÃO (1) SIM
54. A. Subclávia esquerda (0) NÃO (1) SIM
55. A. intercostal direita (0) NÃO (1) SIM
56. A. intercostal esquerda (0) NÃO (1) SIM

57. Tronco tireocervical	(0) NÃO (1) SIM
58. Tronco toracosromial	(0) NÃO (1) SIM
59. A. tireóidea direita	(0) NÃO (1) SIM
60. A. tireóidea esquerda	(0) NÃO (1) SIM
61. A. frênica inferior direita	(0) NÃO (1) SIM
62. A. frênica inferior esquerda	(0) NÃO (1) SIM
63. A. mamária interna direita ou A. torácica interna direita	(0) NÃO (1) SIM
64. A. mamária interna direita ou A. torácica interna esquerda	(0) NÃO (1) SIM
65. Outras	(0) NÃO (1) SIM
66. PVA	(0) NÃO (1) SIM
67. Partículas de gelatina	(0) NÃO (1) SIM
68. Espirais de Gianturco	(0) NÃO (1) SIM
69. Dor torácica	(0) NÃO (1) SIM
70. Febre	(0) NÃO (1) SIM
71. Disfagia	(0) NÃO (1) SIM
72. Piora da dispneia	(0) NÃO (1) SIM
73. Sintoma neurológico	(0) NÃO (1) SIM
74. Dor epigástrica	(0) NÃO (1) SIM
75. Ácido tranexamico – uso prévio a internação	(1) SIM (2) Não
76. Ácido tranexamico – uso durante internação	(1) SIM (2) NÃO
77. Ácido tranexamico – uso pós alta :	(1) SIM (2) NÃO