



# Transplante pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar familiar

David Bennett<sup>1</sup> , Antonella Fossi<sup>1</sup>, Nicola Lanzarone<sup>1</sup>, Elda De Vita<sup>1</sup>, Luca Luzzi<sup>2</sup>, Piero Paladini<sup>2,3</sup> , Elena Bargagli<sup>1,3</sup>, Paola Rottoli<sup>3</sup>, Piersante Sestini<sup>1,3</sup> 

1. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italy
2. Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italy
3. Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Siena, Italy

Recebido: 23 janeiro 2020.  
Aprovado: 05 abril 2020.

Trabalho realizado na Malattie dell'Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italy.

## RESUMO

**Objetivo:** A fibrose pulmonar familiar (FPF) é definida como uma doença pulmonar intersticial idiopática que afeta dois ou mais membros da mesma família. Nesses pacientes, os resultados têm sido insatisfatórios, apresentando alto risco de morte e disfunção crônica do enxerto pulmonar (CLAD) após o transplante de pulmão. O objetivo do presente estudo foi comparar o resultado de curto e longo prazo do transplante de pulmão em pacientes com FPF e pacientes transplantados por outras doenças pulmonares intersticiais. **Métodos:** Foram coletados retrospectivamente dados clínicos pré e pós-transplante de 83 pacientes com fibrose pulmonar submetidos a transplante de pulmão. Os pacientes foram divididos em aqueles com fibrose pulmonar familiar (n = 9, grupo FPF) e aqueles com fibrose pulmonar não familiar (n = 74, grupo controle).

**Resultados:** O grupo FPF foi composto de quatro mulheres e cinco homens, sendo 44,5% ex-fumantes. A maioria apresentou tomografia computadorizada e evidência patológica de pneumonia intersticial usual. Os pacientes com FPF tiveram níveis significativamente menores de hemoglobina e hematócrito. Não foram observadas outras diferenças nas características pré e pós-transplante em relação ao grupo controle. A evolução clínica pós-operatória foi semelhante nos dois grupos. Não foi constatada diferença significativa na sobrevida de um ano livre de CLAD e na sobrevida em geral.

**Conclusão:** A evolução pós-transplante de pacientes com FPF foi semelhante à dos pacientes com fibrose pulmonar não familiar, embora mais pacientes com FPF tivessem anemia pré-transplante. O resultado a curto e longo prazo foi comparável em ambos os grupos. O transplante de pulmão provou ser uma opção válida para pacientes com FPF, assim como para pacientes com outros tipos de fibrose pulmonar.

**Descritores:** Fibrose pulmonar; Transplante de pulmão; Terapêutica.

## INTRODUÇÃO

O transplante de pulmão (LTX) é uma opção de tratamento apropriada para pacientes com doença pulmonar em estágio terminal.<sup>(1)</sup> Embora novos tratamentos e biomarcadores prognósticos estejam disponíveis, pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou fibrose cística (FC) ainda são os que mais obtêm benefícios.<sup>(2-7)</sup>

A fibrose pulmonar familiar (FPF) é definida como uma doença pulmonar intersticial idiopática que afeta dois ou mais membros da mesma família.<sup>(8)</sup> Desde os primeiros casos descritos na década de 1950, o interesse pela FPF tem aumentado, mas ainda há incertezas quanto à sua definição e classificação.<sup>(8-12)</sup> A idade de início é anterior do que para a FPI e pode apresentar-se com diferentes quadros radiológicos e patológicos.<sup>(13,14)</sup> Algumas variantes genéticas têm sido associadas ao início da FPF: variantes na codificação de genes do complexo da telomerase parecem ter um papel importante.<sup>(15)</sup> Nos portadores dessas variantes, a FPF também pode ter manifestações extrapulmonares, incluindo distúrbios sanguíneos não específicos (anemia e trombocitopenia), alterações imunológicas (ANA), cirrose hepática, enteropatias,

osteoporose, aumento do risco de tumores de pele e sangue e síndrome cinzenta precoce.<sup>(16)</sup> Em portadores de variantes em genes que codificam o complexo da telomerase, o resultado de LTX tem sido relatado como ruim, com altas taxas de complicações sanguíneas, renais e gastrointestinais, além do aumento do risco de morte e disfunção crônica do enxerto pulmonar (CLAD).<sup>(17-20)</sup>

O objetivo do presente estudo foi comparar o resultado de curto e longo prazo do transplante de pulmão em pacientes com FPF, independentemente de alterações genéticas, e pacientes submetidos a LTX por outras doenças pulmonares intersticiais, em um único centro de transplante de pulmão.

## MÉTODOS

Neste estudo, foram incluídos pacientes com doenças pulmonares fibrosantes submetidos a transplante de pulmão de 2002 a 2019 no Hospital Universitário Siena, na Itália (*Azienda Ospedaliera Universitaria Senese*). Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles com fibrose pulmonar familiar (n = 9, grupo FPF) e aqueles com fibrose pulmonar (FP) não familiar (n = 74, FP ou

### Endereço para correspondência:

David Bennett. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Viale Bracci, 16, 53100, Siena, Italy Tel.: +39 0577 586710 / +39 0577 280744. E-mail: david.btt@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

grupo controle). A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética local (*Azienda Ospedaliera Universitaria Senese*), sob protocolo OSS\_REOS nº 12908. Todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento para o estudo.

A definição de FPF adotada foi uma doença pulmonar parenquimatosa difusa idiopática que afeta dois ou mais familiares de primeiro grau.<sup>(6)</sup> O grupo FP foi composto de pacientes com pneumonias intersticiais idiopáticas (PII), pneumonite de hipersensibilidade (PH) e outras formas de FP.

