



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

LETICIA YUKIE TAKAHASHI

**MÚTIPLAS DEISCÊNCIAS E PNEUMOTÓRAX RECORRENTE APÓS TRANSPLANTE
PULMONAR EM PACIENTE COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA EM USO
DEANTIFIBRÓTICO – RELATO DE CASO**

Porto Alegre

2024

LETICIA YUKIE TAKAHASHI

**MÚTIPLAS DEISCÊNCIAS E PNEUMOTÓRAX RECORRENTE APÓS TRANSPLANTE
PULMONAR EM PACIENTE COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA EM USO DE
ANTIFIBRÓTICO – RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Pneumologia.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Munhoz Svartman

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Takahashi, Leticia Yukie
MÚLTIPLAS DEISCÊNCIAS E PNEUMOTÓRAX RECORRENTE APÓS
TRANSPLANTE PULMONAR EM PACIENTE COM FIBROSE PULMONAR
IDIOPÁTICA EM USO DEANTIFIBRÓTICO - RELATO DE CASO /
Leticia Yukie Takahashi. -- 2024.
18 f.
Orientador: Fábio Munhoz Svartman.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, PROGRAMA DE RESIDENCIA
MÉDICA PNEUMOLOGIA, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Fibrose Pulmonar Idiopática. 2. Antifibróticos.
3. Transplante pulmonar. I. Svartman, Fábio Munhoz,
orient. II. Título.

RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar rara, conhecida por sua característica progressiva e fatal. O tratamento de cura é o transplante pulmonar. Atualmente, o uso de antifibróticos, como o Nintedanibe e a Pirfenidona, são prescritos para reduzir o declínio funcional, prevenir as exacerbações e possivelmente melhorar a sobrevida nesses pacientes. Sendo assim, pacientes com FPI em uso de antifibróticos que são submetidos ao transplante pulmonar têm sido mais frequentes. Devido aos mecanismos de ação dos antifibróticos, há uma preocupação teórica de aumento de risco de sangramentos, complicações de cicatrização de feridas e deiscências de anastomoses após transplante pulmonar. Entretanto, até o momento, dispomos de poucos estudos que correlacionam o uso dessas medicações à complicações no pós-operatório.

No presente relato, apresentamos o caso de um paciente com FPI que foi submetido ao transplante pulmonar em vigência do uso de Nintedanibe e evoluiu com diversas complicações pós-operatórias como deiscência de sutura de ferida operatória, deiscência de parede torácica, deiscência de anastomose brônquica e pneumotórax de repetição. São apresentadas as condutas propostas para tratamento destes eventos e uma revisão da literatura focada na possível relação causal entre o uso de antifibróticos e eventos semelhantes.

Palavras – chaves: Fibrose pulmonar idiopática; Antifibróticos; Transplante pulmonar

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são uma entidade heterogênea de doenças pulmonares parenquimatosas difusas caracterizada por danos ao interstício pulmonar como resultado de variados padrões de inflamação e fibrose.¹

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a doença arquetípica e a forma mais comum de DPI com fibrose progressiva. É um subgrupo específico raro, de causa desconhecida. Geralmente o prognóstico é devastador com um tempo médio de sobrevivência de 2–5 anos.¹

Pacientes comumente apresentam dispneia, tosse seca e crepitações pulmonares. A tomografia computadorizada (TC) de tórax e/ou a histopatologia apresentam padrão característico de pneumonia intersticial usual (PIU) e o comprometimento da função pulmonar é implacavelmente progressiva.²

A maioria dos pacientes demonstra uma progressão lenta e gradual, enquanto outros têm um declínio acelerado, às vezes devido às repetidas exacerbações.³

Fato é que a doença é consistentemente fatal na ausência de transplante pulmonar, visto que é, atualmente, a única terapia curativa.²

Desde a introdução em 2005 do *Lung Allocation Score* (LAS) para priorizar pacientes em lista de espera, FPI tem sido a doença mais comum para transplante de pulmão em adultos nos Estados Unidos.² No entanto, a pouca disponibilidade de órgãos de doadores limita significativamente o número de transplantes que possam ser realizados. Sendo assim, terapias farmacológicas que prolonguem a sobrevida do paciente até que órgãos adequados estejam disponíveis são de extrema importância.⁴

Em outubro de 2014, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou dois medicamentos anti fibróticos para FPI - Pirfenidona e Nintedanibe - com base nos resultados de grandes ensaios clínicos randomizados que demonstraram uma redução na taxa de declínio da capacidade vital forçada (CVF), redução das exacerbações e melhora da expectativa de vida. Desse modo, os antifibróticos reduzem o ritmo de progressão da doença, mas não a interrompe.

