

# Fibrinolíticos no Tratamento de Derrames Pleurais Complicados

## Fibrinolytics in the Treatment of Complicated Pleural Effusions



Ana COELHO<sup>1</sup>, Margarida COELHO<sup>2</sup>, Joana PEREIRA<sup>3</sup>, Vasco LAVRADOR<sup>4</sup>, Lurdes MORAIS<sup>2</sup>, Fátima CARVALHO<sup>1</sup>  
*Acta Med Port* 2016 Nov;29(11):711-715 • <http://dx.doi.org/10.20344/amp.7178>

### RESUMO

**Introdução:** A instilação intrapleural de fibrinolítico, no tratamento dos derrames pleurais parapneumónicos complicados, tem demonstrado resultados equivalentes ao tratamento cirúrgico. Este estudo foi realizado para avaliar e descrever os resultados da aplicação de fibrinolítico no tratamento de derrame pleural parapneumónico complicado, nos doentes seguidos no nosso hospital.

**Material e Métodos:** Revisão retrospectiva, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2013, dos doentes (idade superior a um mês e inferior a 18 anos) com diagnóstico de derrame pleural parapneumónico complicado, submetidos a colocação de dreno torácico e instilação intrapleural de fibrinolítico.

**Resultados:** Identificaram-se um total de 37 doentes. A duração média do internamento foi de  $17 \pm 7,60$  dias. Na maioria dos doentes (89,2%) o dreno torácico foi colocado nas primeiras 48 h após admissão, com seis dias de média de drenagem. Verificou-se falência terapêutica em 2,7% dos casos, por recidiva do derrame. Este doente foi submetido a toracoscopia videoassistida com necessidade de conversão do procedimento para toracotomia. A evolução clínica foi favorável em 96,9% dos casos.

**Discussão:** Na nossa revisão a taxa de sucesso terapêutico encontra-se dentro do esperado, com uma percentagem de falência inferior ao descrito na literatura. Apresentamos a instilação intrapleural de fibrinolítico e a toracoscopia videoassistida num mesmo protocolo de atuação, tendo como primeira linha terapêutica o fibrinolítico.

**Conclusão:** A opção terapêutica apresentada teve uma baixa taxa de falência e permitiu evitar um procedimento cirúrgico mais agressivo. Consideramos que esta é uma opção de tratamento eficaz e que, na nossa amostra, cursou com uma baixa taxa de sequelas.

**Palavras-chave:** Derrame Pleural; Empiema Pleural; Fibrinolíticos.

### ABSTRACT

**Introduction:** The treatment of complicated pleural parapneumonic effusions with intrapleural instillation of fibrinolytics, has shown similar results as surgical treatment. The present study aimed to evaluate the results of the use of intrapleural instillation of fibrinolytics in the treatment of complicated pleural parapneumonic effusions, in patients followed in our hospital.

**Material and Methods:** A retrospective review of all the patients (aged between one month and 18 years) diagnosed with complicated parapneumonic effusions, which had chest drain insertion with intrapleural instillation of fibrinolytic, between January 2005 and December 2013, was undertaken.

**Results:** A total of 37 patients were identified. Mean duration of hospital stay was  $17 \pm 7.60$  days. Chest drain was placed in the first 48 h of hospital admission in most of the patients (89.2%), with a mean of six days of drainage. Treatment failure was reported in 2.7% of cases and was related with effusion recurrence. This patient underwent video-assisted thoracoscopic surgery with the need to convert to open thoracotomy. A favorable outcome was achieved in 96.9 % of cases.

**Discussion:** In our review, therapeutic success rate was as expected, with a failure rate below those reported in literature. We present intrapleural instillation of fibrinolytics and video-assisted thoracoscopic surgery as part of the same protocol, in which fibrinolytic therapy is the first-line treatment.

**Conclusion:** The therapeutic option presented shows a low failure rate and avoids a more aggressive surgical procedure. We consider this an effective treatment option, with low sequelae rate.

