

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Tese de Doutorado

**EFEITOS DA REABILITAÇÃO PULMONAR EM PACIENTES EM LISTA DE
ESPERA COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA NA SOBREVIVÊNCIA APÓS
TRANSPLANTE DE PULMÃO**

Juliessa Florian

Porto Alegre
2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Tese de Doutorado

**EFEITOS DA REABILITAÇÃO PULMONAR EM PACIENTES EM LISTA DE
ESPERA COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA NA SOBREVIDA APÓS
TRANSPLANTE DE PULMÃO**

Juliessa Florian

Orientador: Prof. Dr. José da Silva Moreira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Porto Alegre

2017

CIP – Catalogação na Publicação

Florian, Juliessa.

Efeitos da reabilitação pulmonar em pacientes em lista de espera com fibrose pulmonar idiopática na sobrevida após transplante de pulmão. Juliessa Florian.-- 2017.

69 f.

Orientador: José da Silva Moreira.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande de Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Reabilitação Pulmonar. 2. Fibrose Pulmonar Idiopática. 3. Transplante Pulmonar. 4. Sobrevida. I. José da Silva, Moreira orient, II. Título.

DEDICATÓRIA

*Continuo a dedicar meus anos de trabalho e minha pesquisa aos
pacientes que estiveram em lista de transplante pulmonar e às suas
famílias.*

AGRADECIMENTOS

À minha amada filha Júlia, pelo permanente apoio e pela compreensão, obrigada pela paciência e por entender meus momentos de ausência. Tenho muito orgulho de você.

Aos meus pais e ao meu irmão que sempre estiveram ao meu lado apoiando e incentivando, e me dando o exemplo de tudo que é certo, do valor da família e do amor incondicional.

Ao Paulo meu companheiro, agradeço pelo amor, compreensão e amizade.

Dr. José da Silva Moreira obrigada pelo competente auxílio pela credibilidade em mim depositada e pela tranquilidade que me passaste durante sua orientação.

Ao meu amigo Guilherme Watte que de aluno se tornou meu professor, ensinando a mim mais que eu a ele, obrigada pela ajuda nas diversas etapas desta pesquisa, principalmente na sua fase final.

À minha querida amiga de todas as horas, Letícia Sanchez.

À minha colega e amiga Scheila Machado, obrigada pela parceria e ajuda.

Ao Sadi Schio agradeço pela credibilidade e apoio.

À Kelly Teixeira por todos estes anos de dedicação ao programa e aos pacientes.

Ao Dr. José J Camargo, sem seu pioneirismo, profissionalismo e audácia nada disso seria possível. Agradeço pela oportunidade de trabalharem nestes quinze anos em sua equipe.

Ao Dr. José C Felicetti pela dedicação ao transplante pulmonar durante todos estes anos.

Aos queridos Dr. Spencer Camargo e a Dra. Fabíola Perin.

Agradeço às equipes de psiquiatria que foram dedicados no auxílio e suporte ao pacientes do transplante.

A enfermeira Ilesca Holsbach do Canto pela ajuda na orientação e aconselhamento dos pacientes nestes últimos anos.

Aos vários membros que já participaram da equipe multidisciplinar do Transplante pulmonar da Santa Casa e que sempre deram suporte quando foi preciso.

Ao Dr. Paulo Teixeira, agradeço pelo incentivo e contribuições relevantes.

A todos os acadêmicos de fisioterapia, mestrandos e doutorandos que passaram pela reabilitação pulmonar nestes quinze anos aprendi muito, obrigada.

Ao Marco Aurélio da Silva pela gentileza, disponibilidade e orientação durante esses anos de mestrado e doutorado.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS, e seu Corpo Docente, obrigada pela oportunidade de crescimento e amadurecimento profissional.

À Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, ao Corpo Clínico do Pavilhão Pereira Filho, que sempre contribuíram para meu crescimento profissional em especial à enfermeira Elenice Rode.

Aos meus antigos colegas de reabilitação Greice Verza e Fabrício Farias da Fontoura.

Muito obrigada a todas as pessoas que passam pela Reabilitação Pulmonar, pela equipe multidisciplinar que colaboraram, e ajudaram a atender estes pacientes com histórias tão incríveis e tão difíceis.

SUMÁRIO

Sumário.....	6
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	7
Lista de Figuras.....	8
Lista de Tabelas.....	9
Resumo.....	10
Abstract.....	12
1. Introdução.....	14
2. Referencial Teórico.....	16
2.1. Doenças Pulmonares Intersticiais.....	16
2.2. Fibrose Pulmonar Idiopática.....	17
2.2.1. Epidemiologia.....	18
2.2.2. Diagnóstico.....	19
2.2.3. Patogênese.....	21
2.2.4. Clínica.....	22
2.2.5. Exacerbações.....	24
2.2.6. Tratamento Medicamentoso.....	25
2.2.7. Transplante Pulmonar.....	26
2.2.8. Terapias Suplementares.....	29
3. Justificativa.....	31
4. Objetivos.....	32
5. Referências Bibliográficas.....	33
6. Artigo.....	41
7. Conclusão.....	68
8. Considerações Finais.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Percentual
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CVF	Capacidade Vital Forçada
DLCO	Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono
DP	Desvio Padrão
DPIs	Doenças Pulmonares Intersticiais
DTC6min	Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FC	Frequência Cardíaca
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma por Metro Quadrado
Km	Quilômetro
m	Metro
Máx	Máximo
Mín	Mínimo
mmHg	Milímetros de Mercúrio
PIU	Pneumonia Intersticial Usual
PSAP	Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar
QV	Qualidade de Vida
RP	Reabilitação Pulmonar
SF36	<i>Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey</i>
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
TC6min	Teste de Caminhada de Seis Minutos
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TXP	Transplante de Pulmão
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VEF ₁ /CVF	Índice de <i>Tiffeneau</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação das doenças pulmonares intersticiais.....	17
Figura 2. Os critérios diagnósticos de fibrose pulmonar idiopática em função da combinação de achados de TCAR e de biópsia pulmonar.....	20

ARTIGO

Figura 1. Fluxograma do estudo.....	61
Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevivência acumulativa geral de pacientes com fibrose pulmonar idiopática grupos controle e reabilitação após a realização do transplante pulmonar.....	62
Figura 3. Comparações entre pacientes com fibrose pulmonar idiopática nos momentos pré- e pós-transplante de pulmão dos grupos controle e reabilitação.....	63

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1. Características basais da amostra.....	64
Tabela 2. Desfechos principais do estudo.....	65
Tabela 3. Análise de regressão de Cox para mortalidade geral de pacientes com fibrose pulmonar idiopática após a realização do transplante pulmonar.....	66
Tabela 4. Questionário de qualidade de vida (SF-36) nos pacientes que completaram a reabilitação pulmonar pré- e pós-transplante de pulmão.....	67

RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença intersticial crônica, que inevitavelmente progressiva. Sua prevalência varia de 14 a 42 casos por 100.000 na população geral. A sobrevida média dos indivíduos acometidos situa-se entre 20,0% em 5 anos, a partir do momento do diagnóstico. A FPI caracteriza-se por tosse, dispneia progressiva, hipoxemia aos esforços, intolerância ao exercício e piora na qualidade de Vida (QV). Atualmente, o transplante pulmonar (TXP) é a melhor opção terapêutica para pacientes com FPI avançada até 65 anos. A reabilitação pulmonar (RP) é um tratamento coadjuvante, baseado em evidências e cuidados multidisciplinares para pacientes com doença pulmonar, extensivo àqueles em lista de espera para TXP.

Objetivo: o presente trabalho avaliou os efeitos da RP em pacientes com FPI em lista de espera, quanto à sobrevida após o TXP. Também foram analisados secundariamente, tempo de ventilação mecânica invasiva (VMI), tempo na unidade de terapia intensiva (UTI) e tempo total de hospitalização. **Métodos:** estudo observacional de 89 pacientes com FPI em lista TXP – 53 controles e 32 que realizaram programa de RP pré-transplante, de no mínimo 36 sessões com acompanhamento e aconselhamento multidisciplinar. Foram considerados tempo de VMI em horas, e tempo de UTI e internação hospitalar em dias. Foram analisados mortalidade na UTI, no 1º ano, 5º ano, e na sobrevida total até o 8º ano. **Resultados:** Comparados com os controles, os pacientes que realizaram o programa de RP apresentaram menor tempo de VMI após as primeiras 24 horas ($p=0,001$), menores tempos na UTI em dias ($p=0,004$), e de hospitalização ($p=0,046$), além de menor mortalidade na UTI ($p=0,006$), 5º ano ($p<0,001$) em 8 anos ($p<0,001$). Observou-se no grupo RP 54,0% (HR= 0,464, IC95%: 0,222–0,970, $p=0,041$) menor risco de morte em relação aos controles, e também que os

pacientes em VMI por mais de 24 horas, e 88,0% (HR=1,881, IC95%: 1,009–5,308, p=0,047) maior risco de óbito. Em uma subanálise, do questionário de QV - SF36, os pacientes que realizaram RP, apresentaram melhora na comparação geral entre todos os períodos avaliados (p<0,05), em todos os domínios, com a exceção da saúde mental.

Conclusão: A RP para pacientes com FPI candidatos a TXP melhorou a QV, reduziu as chances de risco de óbito na UTI, e aumentou as chances de sobrevida após o transplante. Estudos adicionais nessa linha são esperados, no sentido de que os resultados apresentados no presente estudo possam ser corroborados.

ABSTRACT

Introduction: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic interstitial disease, but it can progress rapidly. Its prevalence varies from 14 to 42 cases per 100,000 in the general population. The mean survival of the affected individuals is between 2 and 5 years, from the time of diagnosis. IPF is characterized by progressive, cough, dyspnea, hypoxemia on exertion, exercise intolerance and worsening of quality of life (QOL). Pulmonary transplantation (LTx) is currently the best therapeutic option for patients with advanced IPF. Pulmonary rehabilitation (RP) is an adjunct, evidence-based and multidisciplinary care for patients with pulmonary disease, which is extensive to those on the LTx waiting list. **Objective:** the present study was to evaluate the effects of RP in patients with IPF on the waiting list for LTx survival, were also analyzed secondarily time of invasive mechanical ventilation (IMV), time in the intensive care unit (ICU) and total time of hospitalization. **Methods:** an observational study of 89 patients with IPF on the LTx - 53 controls and 32 patients who underwent a pre-transplantation RP program of at least 36 sessions with multidisciplinary follow-up and counseling. IMV time was considered in hours, and time of ICU and hospital stay in days. Mortality in the ICU was analyzed in the 1st year, 5th year, and in the total survival up to the 8th year. **Results:** compared with controls, patients who underwent RP showed a shorter VMI time after the first 24 hours ($p = 0.001$), shorter ICU times in days ($p = 0.004$), and hospitalization ($p = 0.046$), as well as lower ICU mortality ($p = 0.006$), up to the 5th year ($p < 0.001$) and 8 years ($p < 0.001$). In the RP group, 54.0% (HR = 0.464, 95% CI: 0.222-0.970, $p = 0.041$) had a lower risk of death in relation to the control, and also that patients in IMV, for more than 24 hours, risk of death, 88.0% (HR = 1.881, 95% CI: 1.009-5.308, $p = 0.047$). In a subanalysis, from the QoL - SF36 questionnaire, patients who underwent PR showed improvement in the overall comparison between all the

evaluated periods ($p < 0.05$), in all domains, with the exception of mental health.

