

I. RESUMO

TROMBOEMBOLISMO VENOSO APÓS O TRANSPLANTE PULMONAR EM ADULTOS:

UM EVENTO FREQUENTE E ASSOCIADO A UMA SOBREVIDA REDUZIDA. Introdução:

A incidência de tromboembolismo venoso (TEV) após o transplante de pulmão varia significativamente nos estudos publicados. Dois desses estudos sugerem que esses eventos trombóticos são associados a uma sobrevida mais curta pós-transplante. No presente estudo, nós buscamos determinar a incidência, os preditores e o impacto do TEV na sobrevida pós-transplante em um centro de referência quaternário. Objetivo: Verificar se o TEV é preditor de mortalidade após o transplante de pulmão. Desenho do estudo: Coorte retrospectiva. Material e métodos: Este estudo analisou uma ampla coorte de receptores de transplante de pulmão. Os desfechos principais foram o tempo para ocorrência de TEV e a sobrevida pós-transplante. O diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) foi realizado através de ultrassom. O diagnóstico de tromboembolia pulmonar (TEP) foi realizado através de angiotomografia de tórax ou cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão. Resultados: A incidência de TEV entre os 701 receptores de transplante de pulmão foi 43,8%, dentre os quais 97,7% foram episódios de TVP, e destes, 71,3% ocorreram nas extremidades superiores. Os preditores de TEV foram

história pregressa de TVP (HR 2,82, IC 95% 1,49-5,37), dias cumulativos em unidade de tratamento intensivo (HR 1,01, IC 95% 1,01-1,02), e uso de oxigenação por membrana extracorpórea (HR 2,22, IC 95% 1,43-3,45). De modo relevante, TEV (tanto dentro de 30 dias quanto depois de 30 dias de transplante) apresentou associação independente com mortalidade pós-transplante (HR 1,70, IC 95% 1,28-2,26). Localizações anatômicas da TVP, como em membros superiores ou abaixo do joelho também apresentaram associação com mortalidade. Conclusão: TEV foi frequente em pacientes submetidos a transplante de pulmão. TEV foi também preditor de uma sobrevida mais curta pós-transplante, mesmo quando localizado nos membros superiores ou abaixo do joelho. Estudos adicionais são necessários para investigar o melhor esquema de rastreamento e tratamento do TEV nesta população.

Palavras-chaves: 1. Transplante de pulmão; 2. Tromboembolia venosa.

I. SUMMARY

VENOUS THROMBOEMBOLISM AFTER ADULT LUNG TRANSPLANTATION: A FREQUENT EVENT ASSOCIATED WITH LOWER SURVIVAL. Background: The prevalence of venous thromboembolism (VTE) after lung transplantation varies significantly across studies. Two studies have suggested that these thrombotic

events are associated with a lower post-transplant survival. Herein, we sought to determine the incidence, predictors and impact of VTE on survival after lung transplantation at a quaternary referral center. Objectives: To determine if VTE is a predictor of mortality after lung transplantation. Design: Retrospective cohort study. Methods: This was a large cohort study of lung transplant recipients. Key outcome parameters were time to VTE after transplant and survival. Deep vein thrombosis (DVT) diagnosis required a positive ultrasound. Pulmonary embolism diagnosis required either a positive chest computed tomography angiogram or a high-probability ventilation/perfusion scan. Results: The overall incidence of VTE among 701 lung transplant recipients was 43.8%, of which 97.7% were DVT episodes, of which 71.3% were in the upper extremities. Predictors of VTE were prior history of DVT (HR 2.82, 95% CI 1.49 – 5.37), days in intensive care (HR 1.01, 95% CI 1.01 - 1.02), and the use of extracorporeal membrane oxygenation (HR 2.22, 95% CI 1.43 - 3.45). Importantly, VTE predicted a lower post-transplant survival (HR 1.70, 95% CI 1.28 - 2.26), when occurring within or after the first 30 days. The location of the DVT, either upper extremity or below the knee, also predicted a poor survival. Conclusions: VTE was frequent in lung transplant recipients and predicted a poor survival even when located in the upper extremities or below the

knee. These data suggest that aggressive VTE screening/treatment protocols be implemented in post lung transplant population.