3

Nintedanibe é um inibidor intracelular da tirosina quinase, que bloqueia os receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), atua inibindo a proliferação e migração de fibroblastos, sua diferenciação em miofibroblastos e a deposição de matriz extracelular, bloqueando sinalização de processos iniciais da fibrose pulmonar.⁵

Já a Pirfenidona inibe a expressão do fator de crescimento transformador (TGF) - β , uma citocina pró-fibrótica, reduzindo consequentemente a proliferação de células fibroblásticas e a diferenciação em miofibroblastos. ⁶

Com base nestes efeitos, surgiu a preocupação de que medicamentos antifibróticos possam aumentar o risco de complicações como sangramento intraoperatório ou cicatrização prejudicada de feridas e anastomoses em pacientes submetidos ao transplante pulmonar. ⁵

Até o momento, dispomos de poucos estudos que relacionam o uso dessas medicações às complicações pós-transplante pulmonar, havendo portanto necessidade de melhor compreensão dos riscos e benefícios da manutenção dos antifibróticos no perioperatório.

Sendo assim, relataremos o caso de um paciente diagnosticado com FPI que tomou Nintedanibe por 05 anos até o transplante pulmonar. No pós-operatório evoluiu com deiscência de sutura de ferida operatória, deiscência de parede torácica, deiscência de anastomose brônquica e pneumotórax de repetição.

Com o relato desse caso, esperamos contribuir com a casuística desta condição, contribuindo para a investigação da relação do uso de antifibróticos e complicações no pós operatório de transplante pulmonar.

MÉTODO

Para a realização deste estudo, descrevemos um caso clínico, conforme recomendações éticas da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e obtivemos Termo de consentimento livre e esclarecido do paciente (conforme ANEXO 1). Utilizamos dados e imagens fornecidos através do prontuário eletrônico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além, realizamos revisão de literatura sobre o tema em artigos publicados no PubMed, com as seguintes palavras-chaves: “Idiopathic pulmonary fibrosis”, “Anti-fibrotic therapy”, “Nintendanib”, “Lung transplantation”, “Complications after lung transplantation” e “Anti-fibrotic therapy and lung transplantation”.

RELATO DO CASO

Trata-se de um paciente do sexo masculino, de 61 anos de idade, com diagnóstico de FPI, em acompanhamento com equipe de transplante pulmonar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Paciente estava em uso de Nintedanibe desde 2019 sendo submetido ao transplante pulmonar unilateral esquerdo em março de 2023, evoluindo com diversas complicações no pós-operatório.

DISCUSSÃO

Desde a aprovação do uso de antifibróticos para FPI, têm sido mais frequentes pacientes transplantados pulmonares em uso dessas medicações. Estudos sobre o impacto dos antifibróticos nos resultados pós-operatórios do transplante pulmonar permanecem limitados. Abaixo, descreveremos os principais estudos relevantes relacionados ao tema.

