



**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA**

**MATEUS MARTINS NEVES**

**USO DE FIBRINOLÍTICOS INTRAPLEURAL PARA TRATAMENTO DE  
DERRAME PARAPNEUMÔNICO COMPLICADO EM CRIANÇAS**

Porto Alegre

2024

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
SERVIÇO DE CIRURGIA PEDIÁTRICA

**USO DE FIBRINOLÍTICO INTRAPLEURAL PARA TRATAMENTO DE DERRAME  
PARAPNEUMÔNICO COMPLICADO EM CRIANÇAS**

**MATEUS MARTINS NEVES**

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  
Cirurgia Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Soares de Fraga

Coorientadora: Dra. Letícia Feldens

Porto Alegre

2024

### CIP - Catalogação na Publicação

Neves, Mateus Martins

O USO DE FIBRINOLÍTICOS EM DERRAME PLEURAL  
COMPLICADO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS:UM ESTUDO  
PROSPECTIVO / Mateus Martins Neves. -- 2024.  
20 f.

Orientador: José Carlos Soares de Fraga.

Coorientador: Leticia Feldens.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica - Cirurgia  
Pediátrica, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Empiema pleural. 2. Fibrinolítico. 3. Criança.  
4. Custos hospitalares. 5. Pneumonia necrosante. I. de  
Fraga, José Carlos Soares, orient. II. Feldens,  
Leticia, coorient. III. Título.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O manejo ideal do derrame pleural parapneumônico complicado em crianças ainda é controverso. O tratamento depende do estado clínico da criança e do estágio do derrame pleural no momento do diagnóstico. O uso de fibrinolítico intrapleural é uma opção de tratamento em crianças com derrame pleural parapneumônico na fase fibrinopurulenta. O objetivo deste trabalho é de avaliar a eficácia e custo do uso de fibrinolítico em crianças com derrame pleural parapneumônico complicado na fase fibrinopurulenta.

**METODOLOGIA:** Coorte prospectiva de 35 crianças (18 femininos/17 masculinos; mediana idade 3 anos) com derrame pleural parapneumônico complicado na fase fibrinopurulenta tratadas com fibrinolítico intrapleural em hospital quaternário, no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2023. A presença de derrame pleural parapneumônico septado ou loculado à ecografia foi usado como diagnóstico da fase fibrinopurulenta do derrame parapneumônico. Após colocação de dreno torácico foi instilado no espaço pleural 0,1 mg/kg de alteplase uma vez/dia, e por três dias consecutivos. O dreno era mantido clampeado por 1 hora, com alternância da posição da criança, e depois era aberto em selo d'água. Estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética do hospital sob número 2023-0236.

**RESULTADOS:** O tratamento com fibrinolítico foi efetivo em 26 (74,3%) pacientes; em 9 (25,7%) foi necessário outro tipo de tratamento cirúrgico (VATS e/ou toracotomia) após uso intrapleural do fibrinolítico. O tempo de internação ( $p<0,01$ ) e a presença de pneumonia necrosante ( $p=0,01$ ) foram significativamente maiores nos pacientes que necessitaram de outro tipo de tratamento além do uso intrapleural de alteplase. Complicações do uso intrapleural de fibrinolíticos ocorreram em 17 (48,6%) pacientes, sendo as mais comuns a suspeita de fístula broncopleural em 8 (22,8%), drenagem pleural hemática franca em 4 (11,4%) e extravasamento de fibrinolítico durante o período de oclusão do dreno torácico em 3 (2,8%). Não foi observado óbito e todos os pacientes evoluíram com melhora, e sem necessidade de outra intervenção. O custo do uso de alteplase foi significativamente menor do que a da VATS e da toracotomia.

**CONCLUSÃO:** O uso de alteplase intrapleural para tratamento de crianças com derrame parapneumônico complicado na fase fibrinopurulenta foi efetivo e seguro. A presença de pneumonia necrosante esteve associada significativamente a necessidade de VATS e/ou toracotomia após uso de alteplase intrapleural. Os custos do uso de alteplase intrapleural foram significativamente menores do que a realização de VATS ou toracotomia.

**Palavras-chave:** derrame pleural; fibrinolítico; criança; custos hospitalares; pneumonia necrosante

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The optimal management of complicated parapneumonic pleural effusion in children is still controversial. Treatment depends on the child's clinical status and the stage of the pleural effusion at the time of diagnosis. The use of intrapleural fibrinolytics is a treatment option in children with parapneumonic pleural effusion in the fibrinopurulent phase. The objective of this study is to evaluate the effectiveness and cost of using fibrinolytics in children with parapneumonic pleural effusion complicated in the fibrinopurulent phase.

**METHODS:** Prospective cohort of 35 children (18 females/17 males; median age 3 years) with complicated parapneumonic pleural effusion in the fibrinopurulent phase treated with intrapleural fibrinolytics in a quaternary hospital, from January 2021 to December 2023. The presence of effusion septate or loculated parapneumonic pleural effusion on ultrasound was used to diagnose the fibrinopurulent phase of parapneumonic effusion. After placement of a chest tube, 0.1 mg/kg of alteplase was instilled into the pleural space once/day for three consecutive days. The chest drain was kept clamped for 1 hour, alternating the child's position, and then opened with a water seal. Study was approved by the hospital's Ethics Committee under number 2023-0236.

**RESULTS:** Fibrinolytic treatment was effective in 26 (74.3%) patients; in 9 (25.7%) another type of surgical treatment (VATS and/or thoracotomy) was necessary after intrapleural use of the alteplase. The length of stay ( $p<0.01$ ) and the presence of necrotizing pneumonia ( $p=0.01$ ) were significantly longer in patients who required another type of treatment in addition to the intrapleural use of alteplase. Complications from the intrapleural use of fibrinolytics occurred in 17 (48.6%) patients, the most common being suspected bronchopleural fistula in 8 (22.8%), frank hematic pleural drainage in 4 (11.4%) and extravasation of fibrinolytic during the period of chest tube occlusion in 3 (2.8%). No death was observed, and all patients improved without the need for further intervention. The cost of using alteplase was significantly lower than that of VATS and thoracotomy.