Conclusion: RP for patients with FPI candidates improved LTx, reduced chances of death in the ICU, and increased the chances of survival after transplantation. Further studies in this line are expected, in the sense that the results presented in the present study can be corroborated.

1. INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma de doença pulmonar intersticial crônica, fibrosante, limitada ao pulmão, progressiva e de causa desconhecida (1). Os sintomas mais comuns são dispnéia, tosse persistente e redução da capacidade funcional (2). É caracterizada por um padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU) com combinações de focos fibroblásticos, faveolamento e fibrose nas regiões sub-pleurais, com áreas de parênquima normal (3).

Existem diferentes tipos de evolução clínica da FPI, mas a doença está inevitavelmente associada a um mau prognóstico, com uma sobrevivência média de dois a três anos (3). A terapêutica farmacológica não está ainda definida, e o transplante pulmonar (TXP) é nomeadamente indicado, estando associado a um benefício na sobrevida para pacientes com FPI terminal, os quais podem ser acompanhados por uma equipe de transplante logo que o diagnóstico tenha sido confirmado (3,4).

Desde o primeiro transplante pulmonar (TXP) realizado com sucesso em Toronto (Canadá), em 1983, a realidade clínica dos transplantes pulmonares deve-se a um esforço conjunto de pesquisadores, cirurgiões, pneumologistas e equipes multidisciplinares no intento de resolver os inúmeros problemas inerentes a esse tipo de procedimento (5). Dentre os órgãos sólidos, o pulmão permanece sendo o de preservação mais difícil, e os resultados do TXP em longo prazo ainda permanecem inferiores aos dos demais órgãos, com sobrevidas globais em um, cinco e dez anos em torno de 80,0%, 50,0% e 28,0%, respectivamente (5).

Os avanços do TXP se devem, principalmente, ao desenvolvimento das técnicas cirúrgicas, e à experiência da equipe transdisciplinar envolvida na atenção a estes pacientes (6).

A compreensão e manejo dos processos de rejeição, com inequívoco benefício aos pacientes quanto à sobrevida e melhoria da qualidade de vida, têm feito com que as indicações sejam cada vez mais estendidas e que as listas de espera cresçam desproporcionalmente em relação à disponibilidade de órgãos para o transplante (5).

Há consenso de que o sucesso do TXP depende criticamente da rigidez dos critérios de seleção dos candidatos, de uma infraestrutura que garanta um atendimento multidisciplinar com adequada reabilitação durante o tempo de espera em lista (7, 8).

Com a experiência adquirida nos últimos anos, novos elementos passaram a ser utilizados na seleção do melhor procedimento para cada doença. É de primordial importância aperfeiçoar o uso desses recursos, para a adequada seleção dos candidatos a transplante de pulmão. Esses potenciais candidatos devem ser bem informados, e demonstrarem um comportamento adequado quanto à saúde e real intenção de aderir às orientações dos profissionais envolvidos (3, 6, 8).

Avaliar os benefícios na sobrevida esperada, com ganhos de qualidade de vida é um tema de constante discussão na comunidade transplantadora (6). Dentro deste cenário, os pacientes com FPI, mesmo com o acompanhamento clínico otimizado, apresentam dispneia, redução da tolerância ao exercício, com impactos negativos na qualidade de vida, devem ser incluídos num programa de reabilitação pulmonar (RP). A RP para os pacientes em lista para TXP tem por finalidade reduzir ou amenizar os sintomas e melhorar as atividades de vida diária. Nesta fase, a RP também desempenha um papel de sentinela à aderência do paciente às medidas gerais do tratamento (6, 8-10).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

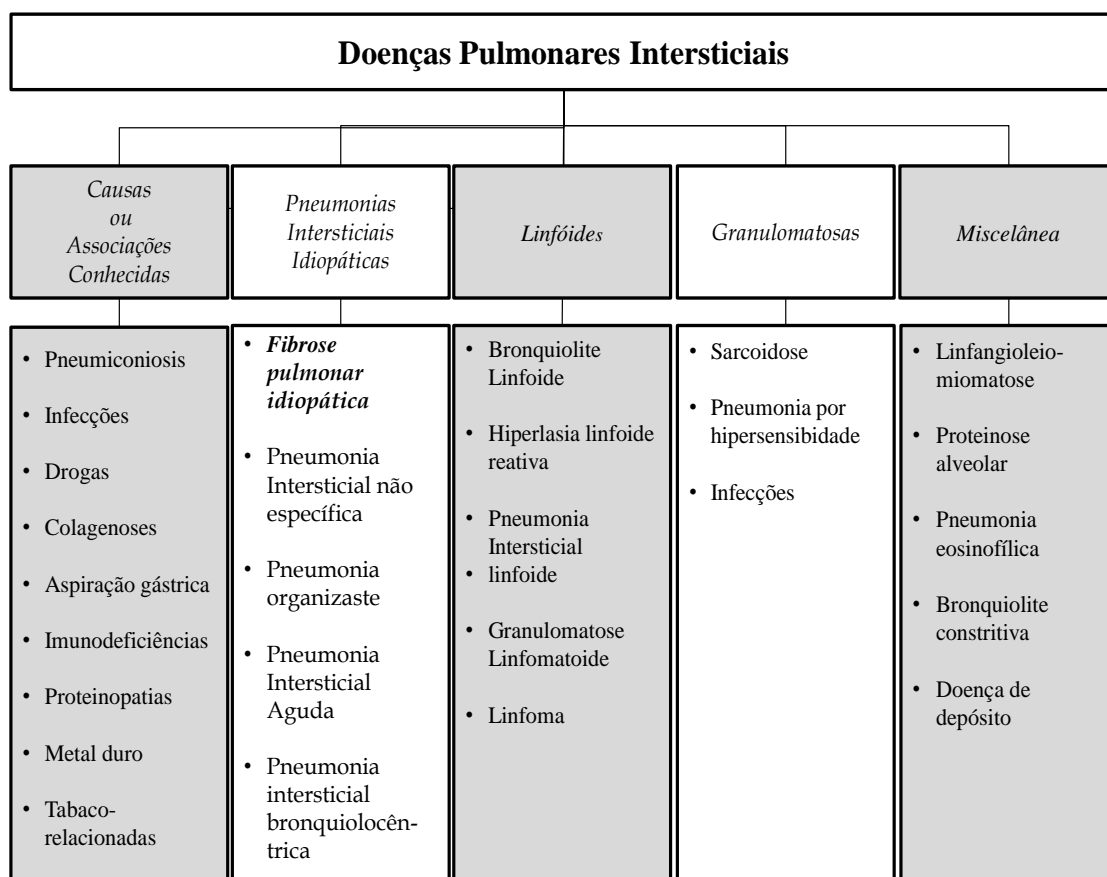
2.1. Doenças Pulmonares Intersticiais

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs), conjunto heterogêneo de doenças que se caracterizam por um misto de inflamação e fibrose acometendo o interstício pulmonar, foram agrupadas em razão de seus achados clínicos, radiológicos e funcionais, que são semelhantes (1, 11).

Os objetivos principais ao se estabelecer uma classificação para as DPIs são: 1. Agrupar doenças de acordo com critérios específicos – clínicos, radiológicos e histopatológicos; 2. Padronizar, facilitando a comunicação entre os profissionais que manejam os pacientes acometidos; 3. Facilitar a realização de registros epidemiológicos, podendo-se conhecer a frequência das DPIs na população; 4. Facilitar a realização de ensaios clínicos, aumentando a confiabilidade dos diagnósticos; 5. Melhorar a abordagem terapêutica e a determinação do prognóstico (1).

Nas DPIs, classificar se torna frequentemente uma tarefa complicada quando a etiologia é desconhecida, o que pode ocorrer em diversas situações. Uma mesma doença pode apresentar evolução aguda ou crônica, diferentes aspectos radiológicos e anatomopatológicos, e doenças dentro da mesma subcategoria podem ter progressão e prognóstico variáveis. Além disso, exames laboratoriais e de função pulmonar pouco contribuem para a uma precisa diferenciação das doenças (3).

A classificação para as DPIs nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia está detalhada na figura 1. Dentre as pneumonias intersticiais destaca-se a fibrose pulmonar idiopática (1).



Figural. Classificação das doenças pulmonares intersticiais (1).

2.2. Fibrose Pulmonar Idiopática

A FPI é definida como uma pneumonia intersticial fibrosante crônica de comportamento progressivo, limitada ao pulmão, e de causa desconhecida. Nos últimos anos houve aumento da sua prevalência, em parte provavelmente devido a métodos de otimização diagnóstica. Ela ocorre primariamente em adultos e idosos, predominantemente nas sexta e sétima décadas (3).

O curso da FPI, essencialmente debilitante e fatal, juntamente com a falta de opções de tratamento, contribui para seu mau prognóstico. A média de sobrevida dos pacientes é de apenas dois a três anos. Sua apresentação clínica mais comum é a de um

quadro de dispnéia crônica e progressiva, podendo ocorrer também tosse improdutiva (3, 12).

A doença evolui com piora progressiva da função pulmonar, podendo assumir alguns padrões evolutivos distintos, como lenta deterioração fisiológica com piora da dispneia durante alguns anos, ou rápida deterioração e evolução fatal, ou ainda períodos de relativa estabilidade interpostos por outros de declínio respiratório agudo, algumas vezes com necessidade de hospitalizações (13).

Uma vez confirmado o padrão histológico de PIU associado à FPI, estabelece-se um prognóstico significativamente pior do que o observado em outros tipos de pneumonias intersticiais crônicas. Para o estabelecimento do diagnóstico acurado, definitivo de FPI fazem-se necessários exames complementares, e a atuação de uma equipe multiprofissional treinada (13).

2.2.1. Epidemiologia

Dados epidemiológicos precisos sobre incidência e prevalência da FPI são limitados. O Reino Unido e a Itália referiram taxas incidência entre de 3 e 8 casos por 100.000 habitantes/ano. Nos Estados Unidos, as taxas de incidência anual variam de 6,8 a 16,3 casos por 100.000 habitantes, com prevalência de 14,0-42,7 casos por 100.000 (4, 14).

A incidência de FPI é maior nos homens (razão de 1,5 para 1) e em idosos (média de idade no diagnóstico 68 a 72 anos) (15). Em um estudo realizado nos Estados Unidos, a prevalência de FPI em adultos entre 35 e 44 anos foi de 2,7: 100.000 (16). No mesmo país, as mortes previstas (por milhão) em 2008 foram, em número e faixa etária,

respectivamente: 18 (entre 45-54 anos); 71 (entre 55-64); 306 (entre 65-74); 827 (entre 75-84); 1380 nos indivíduos com idade acima de 85 anos (17).