Key words: 1. Lung transplantation; 2. Venous thromboembolism. _

TABELA 1. Características demográficas e clínicas de 701 receptores de transplante de pulmão, comparando pacientes com e sem TEV após o transplante

Características basais	Todos os transplantes (n = 701)	Transplantes com TEV (n = 307)	Transplantes sem TEV (n = 394)	p
Idade	59,3 [50,6-64,5]	59,0 [50,5-64,2]	59,6 [50,8-65]	0,615
Gênero masculino	443 (63,2%)	199 (64,8%)	244 (61,9%)	0,431
História de TVP	11 (1,6%)	11 (3,6%)	0 (0%)	< 0,001
Doença pulmonar basal				0,231
FPI	316 (45,1%)	138 (45,0%)	178 (45,2%)	
DPOC	182 (26,0%)	77 (25,1%)	105 (26,6%)	
Fibrose cística	77 (11,0%)	28 (9,1%)	49 (12,4%)	
Sarcoidose	25 (3,6%)	16 (5,2%)	9 (2,3%)	
Hipertensão pulmonar	16 (2,3%)	7 (2,3%)	9 (2,3%)	
Deficiência de α 1 antitripsina	14 (2,0%)	9 (2,9%)	5 (1,3%)	
Outras	71 (10,1%)	32 (10,4%)	39 (9,9%)	
LAS	40,9 [34,9-54,6]	40,8 [34,8-61,3]	41,1 [34,9-52,0]	0,062
Procedimento				0,371
Bilateral	412 (58,8%)	189 (61,6%)	223 (56,6%)	
Unilateral esquerdo	146 (20,8%)	57 (18,6%)	89 (22,6%)	
Unilateral direito	120 (17,1%)	49 (16,0%)	71 (18,0%)	
<i>En bloc</i>	23 (3,3%)	12 (3,9%)	11 (2,8%)	

Dias cumulativos em UTI	5 [3-12]	8 [4-22]	4 [3-8]	< 0,001
ECMO (peri-operatório)	38 (5,4%)	28 (9,1%)	10 (2,5%)	< 0,001
CEC	267 (38,1%)	116 (37,8%)	151 (38,3%)	0,884
Câncer pós-transplante	87 (12,4%)	42 (13,7%)	45 (11,4%)	0,369

TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombose venosa profunda; FPI = fibrose pulmonar idiopática; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; LAS = *Lung Allocation Score*; UTI = unidade de terapia intensiva; ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; CEC = circulação extracorpórea. Variáveis contínuas estão apresentadas como mediana [percentil 25° – percentil 75°] e variáveis categóricas como n (%). Valores de p representam comparações dos pacientes com e sem TEV. Valores de p < 0,05 (em negrito) foram considerados estatisticamente significantes.

TABELA 2. Incidência de TEV e sua localização anatômica em pacientes pós-transplante de pulmão

Desfecho	Incidência (n = 701)
Tromboembolismo venoso	307 (43,8%)
<i>Tromboembolia pulmonar</i>	33 (4,7%)
<i>Trombose venosa profunda (TVP)</i>	300 (42,8%)
TVP de membros superiores	214 (30,5%)
TVP de membros inferiores	86 (12,2%)
<i>Acima do joelho</i>	36 (5,1%)
<i>Abaixo do joelho</i>	50 (7,1%)

TVP = trombose venosa profunda. Os dados apresentados são relativos à toda a amostra de 701 pacientes transplantados.

GRÁFICO 1. Curva de Kaplan-Meier mostrando a incidência cumulativa de tromboembolismo venoso pós-transplante