Foram coletados dados pré e pós-operatórios retrospectivamente dos prontuários, incluindo diagnóstico respiratório de base, comorbidades, IMC, tempo na lista de espera e necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) como ponte para o transplante.

Os dados intraoperatórios referiam-se ao tipo de transplante (único ou bilateral), tempo de isquemia de enxerto, hipotensão arterial intraoperatória grave, necessidade de transfusão sanguínea e necessidade de ECMO intraoperatório (em casos de baixo controle hemodinâmico e baixa oxigenação durante a operação, foi realizada ECMO venoarterial com cânula central). Os dados pós-operatórios incluíram tempo de ventilação invasiva, necessidade de ECMO pós-operatório, disfunção primária do enxerto (DPE) em 72 horas, necessidade e tempo de terapia de óxido nítrico (NO) inalado, necessidade de traqueostomia, episódios de rejeição celular aguda (RCA), duração da terapia intensiva, tempo de internação total e sobrevida de um ano após o transplante.

Em um subgrupo de 40 pacientes com FP e 6 com FPF, foram medidos os seguintes parâmetros sanguíneos na linha de base (antes da cirurgia) e pós-operatório nos dias 7, 14, 30, 90, 180 e 365: contagem de glóbulos brancos (CGB), hemoglobina (HB), hematócrito (HCT), volume globular médio (VGM), plaquetas (PLT), proteína C-reativa (PCR) e desidrogenase láctica (DHL).

Todos os pacientes receberam terapia com corticosteroide com 125 mg de metilprednisolona antes da reperusão do enxerto, seguido por 375 mg no dia 0 e 1 mg/kg a partir do dia 1, com reduções subsequentes de 20% a cada dois dias. A terapia de indução foi incluída no protocolo a partir de 2009, mas não foi administrada a todos os pacientes, conforme decidido pelo cirurgião. A terapia foi baseada em basiliximabe (20 mg nos dias 0 e 4) ou timoglobulina (ATG) (1,5 mg/kg/dia durante 2-5 dias). Os inibidores de calcineurina foram administrados entre os dias 3 e 5: tacrolimus (no nível 10-15 ng/ml) ou ciclosporina (no nível 250-300 ng/ml). A ciclosporina foi utilizada predominantemente até 2007; posteriormente, o tacrolimus. Dependendo da condição clínica, foram administrados 100 mg/dia de azatioprina ou 1 g/dia de mofetil micofenolato entre os dias 7 e 10 do pós-operatório. Desde 2007, o mofetil micofenolato substituiu a azatioprina no regime-base para todos os pacientes.

A análise estatística foi realizada com GraphPad Prism v. 6.0 para Macintosh. Foram utilizados testes não paramétricos, e as diferenças com  $p < 0,05$  foram

consideradas significativas. A diferença entre os dois grupos foi estudada pelo teste de Mann-Whitney; a análise da variância, pelo teste de Kruskal-Wallis; e as diferenças na prevalência em tabelas de contingência, pelo teste de Fisher ou qui-quadrado. Todos os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio-padrão, a menos que indicado de outra forma. A análise de sobrevida foi baseada nas curvas de Kaplan-Meier e regressão de Cox.

## RESULTADOS

De 2002 a 2019, 160 pacientes foram submetidos a transplante de pulmão em centro de transplante, dos quais 63 eram mulheres, e 97, homens, com idade no transplante  $51,4 \pm 12,2$  anos (88 transplantes bilaterais e 72 transplantes unilaterais). Os diagnósticos basais foram: FP, 52%; FC, 19,3%; DPOC, 20%; outro diagnóstico, 8,7%.

Os pacientes com FP ( $n = 83$ ) foram incluídos no presente estudo, dos quais 9 apresentaram FPF (idade  $54,1 \pm 7,1$  anos), sendo 4 mulheres e 5 homens (grupo FPF), e 74 tinham FP não familiar (idade  $57,2 \pm 7,4$  anos), sendo 17 mulheres e 57 homens (grupo FP). Dos 74 pacientes do grupo FP, foram diagnosticados 49 com FPI, 7 com FP associada à doença do tecido conjuntivo, 6 com PH, 4 com pneumonia intersticial não específica (PINE), 2 com FP pós-DECH (doença de enxerto contra hospedeiro) após transplante de medula óssea e 6 com FP não classificada.

O grupo FPF foi composto de quatro mulheres e cinco homens, sendo 44,5% ex-fumantes. Na tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) pré-transplante, seis pacientes apresentavam um padrão de pneumonia intersticial usual (PIU). Dois casos também apresentaram enfisema, com padrão significativo de tipo vidro fosco em um e linfonodomegalia mediastinal no outro. Em um paciente, o padrão PIU foi associado à fibroelastose pleuroparenquimatosa nos lóbulos superiores (caso nº 6). Nos três casos restantes, o padrão TCAR foi compatível com PINE; um também tinha enfisema paraseptal.

O padrão da TCAR corroborou os achados patológicos em sete dos nove pacientes com FPF. Nos dois casos discordantes, a TCAR mostrou um padrão de PINE enquanto a patologia revelou um padrão PIU em um; no outro, a TCAR mostrou um padrão PIU combinado com enfisema pulmonar, enquanto o relatório patológico indicou alterações compatíveis com PINE (Tabela 1). Em um caso (paciente nº 9), a TCAR do tórax mostrou linfonodomegalia mediastinal associada ao padrão PIU, e o relatório patológico indicou uma lesão neoplásica compatível com adenocarcinoma no lobo superior direito em um contexto de fibrose densa com padrão PIU e metástase do linfonodo hilar direito. Esse paciente morreu de câncer de pulmão 314 dias após o transplante.