2.2.2. Diagnóstico

Para o diagnóstico de FPI é faz-se necessária uma abordagem integrada, envolvendo pneumologistas, radiologistas e patologistas. O diagnóstico é baseado na ausência de uma causa conhecida, associada à presença de padrão PIU. Esse é o aspecto chave no processo de diagnóstico. Contudo, mesmo quando a biópsia pulmonar cirúrgica (BPC) revela o padrão histológico de PIU, é necessário que se exclua outras condições clínicas que possam ser associadas com tal padrão, incluindo doenças do tecido conjuntivo, pneumonias de hipersensibilidade na fase crônica, lesões pulmonares por drogas, asbestose, fibrose pulmonar familiar e síndrome de *Hermansky-Pudlak* (18).

Combinações específicas de padrões histopatológicos com os observados na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) podem fornecer o grau de probabilidade do diagnóstico de FPI como definitivo, provável ou possível (3).

Os critérios diagnósticos de fibrose pulmonar idiopática em função da combinação de achados de TCAR e de biópsia pulmonar preconizados pelas Diretrizes Brasileiras de Doenças Intersticiais Pulmonares são mostrados na figura 2 (11).

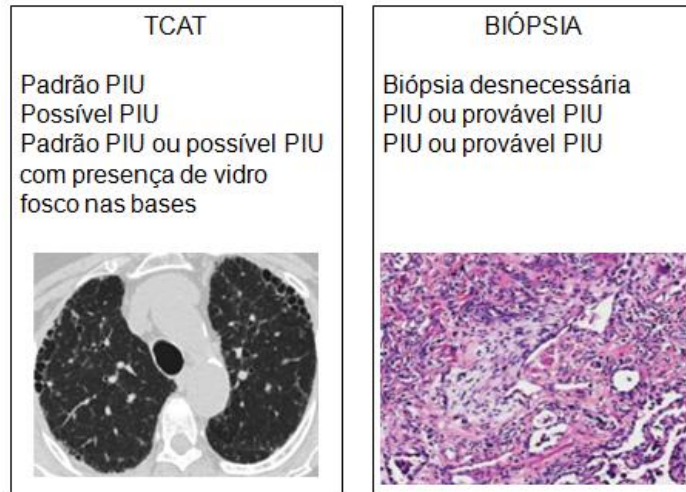


Figura 2. Os critérios diagnósticos de fibrose pulmonar idiopática em função da combinação de achados de TCAR e de biópsia pulmonar: à esquerda TCAR com padrão de PIU e à direita achados histológicos também com padrão PIU.

Em pacientes com suspeita de FPI, uma análise cuidadosa deve ser feita quanto à possibilidade de diagnósticos alternativos. Pacientes com padrões tomográficos de PIU, provável ou possível, são frequentemente encontrados na prática clínica, e o diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente contra pneumonia de hipersensibilidade crônica e pneumonia intersticial não específica fibrótica. Entretanto, uma proporção desses pacientes não irá se submeter à biópsia seja pela presença de contraindicações (comorbidades, idade avançada ou gravidade da doença), seja por recusa dos indivíduos ao procedimento cirúrgico (18).

Nesse contexto, a realização de broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar pode ser útil para aumentar o índice de suspeita para o diagnóstico alternativo de pneumonia de hipersensibilidade crônica, na qual se podem observar linfócitos, geralmente acima de 30,0%. Vale ressaltar que biópsias transbrônquicas não são úteis quando a suspeita diagnóstica é de PIU. Todavia, dados recentes sugerem que a técnica emergente de criobiópsia endoscópica possa vir a se mostrar de alguma utilidade nesse cenário (18).

O diagnóstico precoce e acurado de FPI é um desafio. A ausculta de estertores finos inspiratórios, particularmente do tipo “velcro”, é um importante sinal de alerta para essa possibilidade (12). Atualmente, parece ser mais frequente o excesso de diagnósticos feitos por TCAR, sendo necessário um trabalho urgente de conscientização para a padronização das abordagens desses diagnósticos pelos profissionais especializados. Dificuldades ainda existem na avaliação tomográfica como, por exemplo, a distinção entre faveolamento e bronquiectasias de tração, ou entre faveolamento e a combinação de fibrose e enfisema (19).

Os testes da função pulmonar são sempre usados e recomendados na avaliação e gerenciamento da FPI, revelando redução da capacidade pulmonar total (CVF) e da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) (20). Deterioração destes parâmetros em 6 ou 12 meses preveem uma maior mortalidade (20-22). Nos pacientes com saturação basal de oxigênio menor ou igual a 88,0% durante o teste de caminhada dos seis minutos (TC6min), a mortalidade mostra-se associada com a diminuição da DLCO (22).

2.2.3. Patogênese

A patogênese da FPI é complexa e envolve lesões pulmonares repetitivas, particularmente de células epiteliais alveolares, destruição de células subepiteliais, membranas basais, inflamação, citocinas e quimocinas, deposição exagerada de colágeno e matriz extracelular, recrutamento e proliferação de fibroblastos, resposta à cicatrização de feridas e angiogênese excessiva (23).

As teorias sugerem um papel primário para a desregulação dos fibroblastos, células que podem desempenhar um papel contributivo, ainda que os mediadores

solúveis (citocinas) produzidos por elas e pelos alvéolos amplifiquem e perpetuem a resposta fibrótica (23, 24).

As citocinas, mediadores envolvidos na patogênese da FPI, incluem fatores de crescimento de transformação β , de necrose tumoral α , de crescimento derivado das plaquetas, crescimento de tecido, interleucina-8, quimiocinas, moléculas de adesão intercelular mediada por integrina-1, moléculas de adesão de células vasculares, surfactantes, proteínas, proteases, leucotrienos, radicais de oxigênio e uma série de mediadores solúveis (24).

2.2.4. Clínica

Os sintomas iniciais da FPI são tipicamente de tosse improdutiva, dispneia de esforço inexplicável, crepitações inspiratórias basais bilaterais, semelhantes ao som de “velcro” e frequentemente hipocratismo digital (3). Ao longo do tempo, a tosse pode tornar-se paroxística, e o aumento da dispneia aos esforços contribui para diminuição da capacidade funcional, produzindo significativa piora da qualidade de vida (25, 26).

Os sintomas precoces da FPI, como tosse e falta de ar, não são específicos. Eles são muitas vezes ignorados pelos pacientes e médicos de atenção primária, uma vez que podem ocorrer em outras doenças respiratórias, incluindo DPIs, ou como resultado de causas extrapulmonares (3, 27).

A progressão lenta da FPI é caracterizada pela progressiva diminuição da função pulmonar, aumento da dispneia, e sobrevida de vários anos. Períodos de estabilidade relativa podem ser interrompidos por episódios de exacerbações agudas (28).

A progressão rápida da FPI é caracterizada pela piora acelerada da doença, com uma curta duração dos sintomas antes do diagnóstico, e o tempo até a morte (28). Um

estudo mostrou que pacientes que progrediram rapidamente eram de sexo masculino e fumavam, e eles também pareciam ter um fenótipo biológico diferente dos outros pacientes com FPI, embora as características fisiológicas e radiológicas fossem semelhantes aos com doença de progressão lenta (13).

A origem da dispneia na FPI envolve a própria evolução da doença, além da contribuição de outros fatores, como depressão, ansiedade e fraqueza muscular (3).

O TC6min é amplamente utilizado para determinar a momento da suplementação de oxigênio. O tempo de sobrevida mostra-se menor entre os pacientes com distância percorrida inferior a 350 metros no TC6min (29). Um estudo sugeriu que a mínima diferença clinicamente importante, indicando um melhor prognóstico em FPI, da realização de um TC6min para outro, é de 24 a 45 metros (30).

Dentre os fatores de risco ambientais, o tabagismo é o mais consistente seguido de exposição a poeiras metálicas, madeiras, produtos agrícolas, e aves (3).

A aspiração crônica secundária ao refluxo gastroesofágico (RGE), é uma possível causa, ou ainda um fator que pode contribuir na patogênese da FPI. Aspiração do conteúdo estomacal, ácido ou não, foi observado em mais de dois terços dos pacientes com FPI aguardando transplante. Cabe ressaltar que 30,0% a 50,0% dos pacientes com FPI e com RGE não apresentam sintomas de refluxo. Em um estudo retrospectivo de 204 pacientes de FPI de dois centros, o tratamento do RGE foi associado com maior sobrevida e menores escores radiológicos de fibrose (4, 31).

A genética pode desempenhar um papel no desenvolvimento tanto da FPI familiar quanto da esporádica. A familiar é identificada quando dois ou mais casos são confirmados na unidade primária familiar. Estes casos exibem um padrão autossômico dominante de hereditariedade com penetrância variável, e respondem por menos de 5,0% do total da população de pacientes com FPI. Embora a FPI familiar possa ter um

surgimento mais precoce que a esporádica, as duas formas são clínica e histologicamente iguais (3, 4).

A Hipertensão pulmonar (HAP) e a disfunção ventricular direita são comuns na FPI. A remodelação da artéria pulmonar e citocinas pró-angiogênicas são provavelmente causas para o desenvolvimento de HAP, cuja presença está associada a uma acentuada piora na sobrevida, também observada em pacientes em lista para transplante pulmonar (3, 4).

2.2.5. Exacerbações

As exacerbações agudas de FPI, ocorrendo em 10,0% a 25,0% dos pacientes, são caracterizadas pelo curso de piora acelerada em um período de 30 dias, com hipoxemia grave, dispneia e novos infiltrados pulmonares observados nas radiografias de tórax ou na TCAR (28).

Infecções virais, refluxo gatroesofágico, reações medicamentosas, aspiração e pneumonia são possíveis fatores envolvidos nas exacerbações (12, 28).

A exacerbação aguda da FPI é geralmente fatal, com mortalidade intra-hospitalar maior que 50,0%; e entre pacientes que necessitam de ventilação mecânica, varia de 92,0% a 96,0%. São tratadas com altas doses de corticosteroides e antibióticos, mas os dados que afirmam benefício são pouco expressivos (28).

2.2.6. Tratamento Medicamentoso

O manejo de pacientes com FPI é paliativo, não existindo cura. A doença progride inexoravelmente e o tratamento farmacológico não tem melhorado a sobrevida em longo prazo. A terapia antiinflamatória, que inclui o uso de corticoides, tem sido hoje contraindicada pelas diretrizes, e outros fármacos citotóxicos e imunossupressores já foram usados, incluindo azatioprina e ciclofosfamida, sem resultados expressivos (3, 4).

Atualmente, apenas dois agentes – perfenidona e nintedanibe – têm sido utilizados. Ambos os agentes mostram desaceleração da taxa de declínio da CVF em comparação com placebo, mas o impacto foi modesto e o benefício de sobrevida não foi ainda demonstrado (4).

O oxigênio suplementar é fundamental para melhorar a qualidade de vida e a capacidade de exercício em pacientes com FPI. Uso de oxigênio contínuo melhora a vasoconstrição pulmonar e pode retardar o desenvolvimento clínico de *cor pulmonale* (9).