Um estudo retrospectivo realizado em 09 centros transplantadores dos EUA avaliou todos os pacientes com FPI listados para transplante de pulmão que foram tratados com Nintedanibe ou Pirfenidona por ≥ 90 dias no momento de listagem para o transplante. Os dados foram coletados dos prontuários médicos para avaliar complicações durante o transplante e nos 6 meses após o transplante com base no tempo entre a descontinuação da medicação: (1) mais curto: os pacientes descontinuaram o antifibrótico ≤ 5 meias-vidas de medicação antes do transplante e (2) mais longo: os pacientes descontinuaram o antifibrótico > 5 meias-vidas de medicação. Considerando para o Nintedanibe 5 meias-vidas correspondendo a 2 dias e para a Pirfenidona 5 meias-vidas a 1 dia. As análises foram baseadas em 297 pacientes submetidos a transplante, dos quais 107 estavam tomando Nintedanibe e 190 estavam tomando Pirfenidona. Entre esses pacientes, 211 (71,0%) tiveram menor tempo entre a descontinuação do antifibrótico e transplante e 86 (29,0%) tiveram maior tempo. A deiscência de anastomose brônquica foi relatada apenas em pacientes com menor tempo entre a descontinuação da medicação antifibrótica e transplante (11 pacientes [5,2%]; $p = 0,031$), assim como a deiscência de esterno (12 pacientes [5,7%]; $p = 0,024$).⁵

Um estudo Australiano, comparou 40 pacientes com FPI que continuaram o uso de antifibróticos até o dia do transplante pulmonar com 186 casos sem uso da medicação. Os autores encontraram uma taxa maior de deiscência da anastomose brônquica precoce (< 6 semanas do transplante) no grupo em uso de antifibróticos [7,5% (3/40) vs 1,1% (2/186); $P =$

0,01], entretanto a incidência geral após acompanhamento de longo prazo e a taxa de sobrevivência não foi estatisticamente diferente. ¹¹

Semelhante, um estudo Espanhol multicêntrico avaliou 164 pacientes (103 casos em uso de antifibróticos e 61 controles sem uso de antifibróticos), em que não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos itens estudados relacionados ao transplante, exceto o tempo até o aparecimento de deiscência da parede torácica. Embora não tenha tido diferença na incidência de deiscência de parede em ambos os grupos (12,3% vs. 13,7%; $p = 0,318$), os pacientes em uso de antifibróticos experimentaram isso mais precocemente (21 dias vs. 63 dias; $p = 0,012$). Assim como no estudo australiano, não houve diferença na taxa de sobrevivência entre os dois grupos. ¹⁰

No estudo realizado na Universidade de Munique, os 62 pacientes com FPI submetidos ao transplante pulmonar foram avaliados, nos quais 23 (37,1%) receberam anteriormente Pirfenidona e 7 (11,3%) Nintedanibe. Os resultados demonstraram que tratamentos anteriores com antifibróticos não aumentaram o risco de sangramento ou distúrbios de cicatrização de feridas ou complicações anastomóticas. Além disso, indicam que a terapia antifibrótica anterior não aumenta o risco pós-operatório ou pioram a sobrevida em longo prazo. ⁶

Na Bélgica, um estudo de série de casos, avaliou retrospectivamente, 09 pacientes com diagnóstico de FPI tratados com Pirfenidona ou Nintedanibe por média de 13,4 meses até o transplante pulmonar e acompanhados após transplante por média de 19,8 meses. No presente estudo, não houve sangramentos significativos em quaisquer pacientes. As complicações observadas nas anastomoses das vias aéreas que ocorreram em 4/9 pacientes não pareciam ser mais graves ou predominantes em comparação com dados relatados anteriormente ou ao grupo controle, dos quais 4/6 também tiveram complicações anastomóticas. ³

Outro estudo de série de casos realizado em 03 centros transplantadores da Itália, avaliou 09 pacientes tratados com Nintedanibe durante pelo menos 3 meses antes do transplante. Os transplantes ocorreram bem, nenhum dos pacientes apresentaram sangramentos significativos e/ou complicações anastomóticas e de cicatrização de feridas durante e após o transplante de pulmão. ⁴

Uma revisão de literatura realizada por Michael Zhu e seus colaboradores buscou responder a seguinte questão: “A continuação dos antifibróticos antes do transplante pulmonar influencia os resultados pós-transplante em pacientes com FPI em relação à mortalidade, deiscência da anastomose brônquica, reoperação por sangramento e complicações da ferida, disfunção primária do enxerto ou sobrevida em longo prazo e rejeição de aloenxertos?”. Um total de 261 artigos foram encontrados, dos quais apenas 7 representaram melhor evidência.