**Keywords:** Empyema, Pleural; Fibrinolytic Agents; Pleural Effusion.

### INTRODUÇÃO

A pneumonia tem uma incidência anual de 14,5/10 000 casos em crianças nos países desenvolvidos com um aumento da incidência para 33/10 000 em crianças abaixo dos cinco anos de idade.<sup>1</sup> Apesar das taxas de pneumonia bacteriana nas crianças estarem a diminuir, a incidência de complicações, como o derrame pleural parapneumónico (DPP), têm vindo a aumentar.<sup>2,3</sup>

A infeção do parênquima pulmonar relaciona-se, inicialmente, clínica e ecograficamente com um derrame livre

que, por infiltração de leucócitos e deposição de fibrina, se transforma progressivamente num derrame complicado. Esta reacção inflamatória associa-se à diminuição da atividade fibrinolítica, originando-se um ambiente pró-coagulante que leva à formação e deposição de material sólido sob a forma de septos, correspondente à fase de empiema, uma complicação da pneumonia que surge em 1/150 casos pediátricos.<sup>1</sup> A utilização de fibrinolíticos no tratamento de DPP baseia-se nesta fisiopatologia, permitindo que os

1. Serviço de Cirurgia Pediátrica. Departamento da Infância e Adolescência. Centro Materno-Infantil do Norte. Centro Hospitalar do Porto. Porto. Portugal.

2. Serviço de Pediatria. Departamento da Infância e Adolescência. Centro Materno-Infantil do Norte. Centro Hospitalar do Porto. Porto. Portugal.

3. Serviço de Cirurgia Pediátrica. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho. Vila Nova de Gaia. Portugal.

4. Serviço de Pediatria. Hospital Privado de Alfena. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Coelho. [ana.r.coelho@gmail.com](mailto:ana.r.coelho@gmail.com)

Recebido: 10 de novembro de 2015 - Aceite: 25 de julho de 2016 | Copyright © Ordem dos Médicos 2016



fibrinolíticos quebrem os polímeros de fibrina, o componente dominante da matriz extra-celular em que as septações e os detritos sólidos se formam.<sup>3,4</sup> A utilização de fibrinolíticos facilitará então a drenagem do líquido pleural através do dreno torácico.

A alteplase é uma forma recombinante estéril do ativador do plasminogénio tecidual (rt-PA) obtida através de ADN recombinante, pelo que não possui efeito imunogénico.<sup>5</sup>

O DPP complicado e o empiema são condições potencialmente fatais, e a falência em controlar o processo infeccioso pleural pode levar ao desenvolvimento de fistula broncopleural.<sup>6,7</sup> O tratamento com fibrinolítico intrapleural deve ser iniciado precocemente para que se beneficie das vantagens potenciais antes que aderências pleurais graves se formem.<sup>7</sup>

Alguns estudos revelam hemorragias *minor* associadas à instilação de alteplase em crianças, e há um caso descrito de hemorragia intrapleural após a administração de uma dose única de alteplase.<sup>8</sup> Febre e dor torácica, associadas à administração de alteplase, estão descritas em menos de 10% dos casos.<sup>9</sup>

À data da redação deste artigo, existem três estudos randomizados publicados que comparam a instilação intrapleural de fibrinolítico com a toroscopia videoassistida (VATS), no tratamento de DPP complicados, na população pediátrica.<sup>10-12</sup> Os três concluem não haver diferenças estatisticamente significativas entre as opções terapêuticas no que diz respeito a duração de internamento, tempo de drenagem e taxa de falência terapêutica.<sup>10-12</sup>

Este estudo foi realizado para avaliar e descrever os resultados da aplicação de um protocolo de utilização de fibrinolítico no tratamento de DPP complicado, nos doentes seguidos no nosso hospital.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo constitui uma revisão retrospectiva, durante nove anos (janeiro de 2005 a dezembro de 2013), de doentes com diagnóstico de DPP complicado submetidos a colocação de dreno torácico e instilação intrapleural de fibrinolítico, num serviço de internamento pediátrico. Foram incluídos doentes com idade superior a um mês e inferior a 18 anos. Os dados foram obtidos através da consulta dos processos clínicos.