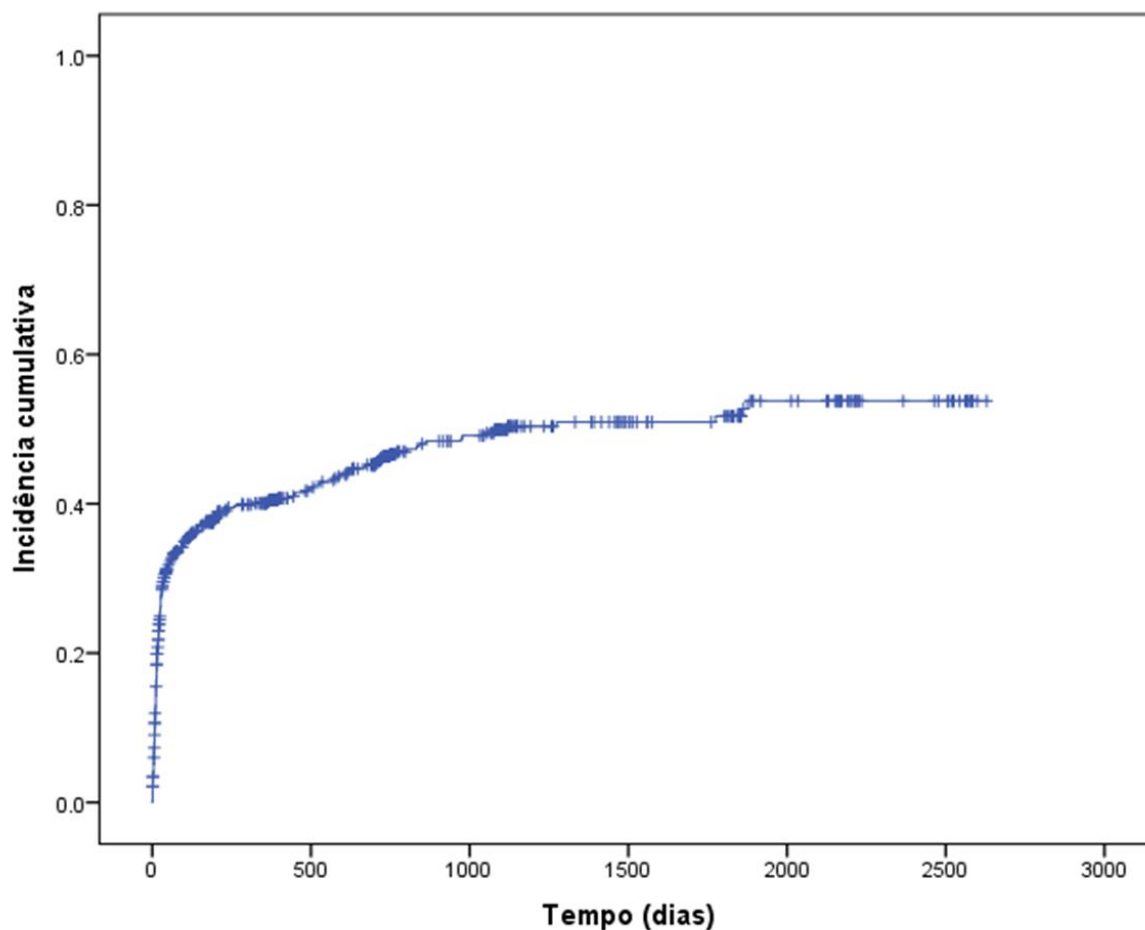


TABELA 3. Análise univariada e multivariada por regressão de Cox para identificar preditores independentes de TEV pós-transplante de pulmão

Variáveis	HR univariada (IC 95%)	p	HR multivariada (IC 95%)	p
Idade (anos)	1,00 (0,99-1,01)	0,859		
Gênero masculino	1,18 (0,93-1,50)	0,165	1,24 (0,96-1,61)	0,105
História de TVP	4,60 (2,51-8,42)	< 0,001	2,82 (1,49-5,37)	0,002
Doença pulmonar basal		0,119		0,292
FPI	0,98 (0,67-1,43)		1,10 (0,71-1,71)	
DPOC	0,85 (0,56-1,29)		1,10 (0,70-1,75)	
Fibrose cística	0,70 (0,42-1,17)		0,86 (0,49-1,52)	
Sarcoidose	1,58 (0,87-2,87)		1,46 (0,70-3,05)	
Hipertensão pulmonar	0,83 (0,36-1,87)		0,68 (0,26-1,57)	