Em três pacientes, a avaliação pré-transplante apresentou anemia leve a moderada; em dois casos, a macrocitose foi concomitante; em nenhum dos pacientes houve leucopenia ou trombocitopenia.

Nenhum paciente tinha doença hepática, síndrome cinzenta precoce ou outras alterações compatíveis com síndrome do telômero curto.

Não foram observadas outras diferenças nas características pré e pós-transplante entre os grupos. A evolução clínica do pós-operatório foi semelhante em ambos os grupos (Tabelas 2 e 3).

Os pacientes com FPF foram submetidos a transplante bilateral com maior frequência do que os pacientes com FP (77,7% versus 30,1%, com  $p = 0,0081$ ). Em relação à terapia imunossupressora, os pacientes com FPF foram submetidos à terapia de indução (basiliximabe ou timomodulina) com maior frequência e foram tratados com tacrolimus em vez de ciclosporina, em

comparação com pacientes com FP (77,7% versus 36,9%, com  $p = 0,02$ ; 88,8% versus 45,2%, com  $p = 0,02$ , respectivamente) (Tabela 3).

A análise dos parâmetros sanguíneos mostrou que os pacientes com FPF apresentaram níveis pré-transplante significativamente menores de HB e HCT ( $p = 0,03$  e  $p = 0,01$ , respectivamente). Os níveis de HB foram menores no dia 180 do pós-operatório ( $p = 0,05$ ), enquanto os níveis de HCT foram reduzidos no dia 365 (limite significativo  $p = 0,07$ ). No dia 180, os pacientes com FPF apresentaram maior contagem de glóbulos brancos ( $p = 0,03$ ) (Tabela 4). Não foi constatada diferença na contagem de plaquetas entre os grupos durante o acompanhamento.

**Tabela 1.** Achados demográficos, clínicos, TCAR e patológicos de pacientes com FPF.

	Sexo	Grupo sanguíneo	Idade (anos)	Fumante (maços/ano)	Padrão TCAR	Padrão patológico	Comorbidades	Número de parentes com fibrose
Caso 1	F	A-	59	NÃO	PINE com micronódulos	PINE	Não	4
Caso 2	F	AB-	46	NÃO	PINE e enfisema pulmonar	PINE	Osteoporose	4
Caso 3	M	A+	50	20	PIU	PIU	Hipertensão arterial e osteoporose	3
Caso 4	F	A+	48	NÃO	PIU, vidro moído intralobular e enfisema paraseptal	PINE	Osteoporose	3
Caso 5	F	0+	44	NÃO	PINE	PIU	Diabetes, dislipidemia e osteoporose	2
Caso 6	M	0+	55	20	PIU e fibroelastose pleuroparenquimatosa	PIU	Hipertensão arterial e osteoporose	2
Caso 7	M	0+	60	22	PIU e enfisema pulmonar	PINE	Hipertensão arterial	2
Caso 8	M	0+	65	30	PIU	PIU	Dislipidemia	2
Caso 9	M	0+	56	20	PIU e aumento do nódulo linfático	PIU e ADC	Não	3

F: gênero feminino; M: sexo masculino; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução; PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual; ADC: adenocarcinoma.

**Tabela 2.** Características pré-cirúrgicas dos pacientes com FPF e FP.

	FPF	FP	Significância
Número	9	73	
Idade (anos)	54,14 ± 7,116	57,23 ± 7,439	0,2409
Sexo masculino	5 (55,55%)	56 (76,71%)	0,2243
Histórico do tabagismo	6 (66,66%)	35 (47,95%)	0,4821
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,39 ± 4,167	26,00 ± 4,338	0,0913
Comorbidades			
• Diabetes	1 (11,11%)	30 (41,10%)	0,1429
• Hipertensão arterial	3 (33,33%)	42 (57,53%)	0,2871
• Hipercolesterolemia	2 (22,22%)	36 (48,31%)	0,1660
• Osteoporose	5 (55,55%)	46 (63,01%)	0,7238
• Malignidades pré-LTX	0 (0%)	4 (5,4%)	>0,9999
Tempo na lista de espera (dias)	194,2 ± 195,2	221,6 ± 214,7	0,7171
ECMO pré-LTX (ponte)	1 (11,11%)	2 (2,74%)	0,2977

LTX: transplante pulmonar; FPF: fibrose pulmonar familiar; FP: fibrose pulmonar; IMC: índice de massa corporal; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