A colocação de dreno torácico e instilação de fibrinolítico foi efectuada em doentes com DPP septado, com mais de 10 mm medidos ecograficamente em decúbito lateral, e em doentes com DPP não septado, com mais de 10 mm medidos ecograficamente em decúbito lateral com as características apresentadas na Fig.1; nomeadamente que ocupassem mais de metade do hemitórax ou provocassem desvio do mediastino.

O dreno é colocado sob sedação e a escolha do calibre do dreno depende da idade da criança. A alteplase intrapleural é instilada na dose de 0,1 mg/kg/dia (solução 1 mg/ml),<sup>13</sup> de 24/24 h, num total de três doses em cerca de 48 h. Após cada aplicação de alteplase o dreno permanece

clampado durante 60 minutos. A remoção do dreno é feita quando se verifica drenagem inferior a 0,1 mL/kg/dia calculado em 12 horas, e após controlo radiológico e exclusão de obstrução ou mal posicionamento.

É considerada falência terapêutica a necessidade de intervenção cirúrgica, após ausência de resolução com tratamento com fibrinolítico.

Consideraram-se complicações relacionadas diretamente com o fibrinolítico a hemorragia local ou à distância e anafilaxia. O pneumotórax, enfisema subcutâneo e necessidade de recolocação do dreno (por exteriorização ou recidiva) são complicações decorrentes da colocação de dreno torácico.

Todos os procedimentos foram realizados com base num protocolo de tratamento de DPP, em vigor na nossa instituição (Fig. 1).