**CONCLUSIONS:** The use of intrapleural alteplase to treat children with parapneumonic effusion complicated in the fibrinopurulent phase was effective and safe. The presence of necrotizing pneumonia was significantly associated with the need for VATS and/or thoracotomy after the use of intrapleural alteplase. The costs of using intrapleural alteplase were significantly lower than performing VATS or thoracotomy.

**Key-words:** pleural effusion; fibrinolytic agents; child; hospital costs; pneumonia, necrotizing.

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

<b>Figura 1</b>	Protocolo de Tratamento para Crianças com Derrame Pleural Parapneumônico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....	13
<b>Gráfico 1</b>	Número de pacientes com DPP tratados com ou sem cirurgia, por mês de admissão .....	21

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b>	Dados demográficos dos pacientes com derrame pleural complicado tratados conforme protocolo institucional .....	14
<b>Tabela 2</b>	Comparação entre os pacientes tratados com drenagem pleural com fibrinolíticos e pacientes que precisaram de terapêutica cirúrgica adicional .....	16
<b>Tabela 3</b>	Duração e custos dos procedimentos em centro cirúrgico .....	18

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

DPPC	Derrame pleural para pneumônico complicado
DPP	Derrame pleural parapneumônico
PN	Pneumonia necrosante
VATS	Video-assisted thoracoscopic surgery

**SUMÁRIO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>11</b>
2.1	Objetivo primário .....	11
2.2	Objetivos secundários .....	11
<b>3</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>23</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O derrame pleural parapneumônico complicado/empiema (DPPC/E) é uma das principais complicações decorrentes da pneumonia bacteriana em crianças, podendo estar presente em até 2-12% destes pacientes com pneumonia <sup>(5)</sup>. O derrame pleural complicado apresenta diversas etiologias, tais como associados a pneumonias, ou decorrentes de hemotórax traumático, perfuração de esôfago ou tuberculose pulmonar.

Quando um derrame pleural parapneumônico (DPP) se instala, restos celulares e fibrina se acumulam na cavidade torácica, tornando-o septado e posteriormente formando uma carapaça espessa sobre as pleuras parietal e visceral, que provocam o encarceramento pulmonar. O DPP é classificado em três estágios distintos conforme a evolução e progressão da doença: exsudativo (estágio 1), fibrinopurulento (estágio 2), e organizado (estágio 3). Os pacientes imunocomprometidos, os prematuros, aqueles com comorbidades tais como câncer, cardiopatia congênita ou doenças neurológicas tem maior predisposição ao desenvolvimento de DPPC/E.

Os objetivos do tratamento do DPPC/E são controlar o foco infeccioso e permitir a expansão pulmonar<sup>(13)</sup>. As opções terapêuticas mais utilizadas são a antibioticoterapia intravenosa, a drenagem pleural em selo d'água, a cirurgia toracoscópica vídeo assistida (VATS), a drenagem pleural associada a aplicação de fibrinolíticos, e até toracotomia.

Sabe-se que devido às características do DPPC/E, muitas vezes apenas a drenagem torácica pode não ser suficiente para o tratamento, devido a presença de septações neste líquido, que, além de não serem escoadas da cavidade torácica, podem resultar na obstrução do dreno de tórax. A terapêutica com fibrinolíticos intrapleural visa evitar procedimentos mais invasivos e com necessidade de anestesia geral, associado a um menor número de complicações e a um menor custo terapêutico.

Os fibrinolíticos atuam dissolvendo as septações em derrames pleurais com maior tempo de evolução, provocando a formação de uma cavidade única, o que torna a drenagem pleural fechada mais eficiente em DPPC/E. A principal vantagem do uso de fibrinolíticos é a possibilidade de realizar a drenagem pleural utilizando drenos menos calibrosos, o que melhora o controle da dor e o conforto do paciente<sup>(7)</sup>, evitando que o mesmo necessite ser submetido a procedimentos mais invasivos, com necessidade de anestesia geral e com possibilidade de complicações graves intra ou pós-operatória.

A literatura médica traz uma série de estudos, dentre eles uma meta-análise em rede<sup>(14)</sup> que incluiu onze ensaios clínicos, com um total de 590 pacientes, comparando o tratamento com o dreno de tórax apenas, dreno de tórax com fibrinolíticos, toracotomia e VATS. Os resultados mostram que quando comparamos o uso do dreno de tórax apenas, com as outras modalidades terapêuticas, evidencia-se um menor tempo de internação com essas modalidades.

Estudos prospectivos randomizados e controlados mostraram que o uso de fibrinolítico pelo dreno torácico tem a mesma eficácia que a VATS em crianças com DPPC/E na fase fibrinopurulenta, com nenhuma diferença entre eles quanto ao tempo de internação e da duração da febre após a intervenção terapêutica <sup>(1,2,3,4,11)</sup>. De forma similar, a chance do insucesso no manejo do DPPC/E na fase fibrinopurulenta também

foi semelhante entre VATS e fibrinolítico pelo dreno torácico (10-15%)<sup>(5)</sup>. Da mesma forma, avaliando os ensaios clínicos que descrevem os custos associados a cada terapêutica, os fibrinolíticos demonstraram vantagens em relação a VATS, com um menor custo do tratamento. Conforme a revisão da literatura, foi observado maior custo da VATS em relação à aplicação de fibrinolíticos intrapleurais <sup>(1)(3)(11)(15)</sup>.