**Tabela 3.** Dados pós-cirúrgicos de pacientes com FPF e FP.

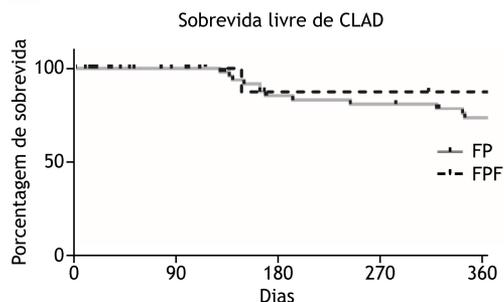
	FPF	FP	Significância
Procedimento de LTX			
• LTX único	2 (22,22%)	51 (69,86%)	0,0081*
• LTX bilateral	7 (77,77%)	22 (30,14%)	
Tempo de isquemia			
• 1º pulmão (minutos)	246,8±52,69	270,7± 111,9	0,5548
• 2º pulmão (para LTX bilateral) (minutos)	374,9±85,43	437,3±220,1	0,4773
Terapia de indução (basiliximabe ou timomodulina)	7 (77,77%)	27 (36,99%)	0,0296*
Terapia ICN			
• Ciclosporina	1 (11,11%)	40 (54,79%)	0,0291*
• Tacrolimus	8 (88,88%)	33 (45,21%)	
Azatioprina/mofetil micofenolato	7 (77,77%)	47 (64,38%)	0,7113
Hipotensão grave/descompensação hemodinâmica	2 (22,22%)	14 (19,18%)	>0,9999
Aminas vasoativas (horas)	64,00±41,57	93,74±144,6	0,5431
Transfusão de sangue	4 (44,44%)	29 (39,73%)	>0,9999
VMI > 96 horas	4 (44,44%)	36 (49,31%)	>0,9999
Traqueostomia	1 (11,11%)	18	0,6772
NO inalação (horas)	42,00±34,47	78,25±92,20	0,2480
ECMO intraoperatório	2 (22,22%)	13	0,6662
ECMO pós-operatório	0	7	>0,9999
DPE às 72 horas			
• Todos os graus	7 (77,77%)	55	>0,9999
• Grau 1	1 (11,11%)	13	>0,9999
• Grau 2	4 (44,44%)	24	0,6950
• Grau 3	2 (22,22%)	16	>0,9999
RCA			
• 1 episódio de RCA	5 (55,5%)	36 (49,3%)	0,3868
• ≥ 2 episódios de RCA	0 (0%)	11 (15%)	0,6006
Permanência na UCI (dias)	16,89±10,65	19,48±19,62	0,6993
Internação total (dias)	42,22±18,16	42,68±26,21	0,9596
Sobrevida geral			
• 1 ano	66,6%	58,4%	0,7067
• 3 anos	41,6%	45,4%	
• 5 anos	41,6%	43,4%	
Sobrevida geral segundo o tipo de LTX (único/bilateral)			
• 1 ano	37,5% / 50%	58,6% / 69,2%	0,2689 / 0,6774
• 3 anos	12,5% / 50%	36,0% / 65,1%	
• 5 anos	12,5% / 50%	36,0% / 65,1%	
Sobrevida livre de CLAD			
• 1 ano	87,5%	73,8%	0,1883
• 3 anos	72,9%	44,3%	
• 5 anos	72,9%	39,4%	
Sobrevida livre de CLAD segundo o tipo de LTX (único/bilateral)			
• 1 ano	100% / 62,5%	83,3% / 68,2%	0,5326 / 0,1837
• 3 anos	100% / 62,5%	42,5% / 48,3%	
• 5 anos	100% / 62,5%	34,7% / 41,5%	

LTX: transplante pulmonar; FPF: fibrose pulmonar familiar; FP: fibrose pulmonar; ICN: inibidor de calcineurina; NO: óxido nítrico; VMI: ventilação mecânica invasiva; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; RCA: rejeição celular aguda; DPE: disfunção primária do enxerto; UCI: unidade de cuidados intensivos; CLAD: disfunção crônica do enxerto pulmonar. \*estatisticamente significativo.

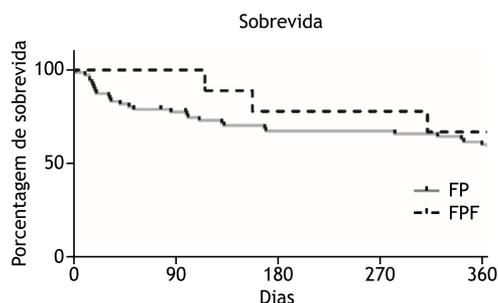
Tabela 4. Parâmetros sanguíneos pré e pós-transplante e proteínas de fase aguda em pacientes com FPF e FP.