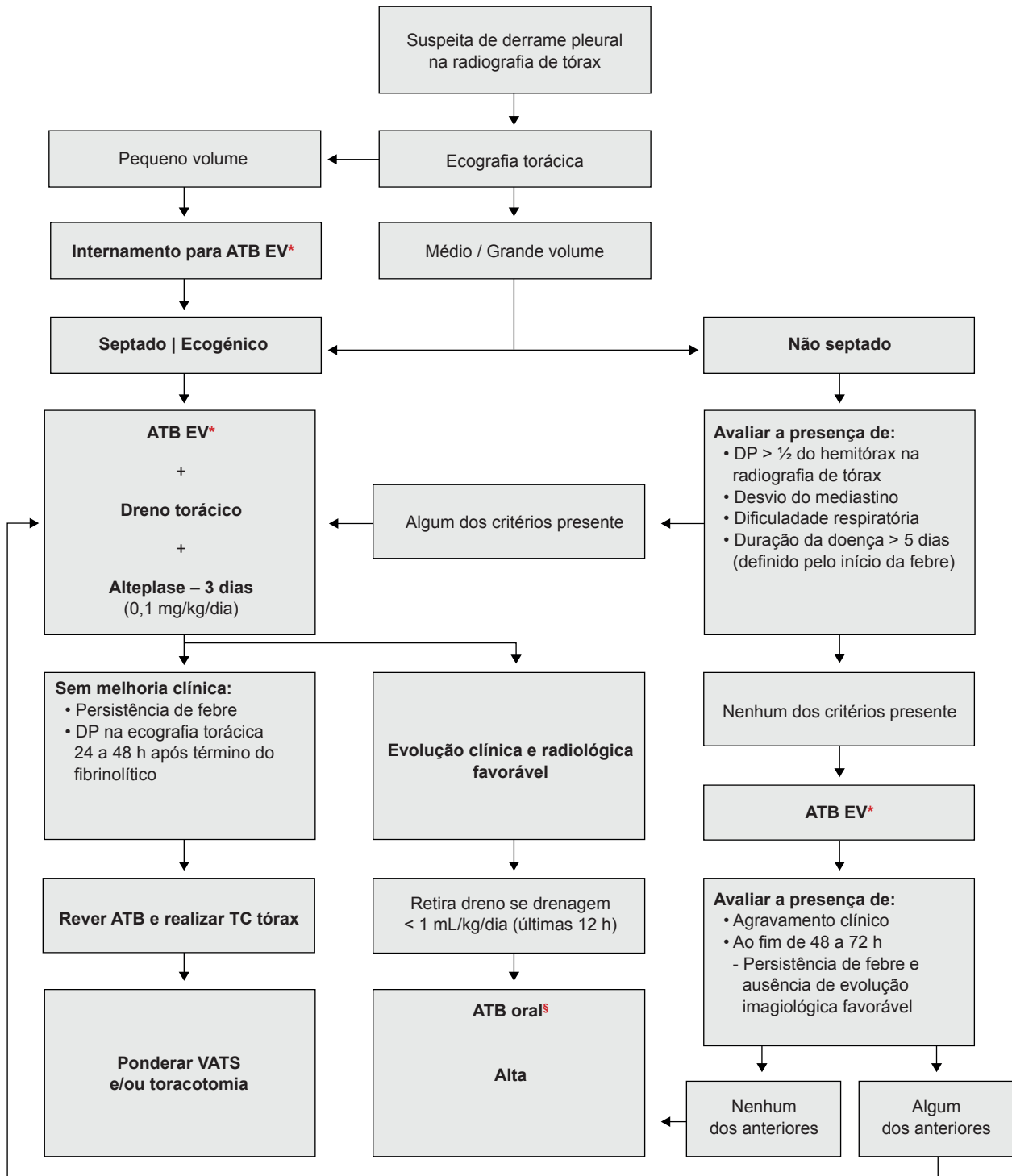
A análise estatística foi realizada através do Microsoft Excel 2013® ou IBM SPSS Statistics 21®. As diferentes variáveis analisadas são apresentadas com a sua média, desvio padrão (DP) ou valor máximo (máx.) e mínimo (mín.). As relações estatísticas entre as variáveis foram calculadas de acordo com o teste qui-quadrado, considerando-se estatisticamente significativas se  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Entre janeiro de 2005 e dezembro de 2013, identificaram-se 37 doentes com diagnóstico de DPP submetidos a colocação de dreno torácico e instilação intrapleural de alteplase. A incidência de DPP apresenta dois picos, em 2009 e 2011 (Fig. 2). A idade média foi de  $5,8 \pm 4,7$  anos com um pico de incidência de casos entre os dois e seis anos de idade, sem predomínio de sexos. Do total de casos verificaram-se comorbilidades condicionadoras de risco aumentado para pneumonia e as suas complicações em 24,3% dos doentes (patologia respiratória crónica, cardíaca, neurológica ou défice imunológico). A duração média do internamento foi de  $17 \pm 7,60$  dias (mín. 5; máx. 42 dias). Na maioria dos doentes (89,2%) o dreno torácico foi colocado nas primeiras 48 h após admissão, com seis dias de média de drenagem (mín. 3; máx. 16 dias). A instilação de alteplase ocorreu em 78,4% dos doentes nas primeiras 48 h após colocação de dreno torácico. Em média, os doentes permaneceram apiréticos após 6,3 dias da colocação do dreno (mín. 0; máx. 26 dias).

Em 43% dos casos foi conseguida uma identificação etiológica da pneumonia, com um predomínio do *Streptococcus pneumoniae* ( $n = 13$ ), na maioria das vezes identificado através da pesquisa da PCR (*polymerase chain reaction*) do pneumococo no líquido pleural. A maioria dos doentes (73%) já se encontrava sob antibioterapia antes da colheita de produto para identificação etiológica.