2.2.7. Transplante Pulmonar

O cirurgião francês *Alexis Carrel* realizou trabalhos pioneiros baseados em técnicas de anastomoses vasculares no início do século XX (1902), abrindo a possibilidade para o transplante pulmonar (TXP) (32). Mais tarde, *Demikhow*, a partir de 1946, realizou uma série de engenhosas experiências, com proposição de vários modelos diferentes para transplante de coração isolado, ou do bloco cardiopulmonar acoplado, com um ou dois pulmões (33).

Em 1963, após numerosos experimentos em animais, mas contando com recursos escassos para o controle da rejeição, já que a azatioprina era das drogas disponíveis, a mais eficaz, *James Hardy* na Universidade de Mississippi, em Jackson, EUA, realizou, em 15 de abril de 1963, o primeiro transplante pulmonar em humanos. O paciente era um homem de 58 anos, portador de doença pulmonar obstrutiva crônica e carcinoma brônquico à esquerda, com abscesso teleneoplásico, claramente irrisecável pela descrição cirúrgica. O paciente morreu depois de 18 dias, com complicações renais e infecciosas, mas ficou claro que o transplante pulmonar era tecnicamente possível (34).

A partir de 1978, e seguindo pela década de 1980, o Grupo de Toronto, com *Cooper*, *Pearson* e outros implementaram esse tipo de transplante, inicialmente com alguns insucessos, em especial pela ocorrência de fístula brônquica, o que motivou a busca, em laboratório, de uma solução para esta complicação que, pelo menos aparentemente, parecia ser o maior problema para o futuro do transplante pulmonar (35). Os primeiros resultados surgiram em 1981, quando foi dada importância à proteção brônquica com epíplon, depois de ter sido demonstrado que após quatro dias se podia documentar, por arteriografia, a presença de uma nova formação vascular entre o

epíplon e a parede do brônquio. O mesmo grupo demonstrou a presumível interferência do corticóide na cicatrização brônquica, considerando, naquela época, a droga como proscrita no pós-operatório inicial. A maioria desses conceitos, entretanto, foi sendo reformulada nos anos seguintes: nem o uso de epíplon era imprescindível, nem o emprego do corticoide era tão nocivo. Seguiram-se, então com sucesso, transplantes de um ou de ambos os pulmões (36).

Cooper et al., em 1987, publicaram os primeiros casos de transplante unilateral em fibrose pulmonar terminal. Realizaram cinco transplantes, com quatro sobreviventes de longo prazo. Dois pacientes foram submetidos a transplante de pulmão direito e dois foram submetidos a transplante de pulmão esquerdo. Os autores relataram que o sucesso nesses casos foi atribuído à cuidadosa seleção de pacientes (36).

Com os avanços atingidos nas soluções de preservação, nas técnicas cirúrgicas, no manejo do pós-operatório intensivo, no controle e tratamento das infecções e no surgimento e melhor conhecimento dos imunossuppressores, a sobrevida tem melhorado significativamente ao longo dos anos (8).

O primeiro transplante de pulmão da América Latina ocorreu em 1989, no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – RS, realizado pelo cirurgião torácico José Camargo e sua equipe em um paciente com fibrose pulmonar (49).

O transplante de pulmão deve ser considerado para adultos com doença pulmonar crônica em estágio terminal, quando toda outra possibilidade de tratamento clínico ou cirúrgico tenha sido esgotada (8).

O objetivo principal do TXP, de aumentar a sobrevida, é bem demonstrado em pacientes com fibrose cística, FPI e hipertensão pulmonar. Para casos de enfisema avançado, entretanto, ainda não existe consenso sobre o aumento global da sobrevida.

Estas quatro doenças em conjunto, respondem por 80,0% de todas as indicações de transplante de pulmão (7).

Critérios de indicação gerais do transplante de pulmão são (5, 37):

- Doença pulmonar grave e limitante da capacidade pulmonar funcional;
- Tratamento medicamentoso otimizado, porém insuficiente ou indisponível;
- Expectativa de vida menor que dois anos;
- Estado nutricional satisfatório com peso entre 80% e 120% do previsto para a idade;
- Condição psicossocial adequada.

Para pacientes com FPI o TXP deve ser considerado desde o momento do diagnóstico da doença (3, 4).

Segundo o último consenso da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) de 2015, a inclusão em lista de TXP para pacientes com FPI são (38):

- Função pulmonar anormal com CVF < 80,0% da capacidade predita ou de difusão de monóxido de carbono < 40,0%;
- Necessidade de oxigênio, mesmo que somente durante o esforço;
- Declínio da CVF $\geq 10,0\%$ durante de 6 meses de seguimento;
- Declínio em DLCO $\geq 15,0\%$ durante 6 meses de seguimento;
- Dessaturação < 88,0% no TC6min, distância no TC6min < 250 metros, ou declínio de 45 metros na distância percorrida no TC6min após seis meses;
- HAP por cateterismo;
- Hospitalização por declínio respiratório, pneumotórax, ou exacerbação aguda.

2.2.8. Terapias Suplementares

Nas diretrizes de 2011 foi recomendado que a maioria dos pacientes com FPI poderiam ser tratados com RP, embora referindo que os benefícios ainda não estavam claros, mas que os componentes da RP deveriam ser a eles adaptados (3).

A RP tem como metas minimizar os sintomas, melhorar a capacidade funcional, aumentar a participação social dos pacientes e reduzir os custos de saúde por estabilizar ou reverter manifestações sistêmicas da doença (39). Recomenda-se que o programa seja multidisciplinar, incluindo um grupo profissional, como médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas, assistentes sociais (39, 40).

Estudos reforçam que as alterações ocorridas na musculatura esquelética periférica de pacientes com FPI resultam na redução da capacidade de captação e utilização de oxigênio. Isso acontece, provavelmente, pela proliferação de fibras musculares tipo IIb, somada ao seu descondicionamento, gerando um quadro de inatividade física, piorando prognóstico após o TXP (41). A disfunção da musculatura esquelética periférica é considerada um fator importante, o qual contribui para a limitação das atividades, piora da fadiga, aumento da inatividade, entrando assim no ciclo vicioso do sedentarismo (40-42).

As razões pelas quais pesquisadores acreditam que a RP é importante e fundamental para pacientes que serão submetidos ao TXP são: a compreensão da doença; benefícios e riscos cirúrgicos; uso correto dos medicamentos, e o aprendizado para ajustar-se a um estilo de vida que gerencie sintomas e incorpore terapias na vida diária (43).

A avaliação da tolerância ao exercício é essencial no início da RP, visto que um dos focos da reabilitação é aumentar a habilidade do indivíduo no desempenho das

atividades físicas. O resultado de um teste de exercício é fundamental para avaliar o nível de incapacidade, identificar a limitação ao exercício continuado, auxiliar na programação do treinamento e para apontar os resultados da RP (39,40).

Pesquisadores em FPI sugerem que a evolução da doença, com piora clínica, saturação de oxigênio mais baixa, crises de tosse e falta de ar intenso, mesmo com suplementação de oxigênio, dificultam o incremento da intensidade do treinamento, necessitando sobrecargas e atividades mais leves (44).

Holland et al 2008, em estudo que incluiu um subgrupo de 34 pacientes com FPI, concluíram que o treinamento físico em doença pulmonar intersticial é seguro, resultando na melhora em breve prazo na capacidade de exercício, da dispneia e qualidade de vida; todavia, esses benefícios não ficaram evidentes após seis meses ao serem reavaliados os pacientes (45).

Outro estudo de Israel mostrou que a RP tem efeitos benéficos sobre tolerância ao exercício e qualidade de vida na FPI, devendo ser considerada como padrão para estes pacientes (44). Os mesmos autores, em outro trabalho, também com pacientes com FPI, comparando um grupo de treinamento de 12 semanas com um grupo controle, e reavaliados após onze meses sem RP, mostraram que houve deterioração nos parâmetros basais do grupo controle em relação ao treinado (46).

Corroborando esses resultados a pesquisa de *Dowman et al* 2017 realizou um estudo controlado e randomizado com pacientes com FPI, asbestose e fibrose por doença do tecido conjuntivo, verificaram no *follow-up* que alguns pacientes com doença mais leve conseguiam manter os resultados. Ambos os estudos sugeriram que pacientes em lista para TXP podem alcançar resultados satisfatórios com RP, e esta é indicada como tratamento contínuo na tentativa de manter os resultados atingidos (46, 47).

3. JUSTIFICATIVA

Pacientes com FPI vivenciam grave dispneia, fadiga e redução da tolerância ao esforço. O desempenho físico pode ser melhorado através do treinamento com exercícios, e já existem evidências quanto aos benefícios relacionados à RP (4, 18, 40,42,46,47). Embora a crescente divulgação desses benefícios, ainda há poucas confirmações estabelecidas referentes à padronização, estrutura e estratégias para pacientes com FPI que estão sendo preparados para o TXP (3,4).

A desproporção crescente entre o número de órgãos doados e o número de receptores potenciais em lista de espera com FPI gera uma realidade cruel, uma vez que a escassez de órgãos viáveis é um fator determinante de mortalidade dos receptores potenciais em lista de espera (4, 5, 48).

Desse modo, para otimizar a utilização dos órgãos, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, é essencial identificar fatores prognósticos no pré e no pós-transplante que tenham impacto no resultado do procedimento, por meio de uma adequada intervenção com objetivo de também aumentar a sobrevida desses pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Avaliar os efeitos da reabilitação pulmonar (RP) em pacientes em lista de espera com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) na sobrevivência após transplante de pulmão.

4.2. Objetivos específicos

Avaliar efeitos Reabilitação Pulmonar nos seguintes desfechos:

- Tempo de Ventilação Mecânica;
- Tempo na Unidade de terapia Intensiva;
- Tempo de hospitalização;
- Capacidade Funcional;
- Qualidade de Vida;

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-64.
2. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):963-7.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
4. Lynch JP, Huynh RH, Fishbein MC, Sagggar R, Belperio JA, Weigt SS. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Clinical Features, Prognosis, and Management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(3):331-57.
5. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(10):1031-49.

6. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.
7. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(2):226-32.
8. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):745-55.
9. Holland AE, Fiore JF, Bell EC, Goh N, Westall G, Symons K, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(8):1215-21.
10. Florian J, Rubin A, Mattiello R, Fontoura FF, Camargo JeJ, Teixeira PJ. Impact of pulmonary rehabilitation on quality of life and functional capacity in patients on waiting lists for lung transplantation. *J Bras Pneumol*. 2013;39(3):349-56.

11. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):282-91.
12. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J*. 2012;40(3):519-21.
13. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):431-40.
14. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-6.
15. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. 2010;137(1):129-37.
16. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):967-72.
17. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):277-84.

18. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2015;41(5):454-66.
19. Dias OM, Baldi BG, Costa AN, Carvalho CR. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an increasingly recognized condition. *J Bras Pneumol.* 2014;40(3):304-12.
20. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):315-21.
21. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):531-7.
22. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):803-9.
23. Selman M, Thannickal VJ, Pardo A, Zisman DA, Martinez FJ, Lynch JP. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches. *Drugs.* 2004;64(4):405-30.

24. Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, Flavin S, Brodmerkel C, Horowitz D, et al. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(1):67-76.
25. Hope-Gill BD, Hilldrup S, Davies C, Newton RP, Harrison NK. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):995-1002.
26. Brown KK. Chronic cough due to chronic interstitial pulmonary diseases: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl):180S-5S.
27. Kawano-Dourado L, Kairalla RA. Usual interstitial pneumonia: a pattern or a disease? A reflection upon the topic. *J Bras Pneumol.* 2013;39(1):111-2.
28. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* 2011;37(2):356-63.
29. Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med.* 2005;99(11):1431-9.

30. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1231-7.
31. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1390-4.
32. Carrel A. Transplantation in mass of the kidneys. *J Exp Med.* 1908;10(1):98-140.
33. Demikhov VP. [Transplantation of the heart, lungs and other organs]. *Eksp Khir Anesteziol.* 1969;14(2):3-8.
34. Hardy JD, Webb WR, Dalton MI, Walker GR. Lung homotransplantation in man. *JAMA.* 1963;186:1065-74.
35. Cooper JD, Lung transplantation: a new era. *Ann Thorac Surg.* 1987;44(5):447-8.
36. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, Todd TR, Ginsberg RJ, Goldberg M, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93(2):173-81.

37. Blumenthal NP, Petty MG, McCorkle R. Missing Domains of Lung Transplant Patient Selection. *Prog Transplant*. 2017;27(1):90-7.
38. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: 10-year update *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.
39. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1390-413.
40. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131(5 Suppl):4S-42S.
41. Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, Mukae H, Sakamoto N, Kohno S. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011;81(3):196-205.
42. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1390-413.

43. Rochester CL. Pulmonary rehabilitation for patients who undergo lung-volume-reduction surgery or lung transplantation. *Respir Care*. 2008;53(9):1196-202.
44. Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, Weiss I, Fox BD, Fruchter O, et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2014;88(5):378-88.
45. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008;63(6):549-54.
46. Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, Soreck Y, Fruchter O, Kramer MR. Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2015;193(3):345-54.
47. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, Glaspole I, Goh NSL, Southcott AM, Burge AT, Gillies R, Martin A, Holland AE. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610-19.
48. Cardoso PF. New perspectives in lung transplantation: from conventional preservation to ex vivo lung perfusion and lung reconditioning. *J Bras Pneumol*. 2009;35(11):1057-9.

6. ARTIGO

EFEITOS DA REABILITAÇÃO PULMONAR EM PACIENTES EM LISTA DE ESPERA COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA NA SOBREVIVÊNCIA APÓS TRANSPLANTE DE PULMÃO

EFFECTS OF PULMONARY REHABILITATION IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS IN WAITING LIST ON SURVIVAL AFTER LUNG TRANSPLANTATION

Juliessa Florian, MSc¹⁻²; juliessa.florian@santacasa.tche.br

Guilherme Watte, PhD²; gwatte@gmail.com

Sadi Marcelo Schio, MD²; smschio@hotmail.com

Letícia Beatriz Sanchez, MD PhD²; lesanchez75@yahoo.com.br

Douglas Zaione Nascimento, MD²⁻³; douglas.zn@bol.com.br

Spencer Marcelino Camargo, MD PhD²; smcamargo@terra.com.br

Fabiola Adélia Perin, MD²⁻³; fabiola.perin@hotmail.com

Paulo José Zimmermann Teixeira, MD PhD^{2,4}; paulo.zt@gmail.com

José Jesus Camargo, MD PhD²; jjcamargo@terra.com.br

José Carlos Felicetti MD PhD²; felicetti@santacasa.tche.br

José da Silva Moreira, MD PhD¹⁻²; jmmoreirapn@gmail.com

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil
2. Serviço de Transplante Pulmonar da Irmandade da Santa Casa Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
3. Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
4. Departamento de Clínica Médica: Pneumologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

Autor correspondente:

Juliessa Florian, MSc

Serviço de Reabilitação Pulmonar, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade da Santa Casa Misericórdia de Porto Alegre. Av. Independência 75, CEP: 90035070. Porto Alegre, Brasil. Telefone (Brasil): +55 (51) 32148331. E-mail: juliessa.florian@santacasa.tche.br

Resumo

Objetivo: avaliar os efeitos da reabilitação pulmonar (RP) em pacientes em lista de espera com FPI na sobrevida após transplante de pulmão. **Métodos:** estudo observacional de 89 pacientes com FPI em lista TXP – 53 controles e 32 que realizaram programa de RP pré-transplante, de no mínimo 36 sessões com acompanhamento e aconselhamento multidisciplinar. Foram considerados tempo de ventilação mecânica invasiva (VMI), tempo na unidade de terapia intensiva (UTI) e de internação hospitalar. Foram analisados mortalidade na UTI, 1º ano, 5º ano, e na sobrevida total até o 8º ano. Foram considerados tempo de ventilação mecânica invasiva (VMI), tempo na unidade de terapia intensiva (UTI) e de internação hospitalar. Foram analisados mortalidade na UTI, 1º ano, 5º ano, e a sobrevida total até o 8º ano. **Resultados:** pacientes que realizaram o programa de RP apresentaram menor tempo de VMI após as primeiras 24 horas do transplante ($p=0,001$), menores tempo de UTI em dias ($p=0,004$), tempo de hospitalização ($p=0,046$), além de menor mortalidade na UTI ($p=0,006$), em 5 anos ($p<0,001$) e em geral até o 8º ano ($p<0,001$), quando comparados aos controles. Observou-se no grupo RP fator de proteção 54,0% (HR= 0,464, IC95%: 0,222–0,970, $p=0,041$), menor risco de morte em relação ao controle, e também que pacientes em VMI, por mais de 24 horas, apresentaram risco 88,0% maior de óbito que os controles (HR=1,881, IC95%: 1,009–5,308, $p=0,047$). **Conclusão:** a RP prévia ao TXP para pacientes com FPI em lista de espera melhorou a qualidade de vida QV, reduziu as chances de risco de óbito na UTI e aumentou as chances de sobrevida após o transplante. Espera-se que mais estudos sejam realizados nesta linha, para pacientes com FPI avaliados ou em lista para TXP.

Palavras-chave: fibrose pulmonar idiopática, transplante pulmonar, reabilitação pulmonar.

Abstract

Objective: To evaluate the effects of pulmonary rehabilitation (PR) on waiting list patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in lung transplant (LTx) survival.

Methods: An observational study of 89 patients with IPF on the LTx - 53 controls and 32 who underwent a before transplantation RP program of at least 36 sessions with multidisciplinary follow - up and counseling. Invasive mechanical ventilation (IMV), time in intensive care unit (ICU) and hospital stay were considered. Mortality in the ICU, 1st year, 5th year, and total survival up to the 8th year were analyzed. Invasive mechanical ventilation (IMV), time in intensive care unit (ICU) and hospital stay were considered. Mortality in the ICU, 1st year, 5th year, and total survival up to the 8th year were analyzed. **Results:** Patients who performed the PR program had a shorter VMI time after the first 24 hours of transplantation ($p = 0.001$), shorter ICU time in days ($p = 0.004$), hospitalization time ($p = 0.046$), and ($p = 0.006$), in 5 years ($p < 0.001$) and in general until the 8th year ($p < 0.001$), when compared to the controls. In the PR group, 54.0% (HR = 0.464, 95% CI: 0.222-0.970, $p = 0.041$) had a lower risk of death in relation to the control, and also that patients in IMV for more than 24 hours, presented a 88.0% greater risk of death than controls (HR = 1.881, 95% CI: 1.009-5.308, $p = 0.047$). **Conclusion:** PR prior to LTx for patients with FPI on the waiting list improved quality of life (QoL), reduced the chances of risk of death in the ICU and increased the chances of survival after transplantation. Further studies are expected to be performed in this line for patients with IPF assessed or listed for LTx.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary transplantation, pulmonary rehabilitation.

Introdução

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença intersticial de natureza evolutiva irreversível (1). A sobrevida média dos pacientes acometidos situa-se em torno de 2 a 5 anos, após o diagnóstico (2). A prevalência da FPI tem aumentado, variando de acordo com a localização geográfica e critérios de diagnóstico adotados. Na Europa, pode chegar a 23 pacientes por 100.000 habitantes, enquanto nos Estados Unidos excede a 60 por 100.000 (3). Investigar e buscar formas de tratamento no sentido de aumentar a sobrevida é fundamental para os indivíduos acometidos pela doença, os quais podem sofrer perdas funcionais em curtos períodos de tempo. Neste sentido, o Transplante Pulmonar (TXP), nomeadamente, é a melhor opção terapêutica para pacientes com FPI avançada (1, 4, 5).

A rápida deterioração das condições clínicas dos pacientes com FPI em lista de espera para TXP caracteriza-se por piora progressiva da dispneia, da função pulmonar, aumento da hipoxemia e intolerância ao exercício (6, 7). Todas essas manifestações produzem um impacto negativo significativo na capacidade funcional e na qualidade de vida (QV) (4, 8). As evidências favoráveis em torno da reabilitação pulmonar (RP) com seus benefícios sobre capacidade funcional e redução da dispnéia nesses pacientes estão aumentando (9, 10).

Neste cenário, é essencial que o atendimento multidisciplinar se focalize inicialmente na adequada reabilitação destes candidatos ao transplante durante o tempo de espera, na tentativa de manter o *status* funcional e reduzir os riscos operatórios (11, 12). Após o TXP os cuidados devem permanecer, buscando-se atenuar manifestações acumuladas, decorrentes da cirurgia e da hospitalização (11, 13, 14). O objetivo do

presente estudo foi o de avaliar os efeitos da reabilitação em pacientes em lista de espera com FPI na sobrevida após transplante de pulmão.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, realizada no Serviço de Transplante Pulmonar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Porto Alegre, Brasil no período de janeiro 2007 a junho de 2015. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da ISCMPA sob os protocolos nº 1882/08 e nº 02362/12.

Amostra e critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados pacientes adultos com diagnóstico de FPI (Figura 1), segundo o último consenso da *American Thoracic Society*, *European Respiratory Society*, *Japanese Respiratory Society* e *Latin American Thoracic Association* (1). Atendendo aos seguintes critérios: exclusão de outras causas de doenças intersticiais e combinação dos achados sugestivos de FPI na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) com o padrão histopatológico compatível nos pacientes submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica, ou ainda, no anatomopatológico do pulmão transplantado. Todos os pacientes realizaram TXP unilateral de doador cadáver, conforme as indicações da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (15).

Foram excluídos os pacientes que estiveram em ventilação mecânica, *Nova Lung*®, ou que ficaram em oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) antes do TXP.

A amostra foi dividida em controles, que foram os pacientes que não realizaram reabilitação pré-transplante, pois entraram em lista para TXP e logo transplantaram, e

pacientes RP foram os que realizaram no mínimo 36 sessões do programa RP pré-transplante.