## **2. JUSTIFICATIVA**

O uso de fibrinolíticos intrapleurais em crianças com DPPC/E na fase fibrinopurulenta é efetivo e seguro. Entretanto, não temos nenhum estudo deste tipo de tratamento em crianças com pneumonia e DPC de nosso Hospital. Nossa prática no passado era o uso de VATS nestas crianças, mas era necessário anestesia geral e sala de bloco cirúrgico. Se o uso de fibrinolítico intrapleural apresentar resultados semelhantes e custos menores ao uso de VATS em crianças com DPPC/E na fase fibrinopurulenta, talvez seja uma opção de tratamento nestas crianças.

### **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO:**

- Avaliar a efetividade do uso de fibrinolíticos em crianças com DPPC/E na fase fibrinopurulenta.

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:**

- Avaliar o tempo de internação hospitalar, o tempo de internação na UTI e os custos do uso intrapleural de fibrinolíticos em crianças com DPPC/E na fase fibrinopurulenta;
- Avaliar as principais complicações do uso intrapleural de fibrinolíticos;
- Avaliar a necessidade de outros tipos de tratamento necessários para a resolução do DPPC/E na fase fibrinopurulenta após o uso intrapleural de fibrinolíticos.

### 3. MÉTODOS

Estudo prospectivo de pacientes com idade de até 14 anos com o diagnóstico de derrame pleural parapneumônico complicado na fase fibrinopurulenta, em um hospital universitário quaternário, no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2023. Foram considerados como fatores de inclusão no estudo pacientes nesta faixa etária que apresentavam derrame pleural parapneumônico complicado na fase fibrinopurulenta. Foram considerados fatores de exclusão do estudo crianças cujos responsáveis legais se negassem a participar do estudo, pacientes com imunodeficiências conhecidas, com doenças crônicas com probabilidade de infecção por patógeno multirresistente, pacientes que apresentem uso prévio de fibrinolíticos, além de condições impeditivas ao uso dos mesmos tais como distúrbios de coagulação e presença de fístula broncopleural.

Os pacientes foram atendidos de acordo com protocolo institucional (*figura 1*) para o manejo do DPPC. Crianças que apresentavam pneumonia com suspeita de derrame pleural realizavam ecografia torácica. A presença de derrame pleural septado foi usada como diagnóstico de DPPC na fase fibrinopurulenta. Se não tivessem nenhum fator de exclusão, estas crianças realizavam drenagem torácica e aplicação de 0,1 mg/kg de alteplase pelo dreno torácico, uma vez ao dia, e por três dias consecutivas. O dreno torácico permanecia clampeado por uma hora após a administração do fibrinolítico, e o paciente mudava de posição para permitir difusão do fibrinolítico por toda a cavidade pleural. Após 1 hora o dreno era desclampeado e deixado em selo d'água. Após concluídas as 3 aplicações, se realizava reavaliação clínica, radiografia de tórax e ecografia de controle.

As variáveis estudadas foram idade, sexo, comorbidades clínicas, tempo de início dos sintomas, o uso de antibioticoterapia antes da chegada no hospital, lado do derrame pleural, tamanho/volume do derrame pleural, exames diagnósticos (radiografia de tórax, ultrassonografia, tomografia computadorizada), aspecto do líquido pleural, análise do líquido pleural (pH, LDH, proteínas, glicose, culturas), germe isolado, falha no tratamento inicial com fibrinolítico, tempo de internação, tempo de dreno de tórax, necessidade de redrenagem do tórax, necessidade de toracoscopia (VATS), necessidade de toracotomia, complicações cirúrgicas (enfisema subcutâneo, dessaturação, pneumotórax pós-operatório, transfusão transoperatória, fístula broncopleural), achados na toracoscopia e tempo entre o diagnóstico e o tratamento. Também foi realizada uma análise dos custos do uso do fibrinolítico intrapleural e da VATS em nosso Hospital.

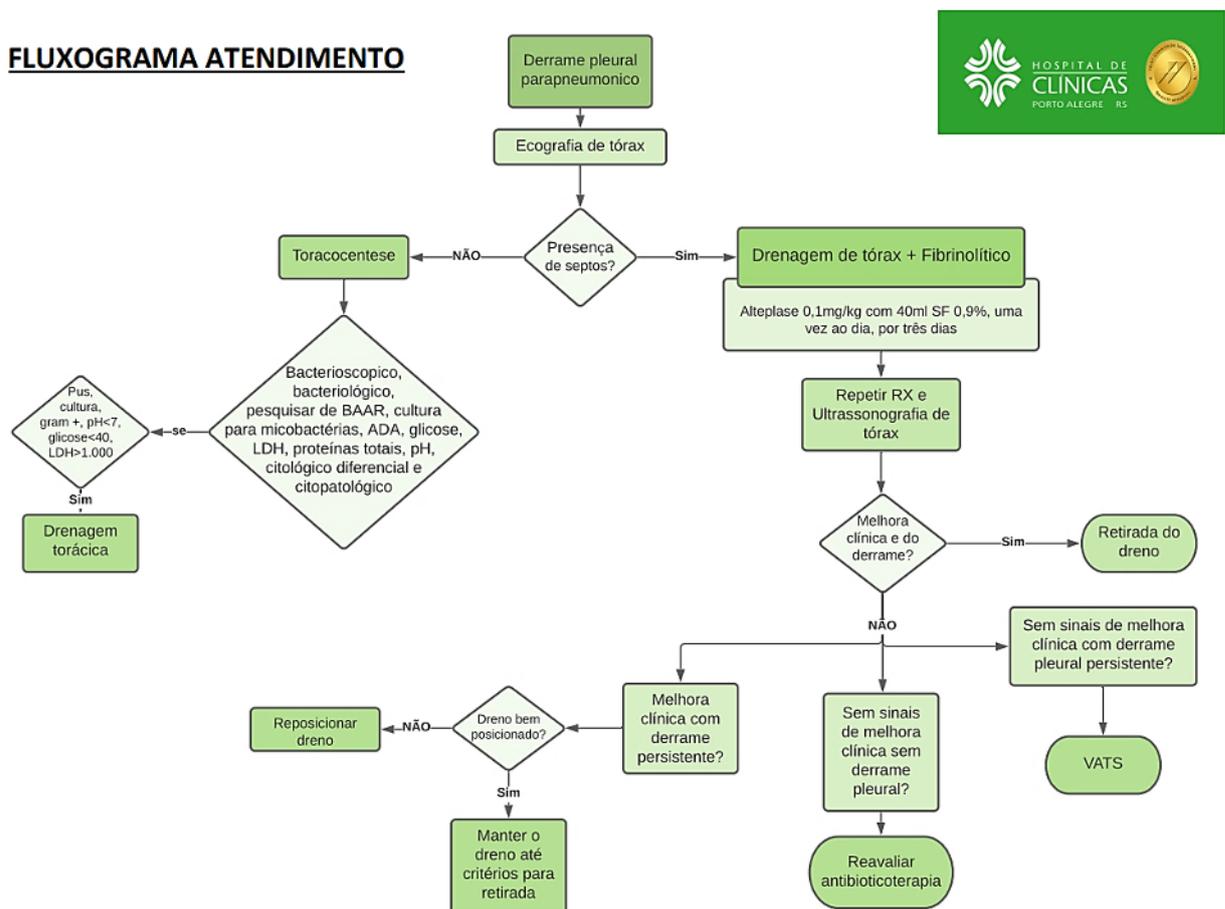
As estimativas do custo e do tempo da drenagem torácica só foi possível quando realizada em ambiente de centro cirúrgico. O cálculo foi realizado a partir do valor médio mensal da hora cirúrgica da instituição, com ajuste devido a diferença de valores a depender do centro de custos onde houve a realização do procedimento (Centro Cirúrgico Ambulatorial ou Bloco Cirúrgico). Para o custo total, o valor da hora cirúrgica foi multiplicado pela duração dos procedimentos e somado aos custos de internação hospitalar.