Não se registou nenhuma complicação *major* relacionada com o fibrinolítico, nomeadamente morte, anafilaxia, hemorragia intrapleural ou à distância (Tabela 1). As complicações *minor* do fibrinolítico, como arrepios ou febre, não foram registadas. Apenas um caso necessitou de ventilação não invasiva e 20% dos doentes necessitaram de



§ Amoxicilina 80 - 100 mg/kg/dia + Flucloxacilina 50 mg/ kg/ dose  
 Cefixime 8 mg/kg/dia  
 Clindamicina 10 - 25 mg/kg/dia  
 Metronidazol (associação) 22,5 mg/kg/dia

\* Ampicilina 200 mg/kg/dia + Flucloxacilina 50 mg/kg/dose  
 Ceftriaxone 100 mg/kg/dia ou Cefotaxime 150 mg/kg/dia

+ Vancomicina 40 - 60 mg/kg/dia ou Clindamicina 20 - 40 mg/kg/dia se suspeita de MRSA

+ Metronidazol 22,5 mg/kg/dia ou Clindamicina 20 - 40 mg/kg/dia se suspeita de anaeróbios

Figura 1 - Protocolo de abordagem dos derrames pleurais parapneumónicos

recolocação do dreno (por exteriorização: n = 4, ou recidiva do derrame: n = 4). Verificou-se falência terapêutica em 2,7% dos casos (n = 1), por recidiva do derrame. Este doente foi submetido a VATS com necessidade de conver-

são do procedimento para toracotomia. Verificou-se que as complicações não condicionam, de forma estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) um aumento da duração de internamento. Também a relação entre a duração de febre e

as complicações, não é estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

Registou-se um período de *follow-up* mínimo de 12 meses, sem seguimento em cinco casos (por seguimento noutras instituição ou recusa parental). Dos 33 casos com seguimento apenas um apresentou sequelas – bronquiectatis. Assim, a evolução clínica a médio-longo prazo foi favorável em 96,9% dos casos.

## DISCUSSÃO

Na literatura, vários estudos, quer retrospectivos quer prospetivos, apontam para o sucesso terapêutico da VATS nos DPP complicados, que leva a uma resolução mais precoce e completa dos DPP complicados e a menor tempo de internamento.<sup>4,14-20</sup> Isto levou a que a VATS fosse recomendada como tratamento primário de DPP complicados, assim que o diagnóstico fosse feito. A evidência atual sugere que o tratamento dos DPP complicados através da instilação intrapleural de fibrinolítico é equivalente ao tratamento cirúrgico.<sup>3</sup> Ao comparar estes dois tipos de tratamento, há diferenças a considerar. A VATS é um procedimento cirúrgico, que demora cerca de 1h, sob anestesia geral, enquanto a colocação do dreno pode requerer apenas uma sedação.<sup>3,4,11,12</sup> Estas crianças, pela patologia infecciosa, apresentam um risco anestésico aumentado, ASA II ou ASA III.<sup>14</sup> Além disso, os custos da VATS são significativamente mais elevados do que do tratamento com fibrinolítico.<sup>10,11</sup>

Sendo esta revisão de carácter retrospectivo com um número reduzido de doentes, e sem grupo de controlo, os resultados podem apenas comparar-se com outras séries.

A baixa taxa de identificação do agente etiológico na nossa amostra poderá estar relacionada com o facto de 73% dos casos se encontrarem sob antibioterapia prévia à colheita do produto e à colheita de uma única hemocultura em idade pediátrica.