	Basal (pré-LTX)			Dia 7			Dia 14			Dia 30		
	FP (n 6)	FPF (n 40)	p	FP (n 6)	FPF (n 39)	p	FP (n 6)	FPF (n 36)	p	FP (n 6)	FPF (n 34)	p
GB	12,66 ± 4,19	13,09 ± 4,35	0,81	11,73 ± 4,11	10,09 ± 2,61	0,37	13,58 ± 7,42	11,15 ± 6,54	0,32	8,26 ± 3,95	9,90 ± 8,00	0,95
HB	14,3 ± 1,7	11,8 ± 2,9	0,03*	9,6 ± 1,2	9,7 ± 0,8	0,77	10,0 ± 1,2	9,9 ± 1,2	0,73	10,5 ± 1,4	10,7 ± 1,3	0,63
HTC	43,3 ± 4,9	35,6 ± 7,7	0,01*	29,6 ± 3,6	30,3 ± 1,8	0,55	29,8 ± 4,6	30,3 ± 3,9	0,97	31,8 ± 3,9	32,5 ± 4,0	0,64
VCM	90,8 ± 3,9	93,5 ± 9,7	0,86	91,2 ± 4,6	93,1 ± 4,8	0,42	90,3 ± 4,0	91,0 ± 4,0	0,79	91,5 ± 3,6	91,6 ± 4,2	0,82
PLT	212,0 ± 64,4	272,2 ± 84,6	0,09	127,7 ± 70,4	132,2 ± 57,7	0,72	171,4 ± 98,2	239,5 ± 110,7	0,19	192,5 ± 87,1	277,0 ± 214,4	0,62
PCR	1,07 ± 1,25	2,01 ± 1,87	0,54	4,12 ± 4,91	12,33 ± 9,29	0,17	6,09 ± 10,03	3,11 ± 2,69	0,76	2,49 ± 3,86	1,04 ± 1,42	0,17
LDH	376,7 ± 150,3	340,6 ± 140,0	0,60	836,9 ± 165,7	344,5 ± 42,2	0,23	686,0 ± 640,7	541,3 ± 227,5	0,90	371,0 ± 171,8	323,6 ± 140,4	0,53
	Dia 90			Dia 180			Dia 365					
	FP (n 6)	FPF (n 29)	p	FP (n 4)	FPF (n 27)	p	FP (n 4)	FPF (n 25)	p			
GB	7,87 ± 3,24	9,14 ± 3,16	0,21	7,29 ± 2,10	11,00 ± 2,07	0,03*	7,03 ± 2,36	10,11 ± 5,96	0,42			
HB	11,4 ± 1,4	11,6 ± 0,7	0,88	12,1 ± 1,2	10,5 ± 0,9	0,05*	11,9 ± 1,4	9,9 ± 1,8	0,14			
HTC	34,9 ± 4,2	35,3 ± 2,4	0,91	37,2 ± 3,5	33,2 ± 2,9	0,07	36,8 ± 3,9	31,3 ± 5,3	0,07*			
VCM	93,3 ± 5,0	97,3 ± 7,5	0,24	93,5 ± 5,9	94,9 ± 4,8	0,98	91,2 ± 9,1	90,8 ± 10,9	0,99			
PLT	199,8 ± 57,1	224,6 ± 94,5	0,81	209,5 ± 58,2	226,7 ± 105,0	0,99	188,3 ± 65,4	321,0 ± 183,8	0,41			
PCR	1,04 ± 1,42	1,19 ± 1,40	0,83	0,67 ± 1,28	0,87 ± 1,18	0,93	2,4 ± 8,2	0,07 ± 0,03	0,25			
LDH	289,1 ± 124,3	280,5 ± 113,1	0,97	282,1 ± 89,5	340,7 ± 294,0	0,41	243,3 ± 62,6	232,5 ± 40,3	0,94			

FPF: fibrose pulmonar familiar; FP: fibrose pulmonar; GB: glóbulos brancos; HB: hemoglobina; HTC: hematócritos; VCM: volume corpuscular médio; PLT: plaquetas; PCR: proteína C-reativa; LDH: lactato desidrogenase; n: número; p: estatisticamente significativo; \*estatisticamente significativo.



**Figura 1.** Sobrevida livre de CLAD a um ano com base nas curvas de Kaplan-Meier em pacientes com FPF e FP.



**Figura 2.** Análise da sobrevivida a um ano com base nas curvas de Kaplan-Meier em pacientes com FPF e FP.

Não foi observada diferença significativa na sobrevivida de um ano livre de CLAD. Enquanto os pacientes com FPF apresentaram melhor resultado, a diferença não foi significativa (sobrevida de um ano livre de CLAD: 87,5% no FPF e 73,8% no FP) (Figura 1). Da mesma forma, a análise de sobrevivida em um ano não mostrou diferenças significativas entre os grupos (66,7% no FPF e 58,4% no FP) (Figura 2). Os dados de sobrevivida livre de CLAD e sobrevivida em um, três e cinco anos, também estratificados para LTX simples/bilateral, são apresentados na Tabela 3.

## DISCUSSÃO

O transplante de pulmão é uma opção terapêutica viável em pacientes com doença pulmonar em estágio terminal e doença pulmonar vascular sem resposta à terapia médica ou cirúrgica ou em pacientes para os quais não há terapia disponível.<sup>(1)</sup> Pacientes com FP, FC e DPOC são os mais propensos a se beneficiar, embora a eficácia do resultado a longo prazo em casos de FPI seja comprovadamente menor do que em casos com outras indicações.<sup>(21)</sup> Nos Estados Unidos, desde o advento do *Lung Allocation Score* (índice composto fundamentado em vários parâmetros clínicos e fisiológicos que predizem a expectativa de vida na lista de espera), o FPI tornou-se a primeira indicação para transplante.<sup>(22)</sup> No entanto, a mortalidade na lista de espera ainda é um problema importante para esses pacientes.<sup>(23)</sup>

Alguns pacientes com FP podem ter um ou mais membros da família com doença pulmonar intersticial. Nesses casos, foi proposta a definição de FPF.<sup>(8)</sup> As manifestações radiológicas e clínicas variam amplamente, assim como a evolução e o prognóstico.<sup>(8-14)</sup> A FPF tem transmissão vertical, sugerindo herança autossômica dominante com penetração incompleta (ou seja, nem todos os que possuem a variante genética desenvolvem a doença).<sup>(15)</sup> Algumas variantes genéticas já foram documentadas, mas, em quase 80% dos casos, elas são desconhecidas. A maioria das variantes conhecidas diz respeito à codificação de genes do complexo de telomerase.<sup>(15,16)</sup> Aqui foram comparados características clínicas e resultados de curto e longo prazo de pacientes com FPF e de pacientes com outras doenças pulmonares intersticiais (FP ou grupo controle) que foram submetidos a transplante de pulmão.