As variáveis foram analisadas utilizando o programa *Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS)*, versão 28.0. As características gerais da amostra foram apresentadas em tabelas de frequência simples e percentuais, para variáveis

qualitativas. Para as variáveis quantitativas de distribuição simétrica, foram calculadas a média e o desvio padrão, para as de distribuição assimétrica, utilizamos mediana e o intervalo interquartil como medida de dispersão. Para as comparações entre os grupos utilizamos o teste exato de Fisher e o teste não paramétrico de Mann-Whitney para a comparação de medianas. O nível de significância estatística considerado para a análise foi de  $p < 0,05$ . Para as comparações que envolvem o custo médio mensal dos tratamentos para DPPC, utilizamos análise de variância (ANOVA) e o teste post-hoc de Bonferroni.

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o número 2023-0236.

**Figura 1** - Protocolo de Tratamento para Crianças com Derrame Pleural Parapneumônico - Hospital de Clínicas de Porto Alegre



#### 4. RESULTADOS

A presença de DPPC foi observada em 41 pacientes. Destes pacientes, 6 foram excluídos deste estudo: 3 foram encaminhados a VATS por preferência pessoal do cirurgião, 1 apresentava imunodeficiência, e outro cujo derrame pleural não foi confirmado após a drenagem torácica. A nossa amostra final foi de 35 pacientes (*figura 2*), que apresentaram mediana de idade de 3 anos. A presença de outras comorbidades foi observada em 17,1% dos pacientes: epilepsia 1 (2,85%), constipação crônica 1 (2,85%), asma 2 (5,71%), laringotraqueomalacia em 1 (2,85%) e transtorno de espectro autista (TEA) em 1 (2,85%). O tempo de manifestações clínicas no momento do atendimento teve mediana de 7 dias. Os demais dados demográficos e o tempo de internação são apresentados na (*tabela 1*).

**Tabela 1** - Dados demográficos dos pacientes com derrame pleural complicado tratados conforme protocolo institucional.

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Todos os pacientes</b>	35	100
<b>Sexo</b>		
Masculino	17	49
Feminino	18	51
<b>Idade (anos)*</b>	3	[2-4]
<b>Tipo de procedimento</b>		
Fibrinolítico (tPA)	26	74
tPA+VATS	3	9
tPA+Toracotomia	4	11
tPA+VATS+Toracotomia	2	6
<b>Tempo de internação total*</b>	15	[12-21]
<b>Tempo de UTI*</b>	5	[3-9]
<b>Dias de evolução**</b>	7	[6,5-10]

\* Dados em mediana [intervalo interquartil]

\*\* Número de dias desde o início dos sintomas até o dia da drenagem torácica com aplicação de fibrinolítico

O tratamento com fibrinolíticos foi interrompido em seis ocasiões: escape aéreo e suspeita de fístula broncopleurale em 3 pacientes (8,5%), pneumotórax e suspeita de fístula em 1 (2,8%), sangramento em 1 (2,8%), e dor torácica de forte intensidade que impediu nova utilização do fibrinolítico em 1 (2,8%).

As complicações associadas a aplicação de fibrinolíticos ocorreram em 17 (48,6%) pacientes: suspeita de fístula broncopleurale, evidenciada pela presença de escape aéreo no dreno torácico em 8 (22,8); drenagem pleural hemática franca em 4 (11,4%); extravasamento de fibrinolítico durante o período de oclusão do dreno torácico em 3 (2,8%); pneumotórax que foi tratado conservadoramente em 1 (2,85%) e aplicação de fibrinolítico no subcutâneo de 1 (2,85%) paciente por mal posicionamento do dreno torácico em 1 (2,85%).

A troca do dreno torácico precisou ser realizada em 7 (20%) crianças, sem resultar em falha do tratamento com fibrinolítico, ou seja, sem necessidade de cirurgia. Os motivos foram obstrução do dreno torácico em 6 (17,1%) e mal posicionamento do dreno noutro paciente (1/2,8%).