Nos doentes em que não se verificou evolução clínica favorável (persistência de febre ou de derrame pleural 24 h a 48 h após término do fibrinolítico), foi ponderado o tratamento cirúrgico. Na nossa revisão a taxa de sucesso terapêutico encontra-se dentro do esperado – apenas um doente (2,7%) necessitou de tratamento cirúrgico, uma percentagem de falência inferior ao descrito na literatura, que varia entre 10% e 16,6%.<sup>4,10-12</sup>

Nesta série não foi registada nenhuma complicação

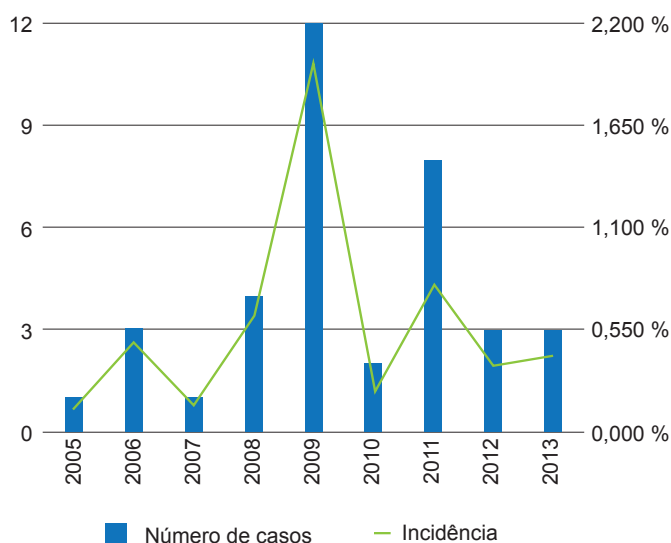


Figura 2 - Distribuição dos casos ao longo dos anos e sua incidência

major relacionada com o fibrinolítico e, as complicações *minor*, como febre e dor torácica, são difíceis de distinguir das manifestações da própria doença.

Verificou-se o aparecimento de duas fístulas broncopleurais: um caso com formação de hidropneumotórax de volume moderado e evidência de fístula broncopleural, após remoção de dreno torácico, optando-se pela colocação de novo dreno torácico, sem instilação de fibrinolítico, com resolução favorável da complicação. Outro em que se optou por encerramento cirúrgico da solução de continuidade, também este com boa evolução.

Os pneumotórax observados (13,5%) não implicaram alteração da atitude terapêutica.

O caso de internamento mais prolongado, 42 dias, corresponde a um dos doentes que complicou com o aparecimento de fístula broncopleural, já mencionado.

Os quatro casos com quadro febril mais prolongado, após colocação de dreno, apresentaram algum tipo de complicação; no entanto, não existe relação estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre a presença de complicações e a duração do quadro febril. O dia de atingimento de apirexia diz respeito ao último dia de registo de febre durante todo o internamento, tendo sido difícil diferenciar, apenas pelos processos clínicos, se houve persistência da

Tabela 1 - Complicações registadas

Complicações	n	%	
Falência do tratamento	1	2,7	
Complicações major do fibrinolítico*	0	0	
Complicações relacionadas com a colocação de dreno torácico	Pneumotórax	5	13,5
	Enfisema subcutâneo	1	2,7
	Recolocação de dreno§	8	21,6
Outras	Fístula broncopleural	2	5,4
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>45,9</b>	

\* Complicações *major* do fibrinolítico: morte, anafilaxia, hemorragia intrapleural ou à distância.

§ Por recidiva do derrame ou exteriorização do dreno.

febre durante todo o internamento, ou reaparecimento da febre após um período de apirexia superior a 24 h.

A American Pediatric Surgical Association definiu, com um nível A de evidência, que a instilação intrapleural de fibrinolíticos deve ser utilizada como primeira opção de tratamento, ficando reservada a VATS para os doentes que não respondam ao tratamento.<sup>3</sup>

## CONCLUSÃO

Na nossa revisão, a instilação intrapleural de alteplase e a VATS surgem num mesmo protocolo de atuação, tendo como primeira linha terapêutica o fibrinolítico. A opção terapêutica apresentada teve uma baixa taxa de falência, permitiu evitar um procedimento cirúrgico mais agressivo, e teve um baixo índice de sequelas a médio ou a longo prazo, sendo as mesmas relacionadas com a própria doença. Consideramos que esta é uma opção de tratamento eficaz e que, na nossa amostra, cursou com uma baixa taxa de sequelas.