As características demográficas e clínicas de base das populações eram homogêneas. A coorte não apresentou as diferenças demográficas comumente relatadas entre pacientes com FPF e pacientes com FPI esporádica (idade mais jovem, mesma prevalência em homens e mulheres, menor exposição ao tabagismo).<sup>(8-14)</sup> Isso provavelmente se deveu às características do grupo de pacientes com FP esporádica que foi selecionado para transplante, no qual a idade abaixo de 65 anos, por exemplo, é um pré-requisito fundamental para a lista de espera. Em relação ao sexo, o grupo da FP também incluiu outras doenças além da FPI (por exemplo, doença do tecido conjuntivo e PH, em que a distribuição de gênero nem sempre é a favor do sexo masculino).

Vários padrões de patologia e apresentação de TCAR têm sido relatados em pacientes com FPF, sendo o padrão PIU o mais frequente.<sup>(13)</sup> No entanto, aspectos de PINE, pneumonia em organização, nódulo centrolobular e FP não classificada não são incomuns.<sup>(8-14)</sup> Nos casos estudados, as tomografias de TCAR mostraram um padrão de PIU na maioria dos pacientes (66,7%), e os dados patológicos foram congruentes, mostrando alterações de PIU em 55,5% dos pacientes. Os achados de radiologia e patologia foram discordantes em dois casos; foram relatados dados semelhantes de tomografia computadorizada e concordância patológica.<sup>(24,25)</sup>

Um paciente foi diagnosticado com câncer de pulmão a partir do relatório patológico dos pulmões nativos e teve uma evolução do pós-operatório muito insatisfatória. Apesar da quimioterapia, o paciente morreu cerca de um ano depois. O diagnóstico de câncer de pulmão após o transplante foi relatado em outros casos, mas a evolução deles pode ser muito agressiva.<sup>(26)</sup> O rastreamento pré-transplante preciso para câncer de pulmão é importante, especialmente em pacientes com FP. Há forte associação entre FP e câncer de pulmão, assim como maior incidência do que na população em geral e em outras doenças pulmonares.<sup>(21)</sup> No entanto, as malignidades de órgãos sólidos pós-transplante em receptores de transplante de pulmão é uma questão muito importante; em particular, câncer de pele e pulmão demonstraram maior incidência.<sup>(27)</sup>

Sobre as malignidades pré-LTX, o centro de transplante requer intervalo livre de cinco anos antes de colocar o paciente na lista para LTX. No presente estudo, a incidência de malignidades pré-LTX não foi diferente entre os grupos. No grupo FPF, nenhum paciente apresentava tumores pré-LTX, enquanto, no FP, dois pacientes tinham histórico de uma doença hematológica para a qual se submeteram a transplante de medula óssea e posteriormente desenvolveram doença de enxerto contra hospedeiro (DECH) pulmonar crônica e, assim, chegaram ao LTX: um paciente teve câncer colorretal (pT1, N0, M0) seis anos antes do LTX; e outro foi submetido à cirurgia abdominal para um tumor estromal gastrointestinal (GIST), que foi considerado benigno.

Em relação às variáveis intra e pós-operatórias, os pacientes com FPF e FP receberam tratamento semelhante e não apresentaram resultados diferentes a curto e longo prazo. As únicas diferenças foram o tipo de transplante e a terapia imunossupressora. Os pacientes com FPF foram submetidos a LTX bilateral e receberam terapia de indução, e a terapia imunossupressora de primeira linha foi baseada em tacrolimus com maior frequência do que em pacientes com FP. Essas diferenças refletem as diferentes épocas em que os pacientes foram submetidos ao transplante no centro. De fato, a terapia de indução, tacrolimus em vez de ciclosporina e transplante bilateral estão em consonância com a atividade clínica mais recente do centro, em paralelo com a literatura e com a experiência adquirida pela equipe do centro.<sup>(28,29)</sup> Na coorte FP, o uso de basiliximabe mostrou-se associado a melhor resultado em termos de sobrevida global e sobrevida livre de CLAD ( $p = 0,05$ ,  $HR = 0,503$  [0,247-1,027] e  $p = 0,003$ ,  $HR = 0,165$  [0,050-0,543], respectivamente). A maioria dos pacientes com FPF foi transplantada desde 2009, quando o protocolo já havia sofrido alterações substanciais (apenas um paciente foi transplantado anteriormente, em 2006). Assim, sete dos nove pacientes FPF foram tratados com basiliximabe e receberam LTX bilateral. A análise de regressão de Cox não demonstrou associação significativa de sexo, idade, tipo de procedimento de LTX (único/bilateral), uso de basiliximabe e tacrolimus em vez de ciclosporina com sobrevida geral e sobrevida livre de CLAD nesse grupo (dados não mostrados). A RCA é um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento do CLAD, porém nas coortes estudadas não foi possível demonstrar essa associação ( $p = 0,123$ ,  $HR = 2,158$  em pacientes com FP e  $p = 0,848$ ,  $HR = 1,266$  em pacientes FPF, respectivamente).

Anomalias no sangue e no fígado foram relatadas em pacientes com FPF. Em particular, anemia, trombocitopenia e, em alguns casos, leucopenia têm sido observadas em pacientes com síndrome do telômero curto, principalmente ligadas a variantes na codificação de genes do complexo telomerase.<sup>(15,16)</sup> Em pacientes com níveis de telomerase baixos, tem sido relatado um efeito negativo das terapias imunossupressoras. Em 2018, pacientes com essa

síndrome nos estudos PANTHER-IPF e ACE-IPF e em estudo de coorte observacional independente do Centro Médico do Sudoeste da Universidade do Texas (UTSW), expostos à tripla prednisona/azatioprina/N-acetilcisteína, mostraram aumento do risco de mortalidade, complicações pós-transplante, tempo de internação e maior redução da capacidade vital forçada (CVF).<sup>(29)</sup> Pacientes transplantados de pulmão com níveis de telomerase baixos também apresentaram piores resultados com altas taxas de complicações sanguíneas, renais e gastrointestinais, imunidade prejudicada ao CMV e aumento do risco de morte e CLAD.<sup>(17-20,30,31)</sup> Em 2018, o grupo Leuven relatou resultados positivos em uma série de casos de múltiplos transplantes de órgãos sólidos em pacientes com telomeropatia.<sup>(32)</sup>