A efetividade do tratamento com fibrinolítico foi observada em 26 (74,3%) pacientes; em 9 (25,7%) pacientes foi necessário outro tipo de tratamento cirúrgico além do uso intrapleurale do fibrinolítico. Estes pacientes são detalhados a seguir:

Paciente 1- necessidade de toracotomia com lise de aderências pleurais e necrosectomia pulmonar – paciente com pneumonia necrosante (PN) e hidropneumotórax loculado e evolução clínica desfavorável;

Paciente 2- necessidade de toracotomia com realização de necrosectomia pulmonar e pneumorrafia – paciente com diagnóstico de pneumonia necrosante, hidropneumotórax loculado e presença de fístula broncopleurale à tomografia computadorizada (TC) de tórax. Este paciente apresentou choque hipovolêmico/hemorrágico no transoperatório;

Paciente 3- necessidade de VATS, com realização de lise de aderências e troca do dreno de tórax – paciente com pneumonia necrosante com áreas de escavação e hidropneumotórax a TC de tórax;

Paciente 4 – necessidade de toracotomia com decorticação pulmonar e a ressecção de áreas de necrose pulmonar – paciente com suspeita de fístula broncopleurale após a 2ª dose de fibrinolíticos e TC de tórax com atelectasia completa do pulmão esquerdo, presença de escavações sugestivas de necrose parenquimatosa pulmonar e moderado hidropneumotórax;

Paciente 5 – necessidade de VATS e posteriormente de toracotomia com realização de necrosectomia ampla e decorticação pulmonar – paciente teve persistência de derrame após uso de fibrinolíticos e formação de hidropneumotórax;

Paciente 6 - necessidade de VATS e posterior toracotomia com decorticação e o desbridamento de áreas de necrose pulmonar – paciente não teve melhora clínica após o uso de fibrinolítico, com persistência de derrame e grande coleção hidroaérea;

Paciente 7 - necessidade de VATS e liberação de aderências e a limpeza da cavidade pleural – paciente apresentava persistência de derrame pleural após a aplicação de fibrinolíticos ;

Paciente 8 – necessidade de VATS e posterior toracotomia com realização necrosectomia, drenagem cavidade pleural e rafia pulmonar – paciente teve aplicação incompleta dos fibrinolíticos (interrompido por dor importante após a primeira dose de alteplase e o não consentimento do responsável para realizar as doses subsequentes) – evidenciado encarceramento pulmonar, coleção purulenta e necrose do parênquima pulmonar com fístula broncopleural – sendo realizada a rafia pulmonar e a limpeza da cavidade pleural;

Paciente 9 - necessidade de VATS com realização de liberação de aderências e a limpeza da cavidade pleural – paciente com persistência de derrame após a aplicação de fibrinolíticos.

A (tabela 2) compara os pacientes que precisaram de resgate cirúrgico com aqueles que necessitaram apenas da drenagem de tórax e fibrinolíticos como terapêutica para o DPPC na fase fibrinopurulenta:

**Tabela 2** - Comparação entre os pacientes tratados com drenagem pleural com fibrinolíticos e pacientes que precisaram de terapêutica cirúrgica adicional.

Características	Fibrinolítico apenas		Resgate cirúrgico		p
	n=26	(74,3%)	n=9	(25,7%)	
<b>Sexo</b>					0,44 <sup>(1)</sup>
Masculino	14	(54)	3	(33,3)	
Feminino	12	(46,2)	6	(66,7)	
<b>Idade (anos)*</b>	3	[2-4]	4	[2-7]	0,47 <sup>(2)</sup>
<b>Tempo de internação total*</b>	14	[11-15]	23	[22-26]	<0,01 <sup>(2)</sup>
<b>Tempo de UTI*</b>	4,5	[3-6,75]	9	[3-13]	0,19 <sup>(2)</sup>
<b>Dias de evolução*</b>	7	[6,25-10]	7	[7-8]	0,76 <sup>(2)</sup>
<b>Pneumonia necrosante</b>	4	(15,4)	7	(77,7)	0,01 <sup>(1)</sup>

<b>Complicações</b>					0,26 <sup>(1)</sup>
Pneumotórax	2	(7,7)	4	(44,4)	
Escape aéreo pós tratamento	2	(7,7)	5	(55,6)	
Sangramento/drenagem em hemática	4	(15,4)	0		

\*Dados em mediana [intervalo interquartil]

<sup>(1)</sup>Utilizado o teste exato de Fischer

<sup>(2)</sup>Utilizado o teste não paramétrico U-Mann-Whitney

A mediana de tempo de internação entre os pacientes que usaram alteplase foi de 14 dias e daqueles que necessitaram cirurgia foi de 23 dias, com diferença estatisticamente significativa entre elas ( $p < 0,01$ ). A mediana de tempo de internação na UTI pediátrica dos pacientes que usaram alteplase foi de 4,5 dias e daqueles que necessitaram cirurgia foi 9 dias, sem diferença estatisticamente significativa entre elas ( $p = 0,19$ ).

Quatro (11,4%) pacientes com DPPC que responderam ao uso de fibrinolíticos tiveram o diagnóstico de pneumonia necrosante; daqueles que necessitaram de procedimento cirúrgico, 7 (20%) pacientes tiveram o diagnóstico de pneumonia necrosante, com diferença estatisticamente significativa entre elas ( $p = 0,01$ ).

O exame bacteriológico do líquido pleural foi positivo em 10 (28,6%) pacientes, estando 8 (22,85%) deles com culturas positivas para o *Streptococcus pneumoniae*, e destes, 6 (17,1%) tinham resistência à ampicilina. Entre os pacientes que tiveram falha do tratamento com fibrinolíticos, apenas 2 (5,7%) pacientes apresentavam germen identificado no exame bacteriológico, que foi o *Streptococcus pneumoniae*, sendo um deles sensível à ampicilina e outro apresentando-se resistente a este antibiótico.

Em 3 pacientes com DPPC foi diagnosticado concomitantemente SARS-COV-2. Destes, apenas 1 (2,8%) necessitou uso de VATS após a aplicação de fibrinolíticos devido a persistência do derrame pleural e a ausência de melhora clínica.