Seis dos sete estudos demonstraram sobrevida pós-transplante equivalente entre pacientes com FPI em uso de antifibróticos com controles. Cinco dos seis estudos não mostraram aumento no risco de sangramento grave, complicações de feridas ou deiscências anastomóticas brônquicas. Não obstante, a soma das evidências disponíveis sugere que, em pacientes com FPI, a continuação da terapia antifibrótica antes do transplante é provavelmente segura, e as taxas de sangramento perioperatório, complicações de feridas ou anastomóticas, bem como a sobrevida em 30 dias e 1 ano, são semelhantes às dos pacientes que não receberam antifibróticos antes do transplante pulmonar. ⁷

Além, foi realizado uma revisão sistemática e meta-análise de estudos que comparassem complicações pós-operatórias, incluindo deiscência da ferida cirúrgica, complicações da anastomose, complicações hemorrágicas e disfunção de enxerto primário, entre aqueles com e sem tratamento antifibrótico submetidos ao transplante pulmonar. De 563 estudos recuperados, 6 foram incluídos na análise final. Um total de 543 pacientes com DPI que foram transplantados foram incluídos, com 161 pacientes continuando o tratamento antifibrótico até o momento do transplante e 382 sem tratamento prévio. O tratamento antifibrótico não foi significativamente associado à deiscência da ferida cirúrgica (RR 1,05; IC 95%, 0,31–3,60; I² = 0%), complicações anastomóticas (RR 0,88; IC 95%, 0,37–2,12; I² = 31%), complicações hemorrágicas (RR 0,76; IC 95%, 0,33–1,76; I² = 0%) ou disfunção primária do enxerto (RR 0,87; IC 95%, 0,59–1,29; I² = 0%). Sendo assim, esse estudo sugere um risco semelhante de complicações pós-operatórias em pacientes com DPI submetidos a transplante que receberam tratamento antifibrótico em comparação àqueles que não receberam.

9

Apesar da maioria dos estudos, até o atual momento, sugerir que a manutenção de antifibróticos é segura, sem aumentar os riscos de sangramentos, deiscência de parede ou deiscência de anastomose brônquica, no geral, são pequenos estudos (com pequeno tamanho amostral), de caráter observacional e retrospectivos. Além disso, complicações como recorrência de pneumotórax, por provável não adesão da pleura, não foi citada em nenhum dos estudos como uma possível complicação ao uso de antifibróticos no paciente transplantado pulmonar.

CONCLUSÃO

O caso apresentado demonstra uma série de complicações não habituais em pacientes transplantados pulmonar. Devido à possível relação dessas complicações ao uso de

antifibróticos, optamos por descrever o caso clínico para ilustrar a necessidade de avançar os estudos para melhor investigar os riscos e benefícios da manutenção dos antifibróticos pré transplante.

REFERÊNCIAS

1. LAMBERS, Christopher; BOEHM, Panja M.; LEE, Silvia; IUS, Fabio; JAKSCH, Peter; KLEPETKO, Walter; TUDORACHE, Igor; RISTL, Robin; WELTE, Tobias; GOTTLIEB, Jens. Effect of antifibrotics on short-term outcome after bilateral lung transplantation: a multicentre analysis. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 51, n. 6, p. 1800503, 20 abr. 2018. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00503-2018>.
2. PAVEC, Jérôme Le; DAURIAT, Gaëlle; GAZENGEL, Pierre; DOLIDON, Samuel; HANNA, Amir; FEUILLET, Séverine; PRADERE, Pauline; CRUTU, Adrian; FLOREA, Valentina; BOULATE, David. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *La Presse Médicale*, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 104026, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2020.104026>.
3. DELANOTE, Isabelle; WUYTS, Wim A.; YSERBYT, Jonas; VERBEKEN, Eric K.; VERLEDEN, Geert M.; VOS, Robin. Safety and efficacy of bridging to lung transplantation with antifibrotic drugs in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. **Bmc Pulmonary Medicine**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-10, 18 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0308-z>.
4. BALESTRO, Elisabetta; SOLIDORO, Paolo; PARIGI, Piercarlo; BOFFINI, Massimo; LUCIANETTI, Alessandro; REA, Federico. Safety of nintedanib before lung transplant: an italian case series. **Respirology Case Reports**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 1-5, 13 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/rcr2.312>.
5. ASTOR, Todd L. *et al.* Anti-fibrotic therapy and lung transplant outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Therapeutic Advances In Respiratory Disease**, [s. l.], v. 17, p. 1-10, mar. 2023. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17534666231165912>.
6. LEUSCHNER, Gabriela; STOCKER, Florian; VEIT, Tobias; KNEIDINGER, Nikolaus; WINTER, Hauke; SCHRAMM, René; WEIG, Thomas; MATTHES, Sandhya; CEELEN, Felix; ARNOLD, Paola. Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy. **The Journal Of Heart And Lung Transplantation**, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 268-274, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.002>.
7. ZHU, Michael Z L; HUANG, Joanna Yilin; LIU, David Hongwei; SNELL, Gregory I. Does continuation of antifibrotics before lung transplantation influence post-transplant

outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? **Interactive Cardiovascular And Thoracic Surgery**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 250-254, 28 ago. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ievts/ivab237>.

8. Taweeseedt, P.; Lertjitbanjong, P.; Eksombatchai, D.; Charoenpong, P.; Moua, T.;
9. Thongprayoon, C.; Tangpanithandee, S.; Petnak, T. Impact of Antifibrotic Treatment on Postoperative Complications in Patients with Interstitial Lung Diseases Undergoing Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J. Clin. Med.** 2023, 12, 655. <https://doi.org/10.3390/jcm12020655>.
10. CUESTA, Víctor Manuel Mora; FERNÁNDEZ, David Iturbe; IBÁÑEZ, Silvia Aguado; FRANCISCO, Gabriel Anguera de; IRIBARNEGARAY, Juan Margallo; HERNÁNDEZ-RUBIO, Javier Carrillo; MEZQUIDA, Juan Pablo Reig; LUZ, Virginia Pérez; HERNÁNDEZ, Rosalía Laporta; GAFAS, Alicia de Pablo. Antifibrotics and lung transplantation: a spanish multicentre case :controlled study. **Respirology**, [S.L.], v. 27, n. 12, p. 1054-1063, 28 ago. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.14352>.
11. MACKINTOSH, John A.; MUNSIF, Maitri; RANZENBACHER, Lucy; THOMSON, Claire; MUSK, Michael; SNELL, Gregory; GLANVILLE, Allan; CHAMBERS, Daniel C.; HOPKINS, Peter. Risk of anastomotic dehiscence in patients with pulmonary fibrosis transplanted while receiving anti-fibrotics: experience of the australian lung transplant collaborative. **The Journal Of Heart And Lung Transplantation**, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 553-559, maio 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2019.02.005>.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: MÚLTIPLAS DEISCÊNCIAS E PNEUMOTÓRAX RECORRENTE APÓS TRANSPLANTE PULMONAR EM PACIENTE COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA EM USO DEANTIFIBRÓTICO – RELATO DE CASO

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é relatar um caso de complicações pós operatório com possibilidade de estar relacionado ao uso de antifibrótico prévio (Nintedanibe). Esta pesquisa está sendo realizada pela equipe do transplante pulmonar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite para participar da pesquisa, gostaríamos de sua autorização para acessar o prontuário e consultar as seguintes informações: evolução médica e resultados de exames realizados.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa.

Os benefícios serão indiretos, sua participação na pesquisa não trará benefícios diretos ao participante, porém, poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas em relação a esta pesquisa ou a este Termo, antes de decidir participar você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Letícia Yukie Takahashi, pelo telefone (16) 98194 –9444 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 33596246 ou Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Este Termo foi enviado aos participantes por meio eletrônico. Os pesquisadores armazenarão registro eletrônico (arquivo, imagem ou áudio) da concordância em participar do estudo. Sugere-se que os participantes armazenem este arquivo eletrônico (salvar imagem ou arquivo em pdf) ou ainda imprimam este Termo.