## REFERÊNCIAS

1. Gereige RS, Laufer PM. Pneumonia. *Pediatr Rev*. 2013;34:438-56.
2. Sakran W, Ababseh ZE, Miron D, Koren A. Thoracic empyema in children: clinical presentation, microbiology analysis and therapeutic options. *J Infect Chemother*. 2014;20:262-5.
3. Islam S, Calkins CM, Goldin AB, Chen C, Downard CD, Huang EY, et al. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. *J Pediatr Surg*. 2012;47:2101-10.
4. Gasior AC, Knott EM, Sharp SW, Ostlie DJ, Holcomb GW, St Peter SD. Experience with an evidence-based protocol using fibrinolysis as first line treatment for empyema in children. *J Pediatr Surg*. 2013;48:1312-5.
5. Food and Drug Administration. Alteplase Product Approval Information. Silver Spring: FDA; 1996.
6. DeLuca A, Kurland G. Empyema in children: epidemiology, diagnosis, and management. *Semin Pediatr Infect Dis*. 1998;9:205-11.
7. Ekingen G, Güvenç BH, Sözübir S, Tuzlaci A, Senel U. Fibrinolytic treatment of complicated pediatric thoracic empyemas with intrapleural streptokinase. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:503-7.
8. Generali J, Cada DJ. Alteplase: pleural effusion (parapneumonic) and empyema in children. *Hosp Pharm*. 2013;48:912-21.
9. Barthwal MS. Intrapleural fibrinolytic therapy in complicated parapneumonic effusion and empyema: present status. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2008;50: 277-82.
10. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, Doorn C, Cairns J, Stanojevic S, et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:221-7.
11. St Peter SD, Tsao K, Harrison C, Jackson MA, Spilde TL, Keckler SJ, et al. Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis

## PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.

- for empyema in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2009;44:106-11.
12. Marhuenda C, Barceló C, Fuentes I, Guillén G, Cano I, López M, et al. Urokinase versus VATS for treatment of empyema: a randomized multicenter clinical trial. *Pediatrics*. 2014;134:e1301-7.
13. Generali JA, Cada DJ. Alteplase: pleural effusion (parapneumonic) and empyema in children. *Hosp Pharm*. 2013;48:912-21.
14. Gates RL, Hogan M, Weinstein S, Arca MJ. Drainage, fibrinolytics, or surgery: A comparison of treatment options in pediatric empyema. *J Pediatr Surg*. 2004;39:1638-42.
15. Gates RL, Caniano D, Hayes JR, Arca MJ. Does VATS provide optimal treatment of empyema in children? a systematic review. *J Pediatr Surg*. 2004;39:381-6.
16. Velaiutham S, Pathmanathan S, Whitehead B, Kumar R. Video-assisted thoracoscopic surgery of childhood empyema: early referral improves outcome. *Pediatr Surg Int*. 2010;26:1031-5.
17. Grewal H, Jackson RJ, Wagner CW, Smith SD. Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema. 1999;103(5):e63.
18. Bishay M, Short M, Shah K, Nagraj S, Arul S, Parikh D, et al. Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery in managing childhood empyema: a large single-centre study. *J Pediatr Surg*. 2009;44:337-42.
19. Avansino JR, Goldman B, Sawin RS, Flum DR. Primary operative versus nonoperative therapy for pediatric empyema: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2005;115:1652-9.
20. Kurt BA, Winterhalter KM, Connors RH, Betz BW, Winters JW. Therapy of parapneumonic effusions in children: video-assisted thoracoscopic surgery versus conventional thoracostomy drainage. *Pediatrics*. 2006;118:e547-53.