Não houve diferença estatística entre a duração dos sintomas até o início do tratamento, entre os pacientes que precisaram de tratamento cirúrgico e os que melhoraram com o uso de fibrinolíticos ( $p = 0,76$ ).

Nesta coorte, 26 (74,3%) pacientes completaram o tratamento do DPP sem necessidade de tratamentos cirúrgicos adicionais e 20 (57,1%) pacientes prescindiram de procedimentos com anestesia geral e com a ocupação de sala cirúrgica, e tiveram tratamento eficaz, sem necessidade de anestesia geral, já que a drenagem torácica foi realizada ou na emergência pediátrica, ou na UTI pediátrica, sob sedo-analgésia. Esses pacientes foram conduzidos dessa maneira por questões logísticas e/ou pela gravidade

da doença, tendo em vista a factibilidade do procedimento sob sedação e a indisponibilidade de sala de cirurgia de urgência.

Nenhum dos 35 pacientes da amostra foi a óbito devido a pneumonia complicada, e nenhum deles precisou de reinternação para novas abordagens do derrame pleural parapneumônico.

### *Avaliação de Custos das Terapias Empregadas no Tratamento de Derrame Pleural Parapneumônico Complicado*

Os dados relativos ao custo dos tratamentos empregados nos pacientes da amostra em nossa instituição, estão arrolados na (tabela 3):

**Tabela 3** – Duração e custos dos procedimentos em centro cirúrgico

<b>Duração média do procedimento em centro cirúrgico</b>		
<b>Procedimento</b>	<b>Duração (h)</b>	
Tempo médio VATS	2,72h	
Tempo médio Toracotomia	4,19h	
Tempo médio dreno de tórax	1,28h	
<b>Custo médio</b>		
<b>Procedimento</b>	<b>Valor (R\$)</b>	
Custo da alteplase 3 doses *	R\$ 390,57	
Custo da VATS	R\$ 4.394,29	
Custo da Toracotomia	R\$ 7.072,15	
Custo Drenagem de Tórax	R\$ 2.313,01	
<b>Custo total e individual</b>		
<b>Tratamentos [nº de pacientes]</b>	<b>Custo Total</b>	<b>Custo por paciente</b>
Alteplase [26] <sup>(1)</sup>	R\$ 748.238,07	R\$ 28.778,38
Alteplase + VATS [3] <sup>(1)</sup>	R\$ 129.218,81	R\$ 43.072,93

Alteplase + VATS + toracotomia [2] <sup>(1)</sup>	R\$ 183.854,29	R\$ 91.927,14
Alteplase + toracotomia [4] <sup>(1)</sup>	R\$ 213.032,89	R\$ 106.516,44

\*A alteplase é fracionada na farmácia de nosso hospital, pois é suada rotineiramente em terapias trombolíticas.

<sup>(1)</sup> ANOVA e teste de post-hoc demonstrando diferença estatística.  $F(3,35)=4,44$  ( $P<0,001$ )

Os custos de diárias de internação hospitalar podem ser observados na tabela 4.

**Tabela 4** - Custos de diárias de internação hospitalar de acordo com o centro de custo.

Custo das diárias de UTI	Custo das diárias de Emergência	Custo das diárias de Enfermaria
R\$ 3.001,40	R\$ 1.326,60	R\$ 1.361,16

## 5. DISCUSSÃO

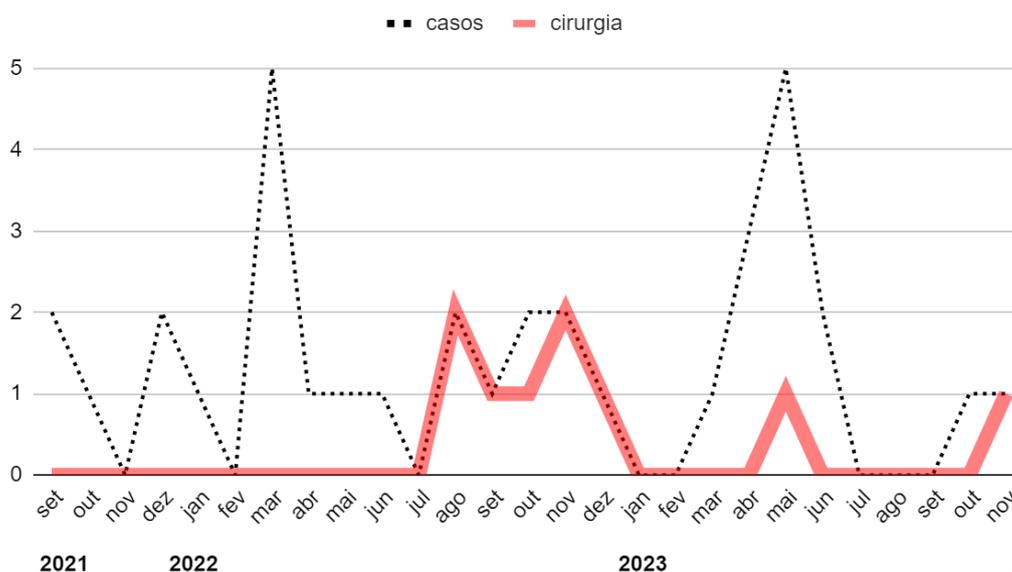
O tratamento com fibrinolíticos obteve sucesso como terapia única em 74,3% dos pacientes, os quais não precisaram de outras intervenções. Os tratamentos cirúrgicos adicionais foram necessários em 9 (25,7%) pacientes, sendo que 5 (14,2%) deles precisaram de VATS, e 2 (5,7%) destes necessitaram ainda de toracotomia. Outros 4 (11,4%) pacientes com falha do tratamento com fibrinolíticos tiveram a indicação de toracotomia como opção terapêutica de resgate. Esta abordagem cirúrgica foi utilizada devido à presença de áreas de necrose pulmonar com fístula broncopleurais, identificadas na tomografia computadorizada de 5 (14,2%) pacientes ou durante a VATS em 1 (2,8%) paciente.