Programa de reabilitação pré-transplante

A RP foi composta por: consultas médicas (duas vezes por mês ou quando necessário), acompanhamento psiquiátrico de terapia em grupo e/ou individual (uma vez por semana), acompanhamento nutricional, assistência social e palestras educacionais (uma vez por mês), além da fisioterapia com programa de treinamento (três vezes por semana) por 36 sessões. Após a reavaliação, os pacientes ficaram em programa de manutenção (duas vezes por semana) até o transplante. A descrição detalhada do protocolo de exercícios e avaliações poderá ser encontrada em relato anterior (12).

No pós-transplante imediato e durante a internação hospitalar foram consideradas as seguintes variáveis: tempo de VMI, tempo na unidade de UTI e tempo de total da internação hospitalar, obtida nos prontuários médicos.

A terapia de imunossupressão de manutenção esteve fundamentada no uso concomitante de três drogas: um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), um agente inibidor de proliferação celular (azatioprina ou micofenolato) e um corticosteroide (prednisona). Em algumas situações, inibidores do receptor *mammalian target of rapamycin* (sirolimo ou everolimo) poderiam ser associados ou substituir em algum medicamento do esquema, após o terceiro mês do transplante (16). Os pacientes realizaram profilaxia preemptiva modificada para infecção citomegálica, o que permite maior tempo de profilaxia, menor índice de recorrência e menor taxa de abandono, como já demonstrado na literatura (17). Embora a literatura não ofereça consenso, os pacientes receberam profilaxia antifúngica com anfotericina inalada ou voriconazol de acordo com estratificação de risco (18).

Após a alta hospitalar, os pacientes retomaram às consultas com a equipe multidisciplinar semanal no primeiro mês, no segundo mês quinzenalmente, e do terceiro mês ao sexto mês mensalmente. Em relação ao programa de treinamento físico, eles foram reavaliados, com os mesmos instrumentos e submetidos ao programa de treinamento (três vezes por semana) por 36 sessões, cada uma com duração de 90 minutos em média, constituindo-se de exercícios respiratórios, fortalecimento muscular baseado em exercícios de membros superiores e inferiores com carga inicial a 60,0% do teste de uma repetição máxima, e com uma a três séries de 10 repetições por exercício. O incremento de 1 kg na carga ocorreu a cada cinco sessões, respeitando a tolerância do paciente, atingindo o máximo de 5 kg em membros superiores e 7 kg em membros inferiores. Os exercícios aeróbicos foram realizados em uma esteira ergométrica, partindo de 80,0% da velocidade realizada pelo paciente no TC6min, com um protocolo progressivo para a variável tempo, até atingirem 30 minutos. A velocidade foi aumentada 0,5 km/h a cada cinco sessões, até atingir no máximo 6 km/h.

Os pacientes que apresentaram, durante as sessões, sinais e sintomas de infecção ou rejeição como dessaturação ao exercício físico, tremor, tosse, dispneia, distúrbio de alimentação ou limitação nas atividades de vida diárias, foram encaminhados para a equipe clínica.

Testes funcionais e questionários

Para mensurar o nível de capacidade funcional dos pacientes, foi utilizado a distância percorrida do teste de caminhada dos 6 minutos (TC6min), sendo realizado de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* e conduzido de forma padronizada pelos fisioterapeutas do Serviço de Transplante Pulmonar da ISCMPA (19). Para avaliar a qualidade de vida, foi utilizado o questionário *Medical Outcomes Study 36- item Short Form Health Survey* (SF 36) (20).

Os testes de função pulmonar seguiram os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade seguindo as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (21-23), sempre realizados no Laboratório de Função Pulmonar da ISCMPA.

Análise dos dados

Os dados foram apresentados em forma de frequências absolutas e percentuais, média \pm desvio-padrão (intervalo de confiança 95%) ou mediana (intervalo interquartilico). Foi realizada previamente a avaliação da normalidade da distribuição do banco de dados por meio do teste de Shapiro-Wilk. Comparações de proporções foram avaliadas por testes de Qui-quadrado para variáveis categóricas e para variáveis contínuas, o teste t de Student. Para comparação entre os momentos pré- e pós-operatórios foi utilizado o teste Anova One-Way, com o teste de Dunnett t para as comparações post hoc.

As curvas de Kaplan-Meier, em comparação com os testes de log-rank, foram utilizadas para análises cumulativas de sobrevivência. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. A análise de sobrevivência foi realizada utilizando modelos de regressão de risco proporcional de Cox: (i) *os eventos foram definidos como o tempo até a morte; (ii) dados censurados foram utilizados quando o evento não ocorreu no final do período de acompanhamento.* Todos os parâmetros em um nível de significância de p-valor inferior a 0,05 na análise univariada foram incluídos em um modelo multivariável e considerados estatisticamente significativos se o valor p geral fosse inferior a 0,05. A análise apoiou a hipótese de risco proporcional. Todas as análises foram realizadas no software Statistical Package for the Social Sciences (PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc).

Resultados

Na Tabela 1 são apresentados os dados basais dos 89 pacientes selecionados para o estudo. Observa-se que as diferenças desses dados não se mostraram significativas entre os controles e os que realizaram a RP, com exceção das variáveis do TC6min.

Em relação aos desfechos principais do estudo (Tabela 2), os pacientes que realizaram o programa de RP apresentaram menos tempo de ventilação mecânica após as primeiras 24 horas ($p=0,001$), menor tempo de UTI em dias ($p=0,004$), menor tempo de hospitalização ($p=0,046$), além de menor mortalidade na UTI ($p=0,006$), até 5° ano ($p<0,001$) e geral ($p<0,001$), quando comparados aos controles.

A sobrevivência cumulativa geral dos pacientes com FPI que realizam RP pré-operatória, apresentada no gráfico de Kaplan-Meier, mostrou-se maior que a dos controles ($p=0,002$). Na Tabela 3 foram descritas as análises pelo modelo multivariado de regressão de Cox, mostrando que após o ajuste entre si, os pacientes que realizaram RP apresentaram fator de proteção 54,0% ($HR= 0,464$, $IC95\%: 0,222-0,970$, $p=0,041$) menor risco de morte em relação aos controles, e também que pacientes em VMI por mais de 24 horas apresentaram o risco 88,0% maior de óbito que os controles ($HR=1,881$, $IC95\%: 1,009-5,308$, $p=0,047$).

Na Figura 2 são apresentadas as comparações entre os pacientes controles e RP, não tendo sido observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos; entretanto houve diferença nos momentos pré e pós-transplante para função pulmonar ($p<0,001$) e capacidade funcional ($p<0,001$).

Foi realizada uma subanálise no questionário de QV- SF36 dos pacientes que realizaram RP. Os domínios, com a exceção da saúde mental, mostraram melhora na comparação geral entre todos os períodos avaliados ($p<0,05$) (Tabela 4).

Discussão

No presente estudo de pacientes com FPI em lista para TXP, foram analisados os efeitos de um programa de RP sobre resultados clínicos e sobrevida no pós-transplante imediato e tardio. Os pacientes que realizaram o programa de RP apresentaram menor tempo de VMI, menor tempo na UTI com menor mortalidade, quando comparados aos controles. Após ajuste, também foi observado fator de proteção de 54,0% para os pacientes RP e o risco de 88,0% maior de óbito para os controles que ficaram mais de 24 horas em VMI. Estes resultados indicam que programas de RP podem contribuir favoravelmente, de maneira significativa, para a evolução pós-operatória de pacientes transplantados de pulmão por FPI.

Pesquisadores no Canadá investigaram índices multidimensionais no sentido de prever melhor a mortalidade de pacientes com FPI em avaliação para TXP. Considerando gênero, idade, CVF, distância no TC6min, índice de dispneia entre outros, descobriram por análise apenas univariada, que as pontuações multidimensionais específicas da FPI melhoraram os prognósticos de mortalidade após TXP (24). No presente estudo, verificou-se que a RP durante todo o período de espera em lista pode modificar e estabilizar variáveis que contribuem significativamente no pós-transplante – período bastante crítico, com risco aumentado especialmente para pacientes com mais de 24 horas em VMI.

Em uma análise sistemática, pesquisadores selecionaram nove pequenos estudos de qualidade metodológica moderada, os quais sugeriram que a RP mostrava-se uma intervenção eficaz e segura para reduzir o tempo das internações hospitalares e mortalidade, e melhorar a QV em pacientes com DPOC que sofreram exacerbação (25). Esses estudos apontam evidências que seguem na mesma direção dos resultados

encontrados no presente estudo, mostrando que pacientes com FPI avançada podem se beneficiar com programas de RP, e que estes devem ser adaptados a eles. (1, 26).

Um estudo controlado com 32 pacientes com FPI, sendo 15 alocados no grupo de treinamento físico e 17 no grupo controle, concluiu e reforçou o papel de um programa RP, que melhorou tolerância ao exercício e capacidade funcional, e sugerindo que mais pesquisas deveriam ser realizadas na mesma linha (10). No presente estudo, verificou-se que os resultados encontrados nos pacientes do grupo RP, mesmo permanecendo mais tempo em lista, apresentaram preservação da capacidade funcional após o TXP, indicando que os benefícios podem ser mantidos durante aquele tempo de espera, reduzindo os efeitos de progressão da FPI, contrapondo-se às repercussões da VMI e da hospitalização.

Em um estudo de coorte prospectiva com pacientes com curso clínico pós-cirúrgico aumentado após TXP, foi observado que o tempo prolongado significativo para a extubação aumentou risco para colonização com bactérias multirresistentes, revelando piores condições físicas e funcionais dos paciente e comprometimento da função do enxerto (27). No atual estudo, o grupo que completou o programa antes do TXP mostrou necessitar VMI por menos de 24 horas, e conseqüentemente menor ocorrência de óbito na UTI, apontando que a reabilitação pode trazer benefícios no pós-operatório imediato, como redução de complicações para pacientes com FPI, com alusões positivas para reabilitação após a alta hospitalar.

Pode-se acreditar que os resultados, significativamente maiores em cinco anos, na sobrevida dos pacientes do grupo RP são promovidos pela parte educacional do programa. Há um empenho da equipe multiprofissional na orientação de questões relacionadas às drogas imunossupressoras, rejeição, infecções e complicações,

promovendo em longo prazo, adoção de um estilo de vida e hábitos saudáveis (12, 13, 28-30).

Pesquisadores em um estudo com pacientes com FPI, onde foram examinados os efeitos em longo prazo de um programa de treinamento de 12 semanas, observaram que não houve diferenças significativas entre os grupos treinamento e controle, na maioria dos resultados; porém, o grupo treinamento preservou seus valores basais na maioria das variáveis funcionais, enquanto o controle mostrou uma tendência de deterioração. Foi sugerido treinamento físico como tratamento contínuo e componente central de programas de RP para pacientes com FPI (31). Estes resultados apontam questões referentes à manutenção dos programas de RP para candidatos a TXP durante todo o tempo de espera em lista, ponto considerado de vital importância, objetivando que o paciente não reduza sua capacidade funcional e tolerância ao esforço, ou que pelo menos as mantenha, ao mesmo tempo em que continua sendo monitorado quanto à sua aderência e comprometimento, permitindo que se identifique piora na ansiedade ou depressão, ou ainda da QV.