Deficiência de $\alpha 1$ antitripsina	1,58 (0,75-3,30)		2,10 (0,94-4,68)	
LAS	1,01 (1,003-1,02)	0,002	1,03 (1,00-1,01)	0,408
Procedimento		0,501		
Bilateral	0,81 (0,45-1,45)			
Unilateral esquerdo	0,71 (0,38-1,32)			
Unilateral direito	0,68 (0,36-1,29)			
Dias cumulativos em UTI	1,01 (1,01-1,02)	< 0,001	1,01 (1,01-1,02)	< 0,001
ECMO (peri-operatório)	3,28 (2,21-4,87)	< 0,001	2,22 (1,43-3,45)	< 0,001
CEC	1,05 (0,83-1,32)	0,684		
Câncer pós-transplante	1,02 (0,74-1,42)	0,899		

TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombose venosa profunda; FPI = fibrose pulmonar idiopática; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; LAS = *Lung Allocation Score*; UTI = unidade de terapia intensiva; ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; CEC = circulação extracorpórea; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança. Variáveis com valor de $p < 0,20$ em análise univariada foram incluídas na análise multivariada. Variáveis com valor de $p < 0,05$ (em negrito) em análise multivariada foram consideradas estatisticamente significantes.

TABELA 4. Características demográficas e clínicas de receptores de transplante de pulmão com TEV ($n = 307$), comparando TEV precoce (≤ 30 dias pós-transplante) com tardio (> 30 dias pós-transplante)

Características basais	TEV precoce ≤ 30 dias ($n = 196$)	TEV tardio > 30 dias ($n = 111$)	p
Idade	58,2 [49,7-63,5]	60,5 [51,4-65,4]	0,356
Gênero masculino	135 (68,9%)	64 (57,7%)	0,048
História de TVP	8 (4,1%)	3 (2,7)	0,752
Doença pulmonar basal			0,521
FPI	93 (47,4%)	45 (40,5%)	
DPOC	46 (23,5%)	31 (27,9%)	
Fibrose cística	18 (9,2%)	10 (9,0%)	
Sarcoidose	10 (5,1%)	6 (5,4%)	
Hipertensão pulmonar	2 (1,0%)	5 (4,5%)	

Deficiência de α 1 antitripsina	6 (3,1%)	3 (2,7%)	
Outras	21 (10,7%)	11 (9,9%)	
LAS	40,8 [34,9-65,9]	40,3 [34,4-57,9]	0,451
Procedimento			0,313
Bilateral	125 (63,8%)	64 (57,7%)	
Unilateral esquerdo	36 (18,4%)	21 (18,9%)	
Unilateral direito	26 (13,3%)	23 (20,7%)	
<i>En bloc</i>	9 (4,6%)	3 (2,7%)	
Dias cumulativos em UTI	10 [4-28]	5 [3-16]	0,274
ECMO (peri-operatório)	24 (12,2%)	4 (3,6%)	0,012
CEC	76 (38,8%)	40 (36,0%)	0,634
Câncer pós-transplante	28 (14,3%)	14 (12,6%)	0,682
TEP	17 (8,7%)	16 (14,4%)	0,119

TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombose venosa profunda; FPI = fibrose pulmonar idiopática; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; LAS = *Lung Allocation Score*; UTI = unidade de tratamento intensivo; ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; CEC = circulação extracorpórea; TEP = tromboembolia pulmonar. Variáveis contínuas estão apresentadas como mediana [percentil 25° – percentil 75°] e variáveis categóricas como n (%). Valores de $p < 0,05$ (em negrito) foram considerados estatisticamente significantes.

GRÁFICO 2. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida pós-transplante de pulmão, estratificada por presença de tromboembolismo venoso pós-transplante