Nossa efetividade do uso de fibrinolítico em DPPC é semelhante ao da literatura<sup>(14)</sup>, que relata que a necessidade de uma segunda intervenção cirúrgica ocorre entre 10% a 25,9% dos pacientes tratados com fibrinolítico intrapleurais.

Analisando os pacientes de nossa amostra que necessitaram de outros procedimentos cirúrgicos para o tratamento de DPPC, constatamos que houve dois picos do número de casos de DPPC: um em março de 2022 e outro em maio de 2023, com uma concentração de casos mais graves, que requereram mais de um tratamento cirúrgico, no período entre agosto e dezembro de 2022, conforme demonstrado no (gráfico 1). Nesse contexto, discute-se o efeito do fim do isolamento social após o período de pandemia de COVID-19; período este de baixa circulação, que pode ter sido seguido por um aumento nas infecções invasivas, uma vez que, mais crianças ou adolescentes foram imunologicamente menos expostos aos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae*, que apresentavam um alto potencial invasivo e/ou sem a cobertura vacinal adequada<sup>(19)</sup>. Especulamos ainda que a cobertura vacinal (conforme calendário do SUS, a pneumocócica 10-valente que é feita aos 2 e 4 meses, com reforço aos 12 meses) ou poderia estar desatualizada, ou que o imunizante oferecido no sistema público não tenha contemplado determinado sorotipo do patógeno – o que já foi objeto de estudos, os quais associaram determinados sorotipos a maior ocorrência de fístula broncopleurais ou empiema<sup>(20)(21)(22)</sup>.

## Gráfico 1

Número de pacientes com DPP tratados com ou sem cirurgia, por mês de admissão



### *Drenagem de tórax fora do bloco cirúrgico*

Em circunstâncias particulares, como a escassa disponibilidade de sala de cirurgia de urgência para videotoroscopia, os pacientes com DPPC podem ser tratados com o uso do fibrinolíticos intrapleurais como uma alternativa terapêutica comparativamente eficaz. Outrossim, essa modalidade evita riscos adicionais inerentes aos procedimentos cirúrgicos, como pode ser exemplificado em nossa amostra pelo paciente que apresentou parada cardiorrespiratória no transoperatório relacionada à obstrução do tubo orotraqueal por plug de secreção; e outro paciente que apresentou choque hipovolêmico/hemorragico no transoperatório com necessidade de cristalóide, transfusão de hemocomponentes e de droga vasoativa.

Os casos de pneumonia necrosante vêm aumentando<sup>(11)</sup> em pacientes da faixa etária pediátrica acometidos de pneumonia e derrame pleural complicado, sendo identificada em 11 (31,4%) pacientes de nossa amostra, o que vem ao encontro do que é citado na literatura - a PN pode ser diagnosticada em até 20% dos pacientes com empiema admitidos em hospitais terciários<sup>(11,17)</sup>. E, entre os pacientes com pneumonia necrosante, 63–100% têm DPPC ou empiema associados<sup>(18)</sup>. Entre os pacientes de nossa amostra que apresentaram pneumonia necrosante, 7 (63,6%) pacientes necessitaram de cirurgia (VATS e/ou toracotomia) e 4 (36,4%) não necessitaram de outros procedimentos além do uso de fibrinolíticos. A comparação entre estes grupos mostrou que houve diferença estatística entre eles ( $p=0,01$ ), mostrando que a presença de pneumonia necrosante está associada significativamente a necessidade de tratamento mais invasivos. Isto decorre devido a presença de fístula broncopleural associada, manifestada por uma evolução clínica mais grave.

A fístula broncopleural é outra complicação bastante frequente em pacientes com pneumonia necrosante e DPPC<sup>(18)</sup>, tendo acometido 10 (28,6%) pacientes; entre

estes, 6 (17,1%) deles necessitaram de um segundo procedimento cirúrgico, como VATS e/ou toracotomia. Os dados se assemelham ao que é identificado na literatura, já que entre os pacientes com pneumonia necrosante, a fístula broncopleural é identificada em 17-67% dos acometidos pela doença<sup>(18)</sup>.

No que diz respeito aos custos dos tratamentos empregados para a terapêutica do DPPC em nossa instituição, devemos salientar que possuímos uma farmácia que possibilita fracionar uma ampola de alteplase em menores doses, chegando-se ao custo de 130 reais por dose. Similarmente, expandindo a análise para cenários em que não há disponibilidade de alteplase fracionada, o custo médio de um frasco-ampola de 10mg de alteplase seria de R\$ 927,70, com uma durabilidade da substância ao ser aberta de 24 horas quando refrigerada, o que resultaria no uso de pelo menos dois frascos-ampola por paciente, totalizando R\$ 1.855,40 por tratamento para cada paciente. Quando comparamos o custo da alteplase com o dos procedimentos cirúrgicos utilizados no tratamento da doença, nos deparamos com um tratamento que custa 11 vezes menos em nossa instituição, quando comparado ao VATS, e cerca de 18 vezes menos quando o comparamos com o custo da toracotomia. Mesmo em hospitais que teriam de pagar o preço de mercado pela ampola da alteplase, teríamos um tratamento que custaria cerca de 2 vezes menos que a VATS e quase 3 vezes menos que a toracotomia.

Há algumas limitações de nosso estudo. Apesar de ter sido um estudo prospectivo, ele não foi randomizado e não tivemos como realizar controle para os casos com indicação de uso de alteplase. Além disto, a avaliação global de custos dos tratamentos cirúrgicos em DPPC poderia ter sido mais bem realizada se conseguíssemos comparar pacientes submetidos à drenagem pleural associada ao uso de alteplase com outros pacientes submetidos à VATS como primeira escolha de tratamento. Entretanto, mesmo com número limitado de pacientes de nossa amostra, conseguimos mostrar que o fibrinolítico é efetivo no tratamento de DPPC em crianças. Outros estudos comparativos entre as terapias mais utilizadas no tratamento de DPP são ainda necessários para melhor definirmos o custo-efetividade de cada um dos tratamentos.