Na coorte estudada, três pacientes apresentaram anemia leve-moderada antes do transplante, com macrocitose em dois dos casos, enquanto nenhum paciente apresentou leucopenia, trombocitopenia, anomalias hepáticas ou outras manifestações de síndromes do telômero curto, incluindo síndrome cinzenta precoce. Infelizmente, não foram consideradas variantes genéticas porque a análise genética só estava disponível para três pacientes e foi encontrada negativa em todos eles (foram testados genes de superfície C e A2, ABCA3, TERT e TERC).

Em comparação com o grupo FP, os pacientes FPF apresentaram uma redução significativa nos valores pré-transplante de hemoglobina e hematócrito. Essas diferenças não foram mais significativas na fase imediata pós-transplante, mas reapareceram entre 6 e 12 meses depois. Isso provavelmente se deve ao efeito de transfusões de sangue e plaquetas pós-operatórias, que, embora não foram significativamente diferentes entre os grupos, poderiam ter mitigado as diferenças de parâmetros sanguíneos. A hipótese de que esses pacientes poderiam ser portadores de algumas mutações genéticas resultando em anormalidades da telomerase é interessante; no entanto, uma vez que não havia análise genética disponível, nenhuma conclusão definitiva pode ser feita.

O resultado a longo prazo dos pacientes FP esteve em consonância com a literatura,<sup>(21)</sup> e não foram encontradas diferenças entre os grupos FPF e FP. O tempo de desenvolvimento do CLAD não difere entre os grupos, e a sobrevida em um, três e cinco anos foi semelhante. A literatura é controversa sobre o resultado a longo prazo da FPF e em pacientes com mutações genéticas; alguns estudos relataram que o LTX ainda pode ser viável e oferecer uma sobrevida razoável aos pacientes com FPF, apesar das complicações maiores,<sup>(17,18)</sup> enquanto outros estudos observaram pior sobrevida e menor tempo para o início da CLAD em pacientes com anormalidades da telomerase.<sup>(19,20)</sup>

O presente estudo apresenta várias limitações, das quais as mais notórias são a pequena amostra estatística, o fato de o estudo ser retrospectivo, a realização em uma única instituição e a análise genética não estar disponível. O número de pacientes participantes é

pequeno porque a FPF é rara, mesmo que centro de transplante seja referência na atenção especial a esses pacientes.

Em conclusão, este estudo oferece mais evidências de que o transplante de pulmão é uma opção terapêutica tão válida para pacientes com FPF quanto para pacientes com FP esporádica. As características da linha de base eram semelhantes, e o risco de complicações no sangue não eram diferentes, embora mais pacientes com FPF possam apresentar anemia pré-transplante.

Os resultados de curto e longo prazo foram comparáveis em pacientes com FPF e não familiar, confirmando que, apesar das grandes complicações, o transplante de pulmão ainda pode ser viável e oferecer uma sobrevida razoável aos pacientes com FPF.