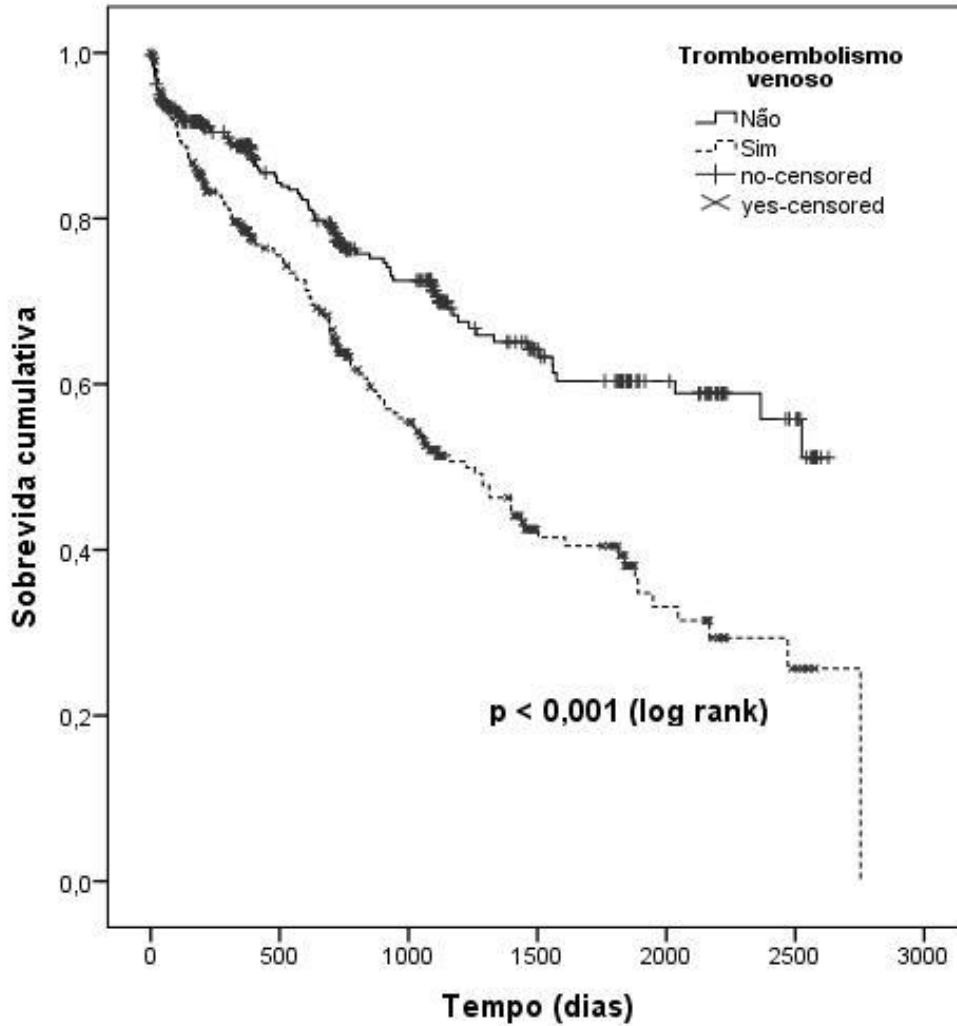


TABELA 5. Análise univariada e multivariada por regressão de Cox para identificar preditores independentes de sobrevida pós-transplante de pulmão

Variáveis	HR univariada (IC 95%)	p	HR multivariada (IC 95%)	p
Idade (anos)	1,02 (1,01-1,04)	< 0,001	1,01 (0,99-1,03)	0,394
Gênero masculino	1,04 (0,80-1,35)	0,776		
História de TVP	1,09 (0,35-3,40)	0,888		
Doença pulmonar basal		0,045		0,456
FPI	1,01 (0,64-1,58)		0,94 (0,56-1,58)	
DPOC	0,99 (0,62-1,59)		1,01 (0,60-1,70)	

Fibrose cística	0,42 (0,22-0,81)		0,62 (0,29-1,32)	
Sarcoidose	1,03 (0,49-2,17)		1,01 (0,46-2,23)	
Hipertensão pulmonar	1,00 (0,41-2,45)		0,76 (0,29-1,96)	
Deficiência de α 1 antitripsina	1,64 (0,73-3,67)		1,81 (0,78-4,20)	
LAS	1,00 (1,00-1,01)	0,400		
Procedimento		< 0,001		< 0,001
Bilateral	1,10 (0,48-2,49)		1,35 (0,54-3,37)	
Unilateral esquerdo	2,27 (0,98-5,24)		2,91 (1,11-7,63)	
Unilateral direito	1,36 (0,58-3,21)		1,79 (0,67-4,78)	
Dias cumulativos em UTI	1,02 (1,01-1,02)	< 0,001	1,01 (1,01-1,02)	< 0,001
ECMO (peri-operatório)	2,24 (1,36-3,68)	0,001	1,41 (0,79-2,53)	0,252
CEC	1,04 (0,79-1,36)	0,782		
TEV	1,89 (1,46-2,45)	< 0,001	1,70 (1,28-2,26)	< 0,001
Câncer pós-transplante	0,63 (0,43-0,91)	0,015	0,64 (0,44-0,95)	0,025