## 6. CONCLUSÕES

Neste estudo prospectivo em hospital universitário quaternário foi possível concluir que o emprego da terapêutica para derrame pleural parapneumônico com drenagem de tórax e aplicação de fibrinolíticos demonstra eficácia semelhante ao encontrado na literatura. A presença de pneumonia necrosante esteve associada a necessidade de outros tratamentos cirúrgicos, além do uso intrapleural de fibrinolíticos, e o tempo de internação entre os pacientes que necessitaram de terapias cirúrgicas adicionais foi maior do que aqueles que tiveram sucesso na abordagem com drenagem de tórax associado ao uso de fibrinolítico.

A demonstração dos custos, em nosso contexto, revela que o tratamento com fibrinolíticos é mais custo-efetivo e quando extrapolamos os cálculos para instituições sem linhas de trombólise, de mesma maneira este tratamento segue sendo o de menor custo terapêutico, conhecimento este, que agora permite reforçar o uso desta terapêutica em outros centros de tratamento para derrame pleural parapneumônico.

Estudos futuros deverão avaliar as propriedades e a severidade do DPPC, que possam influenciar nos desfechos clínicos, bem como, auxiliar na definição do melhor tratamento de acordo com o tipo de derrame e do momento que deve ser oferecida cada uma das modalidades terapêuticas. Estabelecer os custos dos tratamentos em coortes maiores, por meio de comparações de custo-efetividade entre as diversas modalidades de tratamento do derrame pleural parapneumônico complicada possibilitaria oferecer o tratamento de excelência em hospitais pediátricos com a maior brevidade possível, evitando as cirurgias de resgate e suas complicações graves.

## REFERÊNCIAS

1. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, Van 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* [Internet]. 2006 [cited 2022 Dec 4];174(2):221–7.
2. 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* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Dec 4];134(5):e1301–7.
3. Cobanoglu U, Sayir F, Bilici S, Melek M. Comparison of the methods of fibrinolysis by tube thoracostomy and thoracoscopic decortication in children with stage II and III empyema: a prospective randomized study. *Pediatr Rep* [Internet]. 2011 Sep 9 [cited 2022 Dec 4];3(4):114–8.
4. Segerer FJ, Seeger K, Maier A, Hagemann C, Schoen C, van der Linden M, et al. Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema-A German nationwide surveillance study. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Dec 4];52(4):540–7.
5. Kunisaki SM, Leys CM. *Surgical Pulmonary and Pleural Diseases in Children: Lung Malformations, Empyema, and Spontaneous Pneumothorax*. *Adv Pediatr* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Dec 4];67:145–69.
6. Kim J, Gilsdorf JR. An Epidemiologic Investigation of a Sustained High Rate of Pediatric Parapneumonic Empyema: Risk Factors and Microbiological Associations. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(7):543–4.
7. 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* [Internet]. 2012;47(11):2101–10.
8. Grewal H, Jackson RJ, Wagner CW, Smith SD. Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema. *Pediatrics*. 1999;103(5).
9. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):25–76.
10. 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. In: *Journal of Pediatric Surgery*. 2013. p. 1312–5.

11. St. Peter SD, Tsao K, Harrison C, Jackson MA, Spilde TL, Keckler SJ, et al. Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2009;44(1):106–11.
12. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax.* 2005;60(SUPPL. 1):1–22.
13. Carlos Theodore Huerta, Karishma Kodia, Walter A Ramsey, Alejandro Espinel, Gareth P Gilna, Rebecca A Saberi, Joshua Parreco, Chad M Thorson, Juan E Sola, Eduardo A Perez. Operative versus percutaneous drainage with fibrinolysis for complicated pediatric pleural effusions: A nationwide analysis. *J Pediatr Surg.* 2023 May;58(5):814-821
14. Clara Fernandez Elviro, Bryn Longcroft-Harris, Emily Allin, Leire Leache, Kellan Woo, Jeffrey N Bone, Colleen Pawliuk, Jalal Tarabishi, Matthew Carwana, Marie Wright, Nassr Nama; InsightScope Team. Conservative and Surgical Modalities in the Management of Pediatric Parapneumonic Effusion and Empyema: A Living Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2023 Nov;164(5):1125-1138.
15. Shankar G, Sahadev R, Santhanakrishnan R. Pediatric empyema thoracis management: should the consensus be different for the developing countries? *J Pediatr Surg.* 2020 Mar;55(3):513-517.
16. Sawicki, G.S.; Lu, F.L.; Valim, C.; Cleveland, R.H.; Colin, A.A. Necrotising pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. *Eur. Respir. J.* 2008, 31, 1285–1291.
17. Ramphul N, Eastham KM, Freeman R, Eltringham G, Kearns AM, Leeming JP, et al. Cavitary lung disease complicating empyema in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:750–3.
18. Masters IB, Isles AF, Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia (Nathan).* 2017 Jul 25;9:11.
19. Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, Rybak A, Ouldali N, Guiso N, Grimprel E. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now.* 2021 Aug;51
20. Hsieh YC, Wang CW, Lai SH, Lai JY, Wong KS, Huang YC, Chang KY, Chiu CH, Lin TY. Necrotizing pneumococcal pneumonia with bronchopleural fistula among children in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Sep;30(9):740-4.
21. McKee AJ, Ives A, Balfour-Lynn IM. Increased incidence of bronchopulmonary fistulas complicating pediatric pneumonia. *Pediatr Pulmonol.* 2011

22. Byington CL, Hulten KG, Ampofo K, Sheng X, Pavia AT, Blaschke AJ, Pettigrew M, Korgenski K, Daly J, Mason EO. Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah. *J Clin Microbiol.* 2010 Feb;48(2):520-5.