Outros estudos que considerem variantes genéticas específicas e envolvendo coortes multicêntricas são necessários para uma melhor avaliação dos candidatos a transplante de pulmão com FPF e para uma melhor valorização dos resultados a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- Gadre S, Turowski J, Budev M. Overview of lung transplantation, heart-lung transplantation, liver-lung transplantation, and combined hematopoietic stem cell transplantation and lung transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):623-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2017.07.004>. PMID:29128014.
- Bennett D, Refini RM, Valentini ML, Fui A, Fossi A, Pieroni M, et al. Pirfenidone therapy for familial pulmonary fibrosis: a real-life study. *Lung*. 2019;197(2):147-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-019-00203-w>. PMID:30758708.
- Joshi D, Ehrhardt A, Hong JS, Sorscher EJ. Cystic fibrosis precision therapeutics: emerging considerations. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(Suppl 3):S13-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24547>. PMID:31715091.
- Bennett D, Bargagli E, Bianchi N, Landi C, Fossi A, Fui A, et al. Elevated level of Galectin-1 in bronchoalveolar lavage of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;273:103323. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2019.103323>. PMID:31678459.
- Vietri L, Bennett D, Cameli P, Bergantini L, Cillis G, Sestini P, et al. Serum amyloid A in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2019;57(5):430-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2019.03.010>. PMID:31031123.
- Bergantini L, Bargagli E, Cameli P, Cekorja B, Lanzarone N, Pianigiani L, et al. Serial KL-6 analysis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib. *Respir Investig*. 2019;57(3):290-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2019.02.001>. PMID:30799155.
- Bennett D, Salvini M, Fui A, Cillis G, Cameli P, Mazzei MA, et al. Calgranulin B and KL-6 in Bronchoalveolar Lavage of Patients with IPF and NSIP. *Inflammation*. 2019;42(2):463-70. <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-018-00955-2>. PMID:30680696.
- Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1146-52. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200408-1104OC>. PMID:16109978.
- Leslie KO, Cool CD, Sporn TA, Curran-Everett D, Steele MP, Brown KK, et al. Familial idiopathic interstitial pneumonia: histopathology and survival in 30 patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(11):1366-76. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2011-0627-OA1>. PMID:23106582.
- Chibbar R, Gjevra JA, Shih F, Neufeld H, Lemire EG, Fladland DA, et al. Familial interstitial pulmonary fibrosis: a large family with atypical clinical features. *Can Respir J*. 2010;17(6):269-74. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/591523>. PMID:21165348.
- Ravaglia C, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, Dubini A, Gurioli C, et al. Features and outcome of familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(1):28-36. PMID:24751451.
- Fernandez BA, Fox G, Bhatia R, Sala E, Noble B, Denic N, et al. A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. *Respir Res*. 2012;13(1):64. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-13-64>. PMID:22853774.
- Bennett D, Mazzei MA, Squitieri NC, Bargagli E, Refini RM, Fossi A, et al. Familial pulmonary fibrosis: clinical and radiological characteristics and progression analysis in different high resolution-CT patterns. *Respir Med*. 2017;126:75-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.020>. PMID:28427553.
- Hortense AB, Santos MKD, Wada D, Fabro AT, Lima M, Rodrigues S, et al. Familial pulmonary fibrosis: a heterogeneous spectrum of presentations. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180079. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180079>. PMID:31188976.
- Molina-Molina M, Borie R. Clinical implications of telomere dysfunction in lung fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(5):440-4. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000506>. PMID:30067250.
- Mangaonkar AA, Patnaik MM. Short telomere syndromes in clinical practice: bridging bench and bedside. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(7):904-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.03.020>. PMID:29804726.
- Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, Snyder LD, Riise GC, Wagner CL, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;44(1):178-87. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00060014>. PMID:24833766.
- Tokman S, Singer JP, Devine MS, Westall GP, Aubert JD, Tamm M, et al. Clinical outcomes of lung transplant recipients with telomerase mutations. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1318-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.05.002>. PMID:26169663.
- Newton CA, Kozlitina J, Lines JR, Kaza V, Torres F, Garcia CK. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post-lung transplantation survival. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(8):845-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.005>. PMID:28262440.
- Swaminathan AC, Neely ML, Frankel CW, Kelly FL, Petrovski S, Durheim MT, et al. Lung transplant outcomes in patients with pulmonary fibrosis with telomere-related gene variants. *Chest*. 2019;156(3):477-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.030>. PMID:30978332.
- George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):271-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30502-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30502-2). PMID:30738856.
- Gangemi AJ, Myers CN, Zheng M, Brown J, Butler-LeBair M, Cordova F, et al. Mortality for sarcoidosis patients on the transplant wait list in the Lung Allocation Score era: experience from a high volume centre. *Respir Med*. 2019;157:69-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.001>. PMID:31522032.
- Bennett D, Fossi A, Bargagli E, Refini RM, Pieroni M, Luzzi L, et al. Mortality on the waiting list for lung transplantation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a Single-Centre Experience. *Lung*. 2015;193(5):677-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-015-9767-x>. PMID:26216722.
- Borie R, Kannengiesser C, Gouya L, Dupin C, Amselem S, Ba I, et al. Pilot experience of multidisciplinary team discussion dedicated to inherited pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):280. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1256-5>. PMID:31796085.
- Bennett D, Mazzei MA, Collins B, Bargagli E, Pipavath S, Spina D, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis by virtual means using "IPFdatabase" - a new software. *Respir Med*. 2019;147:31-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.12.011>. PMID:30704696.
- Pérez-Callejo D, Torrente M, Parejo C, Laporta R, Ussetti P, Provencio M. Lung cancer in lung transplantation: incidence and outcome. *Postgrad Med J*. 2018;94(1107):15-9. <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-134868>. PMID:28778949.
- Bennett D, Fossi A, Refini RM, Gentili F, Luzzi L, Voltolini L, et al. Post-transplant solid-organ malignancies in lung transplant recipients: a single-centre experience and review of the literature. *Tumori*. 2016;102(6):574-81. <http://dx.doi.org/10.5301/tj.5000557>. PMID:27647228.
- Wijesinha M, Hirshon JM, Terrin M, Magder L, Brown C, Stafford K, et al. Survival associated with sirolimus plus tacrolimus maintenance without induction therapy compared with standard immunosuppression after lung transplant. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e1910297. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10297>. PMID:31461151.
- Bennett D, Fossi A, Marchetti L, Lanzarone N, Sisi S, Refini RM, et al. Postoperative acute kidney injury in lung transplant recipients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(6):929-35. <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivy355>. PMID:30649317.

30. Newton CA, Zhang D, Oldham JM, Kozlitina J, Ma SF, Martinez FJ, et al. Telomere length and use of immunosuppressive medications in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(3):336-47. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201809-1646OC>. PMID:30566847.
31. Popescu I, Mannem H, Winters SA, Hoji A, Silveira F, McNally E, et al. Impaired cytomegalovirus immunity in idiopathic pulmonary fibrosis lung transplant recipients with short telomeres. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(3):362-76. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201805-0825OC>. PMID:30088779.
32. Lebeer M, Wuyts WA, Cassiman D, Laleman W, Nevens F, Pirenne J, et al. Multiple solid organ transplantation in telomeropathy: case series and literature review. *Transplantation.* 2018;102(10):1747-55. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002198>. PMID:29596117.



## ERRATA

No artigo "Transplante pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar familiar", com número de DOI <http://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200032>, publicado no periódico Jornal Brasileiro de Pneumologia, 46(6):e20200032, 2020, no cabeçalho das páginas ímpares:

Onde se lia:

Vita E

Leia-se:

De Vita E