TVP = trombose venosa profunda; FPI = fibrose pulmonar idiopática; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; LAS = Lung Allocation Score; UTI = unidade de tratamento intensivo; ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; CEC = circulação extracorpórea; TEV = tromboembolismo venoso; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança. Variáveis com valor de $p < 0,20$ em análise univariada foram incluídas na análise multivariada. Variáveis com valor de $p < 0,05$ (em negrito) em análise multivariada foram consideradas estatisticamente significantes.

GRÁFICO 3. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida pós-transplante de pulmão, estratificada por presença de tromboembolismo venoso precoce ou tardio

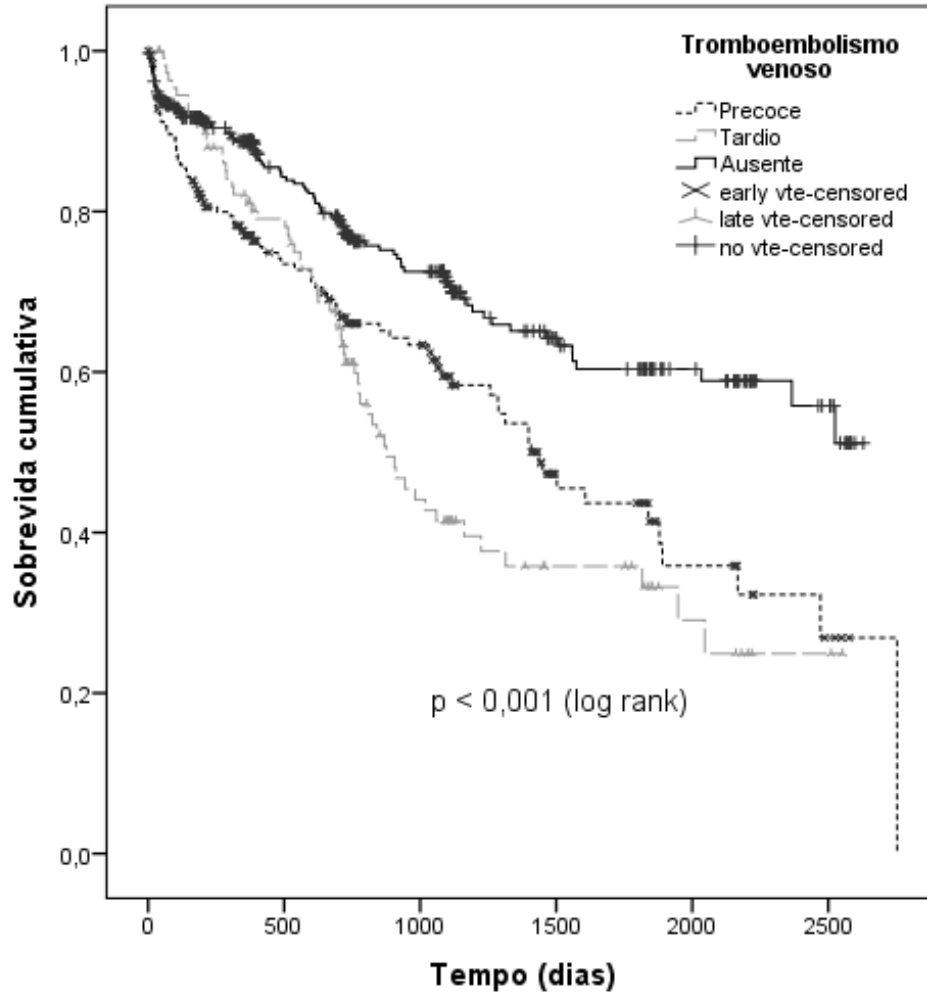


GRÁFICO 4. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida pós-transplante de pulmão, estratificada pela localização anatômica do tromboembolismo venoso