A QV de pacientes com doença pulmonar tem sido objeto de estudos, estando associada a uma série de fatores como sintomas da própria doença de base, efeitos colaterais dos medicamentos e limitação funcional; e que, em paciente em lista para transplante, também foram amplamente investigados (13, 14). Na pesquisa Canadense com pacientes candidatos a TXP, houve aumento em sete dos oito domínios do SF-36 exceto na saúde mental (32). Jastrzebski *et al.*, obtiveram melhora na função social após 12 semanas de RP (33). Em estudo anterior dos atuais autores, observaram-se resultados favoráveis nos domínios de capacidade funcional, de limitações por aspectos físicos, vitalidade, limitações por aspectos sociais e de saúde mental, significativamente maiores que os basais presentes antes do programa de RP (12). Não houve como comparar o

grupo RP com o controle, pois os questionários só foram aplicados para os pacientes que completaram o programa de RP antes e após o TXP; mesmo assim, observou-se melhora na QV no decorrer das avaliações, sendo principalmente significativas depois dos três meses de reabilitação pós TXP. Nomeadamente, há consenso de que o incremento da capacidade de exercício conduz à melhora da QV após o TXP (14, 34).

A perda de informações ao longo dos oito anos e meio foi inevitável, sendo a primeira das limitações do presente estudo. O tempo de isquemia do enxerto, o número de rejeições agudas ocorridas na hospitalização e após a alta, o número e os agentes de infecção na hospitalização, e após, foram dados difíceis de controlar, sendo também limitações desta pesquisa. A não randomização aleatória não foi considerada ética pela equipe de transplante, pois todos os pacientes que ingressam em lista foram encaminhados para programa de RP.

Os dados do presente estudo permitem ultimar que a reabilitação prévia ao TXP para pacientes com FPI melhorou a capacidade funcional e a QV, e reduziu as chances de risco de óbito na UTI e aumentou as chances de sobrevida após o transplante. No entanto, mais estudos precisam ser realizados para pacientes FPI avaliados ou em lista para TXP, porém, a RP deve ser parte integrada e contínua no tratamento dos mesmos.

Referencias Bibliográficas

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
2. Frankel SK, Schwarz MI. Update in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(5):463-9.
3. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):355-61.
4. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):469-75.
5. Meyer DM, Edwards LB, Torres F, Jessen ME, Novick RJ. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):950-7; discussion 7-8.
6. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(2):159-71.

7. Kreider M, Hadjiliadis D, Kotloff RM. Candidate selection, timing of listing, and choice of procedure for lung transplantation. *Clin Chest Med*. 2011;32(2):199-211.
8. Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, Wilson SR, Gould MK. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax*. 2005;60(7):588-94.
9. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008;13(3):394-9.
10. Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, Weiss I, Fox BD, Fruchter O, et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2014;88(5):378-88.
11. Kotloff RM, Ahya VN. Medical complications of lung transplantation. *Eur Respir J*. 2004;23(2):334-42.
12. Florian J, Rubin A, Mattiello R, Fontoura FF, Camargo JeJ, Teixeira PJ. Impact of pulmonary rehabilitation on quality of life and functional capacity in patients on waiting lists for lung transplantation. *J Bras Pneumol*. 2013;39(3):349-56.
13. Rochester CL. Pulmonary rehabilitation for patients who undergo lung-volume-reduction surgery or lung transplantation. *Respir Care*. 2008;53(9):1196-202.

14. Munro PE, Holland AE, Bailey M, Button BM, Snell GI. Pulmonary rehabilitation following lung transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(1):292-5.
15. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):745-55.
16. Floreth T, Borade SM. Current trends in immunosuppression for lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(2):172-8.
17. Monforte V, Sintes H, Lopez-Gallo C, Delgado M, Santos F, Zurbano F, et al. Risk factors, survival, and impact of prophylaxis length in cytomegalovirus-seropositive lung transplant recipients: A prospective, observational, multicenter study. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(3).
18. Neoh CF, Snell G, Levvey B, Morrissey CO, Stewart K, Kong DC. Antifungal prophylaxis in lung transplantation. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(3):194-202.
19. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
20. Campolina AG, Ciconelli RM. [SF-36 and the development of new assessment tools for quality of life]. *Acta Reumatol Port.* 2008;33(2):127-33.

21. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.
22. Society AT, Society ER. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304.
23. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
24. Fisher JH, Al-Hejaili F, Kandel S, Hirji A, Shapera S, Mura M. Multi-dimensional scores to predict mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation assessment. *Respir Med*. 2017;125:65-71.
25. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):CD005305.
26. Lynch JP, Huynh RH, Fishbein MC, Saggar R, Belperio JA, Weigt SS. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Clinical Features, Prognosis, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(3):331-57.

27. Dierich M, Tecklenburg A, Fuehner T, Tegtbur U, Welte T, Haverich A, et al. The influence of clinical course after lung transplantation on rehabilitation success. *Transpl Int*. 2013;26(3):322-30.
28. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131(5 Suppl):4S-42S.
29. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1390-413.
30. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008;63(6):549-54.
31. Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, Soreck Y, Fruchter O, Kramer MR. Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2015;193(3):345-54.
32. Li M, Mathur S, Chowdhury NA, Helm D, Singer LG. Pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(6):626-32.
33. Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57 Suppl 4:139-48.

34. Ihle F, Neurohr C, Huppmann P, Zimmermann G, Leuchte H, Baumgartner R, et al. Effect of inpatient rehabilitation on quality of life and exercise capacity in long-term lung transplant survivors: a prospective, randomized study. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(8):912-9.

Figura 1

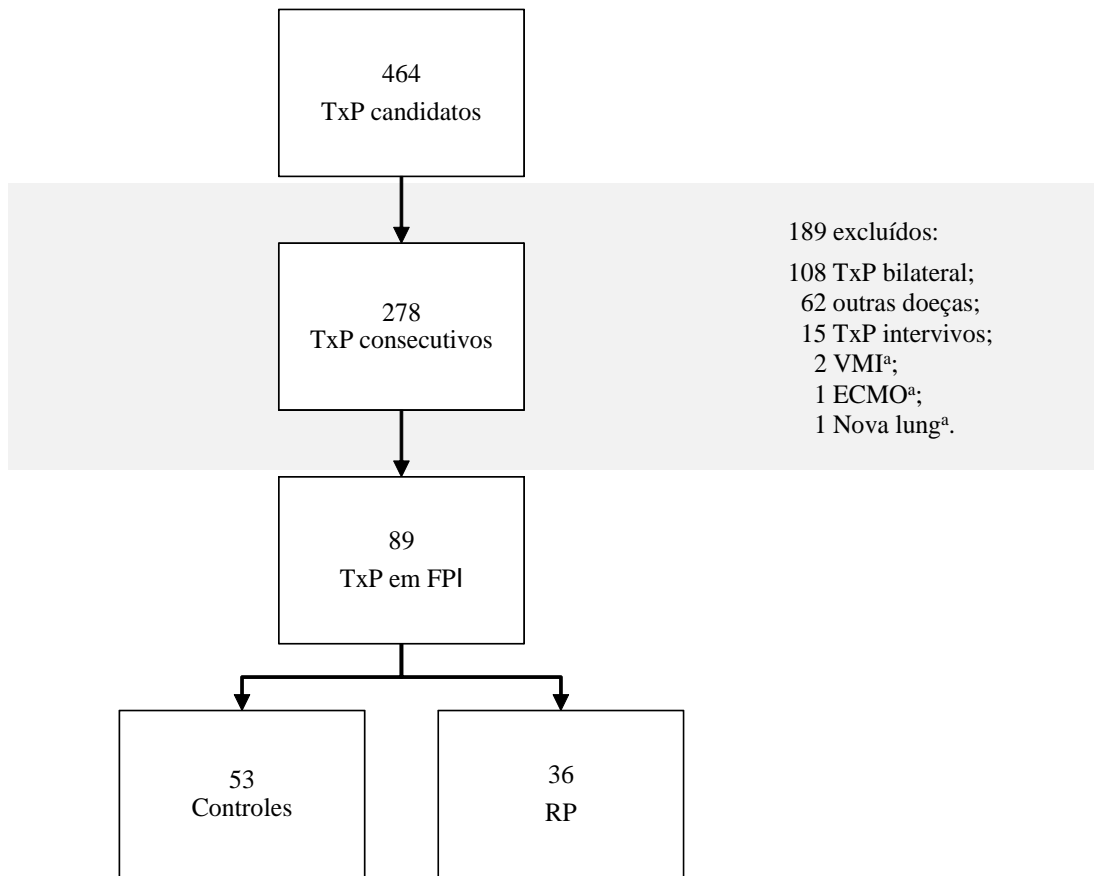


Figura 1. Fluxograma do estudo.

Figura 2

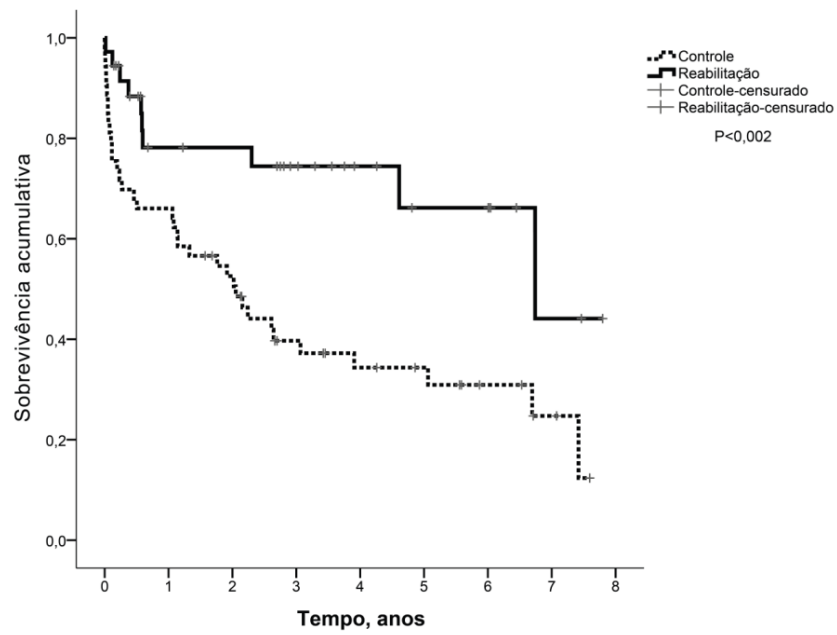


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevivência acumulativa geral de pacientes com fibrose pulmonar idiopática grupos controle e reabilitação após a realização do transplante pulmonar. (N=89)

Figura 3

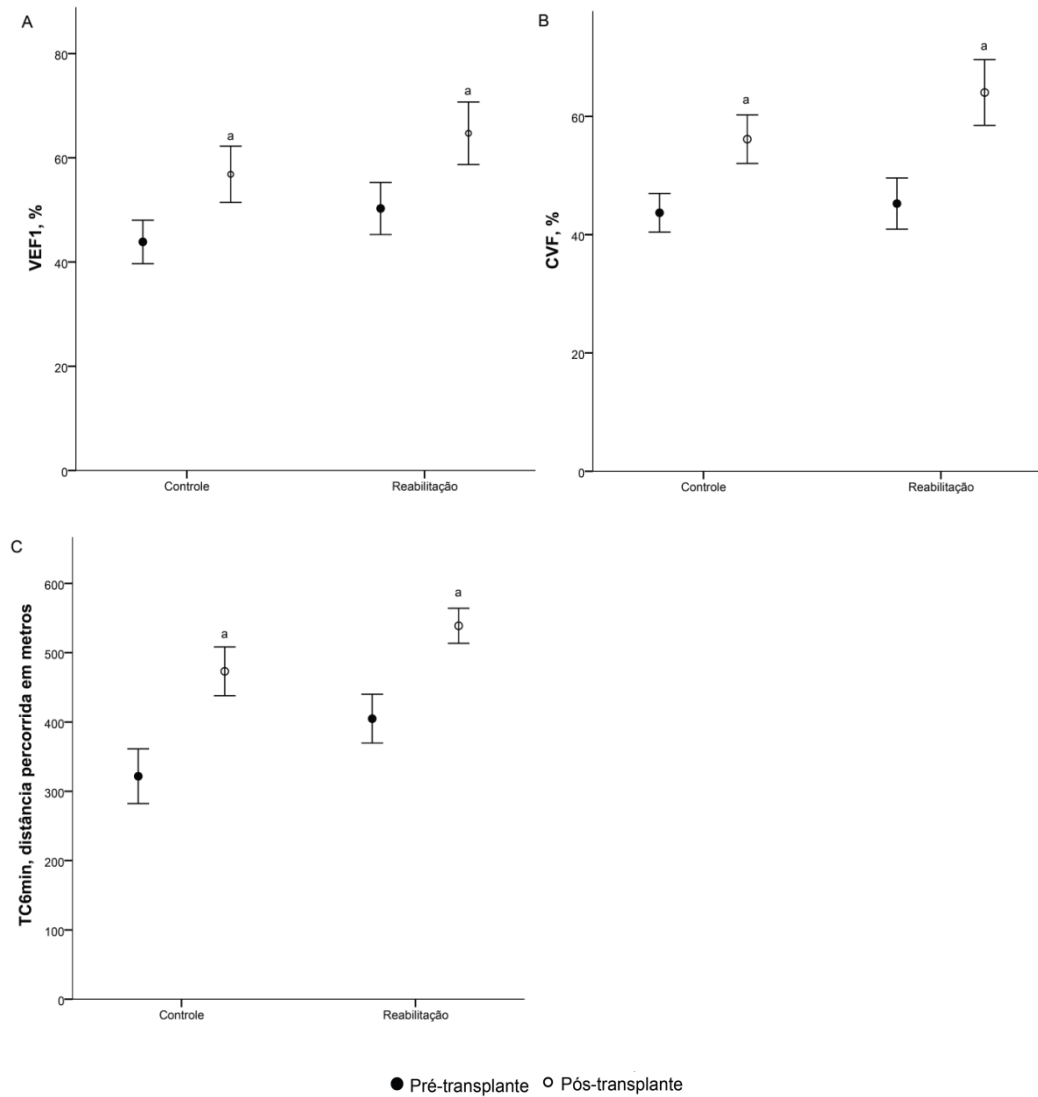


Figura 3. Comparações entre pacientes com fibrose pulmonar idiopática nos momentos pré- e pós-transplante de pulmão dos grupos controle e reabilitação. Nota: A- VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; B- CVF, capacidade vital forçada; C- TC6min, teste de caminhada dos 6 minutos.

^a Pré- vs pós-transplante, $P < 0.001$. RP, reabilitação pulmonar.

Tabela 1

Tabela 1. Características basais da amostra.

Variáveis	Total (N=89)	Controle (n=53)	RP (n=36)	P
Masculino	57 (64)	32 (36)	25 (28)	0,500
Idade, a	55,93±10,93	56,79±10,84	54,67±11,08	0,958
IMC, cm/m ²	25,42±3,87	25,44±4,11	25,39±3,55	0,371
VEF ₁ , L	1,33±0,54	1,26±0,51	1,44±0,56	0,119
CVF, L	1,61±0,50	1,56±0,47	1,69±0,54	0,220
VEF ₁ , %	46,16±15,23	43,76±15,02	49,65±15,07	0,078
CVF, %	44,33±12,55	43,70±12,14	45,25±13,25	0,570
VEF ₁ /CVF	82,33±21,43	81,22±24,05	83,97±17,03	0,556
PSAP, mmHg	45,80±15,55	46,37±16,50	44,97±14,25	0,682
TC6min, distância percorrida em metros	359,36±133,18	327,92±140,78	404,78±107,79	0,007
TC6min, % do previsto	62,05±22,73	57,46±23,35	68,67±20,32	0,022
TC6min, distância x peso	24733±10213	22255±10365	28167±90660	0,008
Fluxo de oxigênio, L/min	5,19±1,65	5,02±1,40	5,52±2,04	0,206
Mediana de tempo em lista, meses	5,1 [2,4-10,7]	2,7 [1,4-10,7]	7,6 [4,5-11,4]	0,133
Tempo total de seguimento, anos	2,1 [0,3-4,1]	1,9 [0,1-3,6]	2,7 [0,5-4,5]	0,405

Nota: Dados apresentados como N(%), média±dp ou mediana [IQR]. RP, reabilitação pulmonar; IMC, índice de massa corporal; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; VEF₁/CVF, razão; PSAP, pressão sistólica em artéria pulmonar; TC6min, teste de caminhada dos 6 minutos.

Tabela 2

Tabela 2. Desfechos principais do estudo.

Variáveis	Total (N=89)	Controle (n=53)	RP (n=36)	<i>P</i>
Tempo de VMI, > 24 horas	45 (50,6)	37 (41,6)	8 (9,0)	0,001
Tempo de UTI, dias	6 [4,5-13]	7 [5-19]	5 [4-7,5]	0,004
Tempo de hospitalização, dias	23 [19-33]	25 [20-39]	20 [17,7-26]	0,046
Mortalidade				
UTI	18 (20,2)	16 (18,0)	2 (2,2)	0,006
1° ano	25 (28,1)	18 (20,2)	7 (7,9)	0,156
5° ano	42 (47,2)	33 (37,1)	9 (10,1)	<0,001
Geral	46 (51,7)	36 (40,4)	10 (11,2)	<0,001

Nota: Dados apresentados como N(%), média±dp ou mediana [IQR]. RP, reabilitação pulmonar; VMI, ventilação mecânica invasiva; UTI, unidade de terapia intensiva.

Tabela 3

Tabela 3. Análise de regressão de Cox para mortalidade geral de pacientes com fibrose pulmonar idiopática após a realização do transplante pulmonar. (N=89)

Variáveis	Análise bruta HR (IC 95%) ^a	P	Análise ajustada HR (IC 95%) ^b	P
RP	0,352 (0,176–0,703)	0,003	0,464 (0,222–0,970)	0,041
Masculino	1,151 (0,626–2,115)	0,517		
Idade, a	1,007 (0,977–1,037)	0,630		
IMC, cm/m ²	0,972 (0,977–1,003)	0,526		
VEF ₁ , %	0,979 (0,959–1,000)	0,130		
CVF, %	0,987 (0,959–1,015)	0,373		
VEF ₁ /CVF	0,991 (0,987–1,003)	0,175		
Fluxo de oxigênio, L/min	1,083 (0,913–1,286)	0,357		
Mediana de tempo em lista, meses	1,000 (0,977–1,001)	0,741		
Tempo de VMI, >24 horas	2,551 (1,400–4,650)	0,002	1,881 (1,009–5,308)	0,047
Tempo de UTI, dias	1,002 (0,975–1,030)	0,851		
Tempo de hospitalização, dias	1,004 (0,987–1,020)	0,627		

Nota: ^aTodos os parâmetros em um nível de significância de p-valor inferior a 0,05 na análise univariada foram incluídos em um modelo multivariável e considerados estatisticamente significativos se o p-valor geral fosse inferior a 0,05; ^bModelo ajustado por reabilitação e tempo de VMI >24 horas. RP, reabilitação pulmonar; HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confiança a 95%; IMC, índice de massa corporal; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; VEF₁/CVF razão; PSAP, pressão sistólica em artéria pulmonar; TC6min, teste de caminhada dos 6 minutos; VMI, ventilação mecânica invasiva; UTI, unidade de terapia intensiva.

Tabela 4

Tabela 4. Questionário de qualidade de vida (SF-36) nos pacientes que completaram a reabilitação pulmonar pré- e pós-transplante de pulmão (n=36).

Parâmetros	Pré-transplante		Pós-transplante	
	Inicial (n=36)	Final (n=36)	Inicial (n=33)	Final (n=32)
SF-36				
Capacidade funcional ^a	39 (33-46)	49 (43-56)	54 (45-64) ^c	78 (71-86) ^d
Limitação por aspectos físicos ^a	41 (30-52)	65 (56-75) ^b	14 (07-22) ^c	69 (57-80) ^d
Dor ^a	68 (60-77)	70 (64-77)	46 (37-55)	76 (69-84) ^d
Estado geral de saúde ^a	48 (41-59)	55 (49-62)	64 (55-72) ^c	71 (65-78) ^d
Vitalidade ^a	59 (51-67)	72 (64-80) ^b	66 (56-74)	78 (71-85) ^d
Aspectos sociais ^a	66 (56-76)	75 (65-85)	52 (39-65)	84 (79-91) ^d
Aspectos emocionais ^a	42 (27-56)	68 (56-80) ^b	36 (23-50)	78 (69-87) ^d
Saúde mental	76 (70-82)	82 (76-88)	80 (73-87)	88 (84-92) ^d

Nota: Dados apresentados como média (IC95%). SF-36, *short-form 36 questionnaire*.

^aANOVA de sentido único, $p < 0,01$; ^bTeste de Dunnett t, pré-transplante inicial vs. pré-transplante final, $P < 0,05$;

^cTeste de Dunnett t, pré-transplante inicial vs. pós-transplante inicial, $P < 0,05$; ^dTeste de Dunnett t, pré-transplante inicial vs. pós-transplante final, $P < 0,05$.

7. CONCLUSÃO

No presente estudo de pacientes com FPI em lista para TXP, foram analisados os efeitos de um programa de RP sobre resultados clínicos e sobrevida no pós-transplante imediato e tardio. Os dados permitiram observar que os pacientes que realizaram o programa de RP apresentaram menor tempo de VMI, menor tempo na UTI com menor mortalidade, quando comparados aos controles. Também foi observado fator de proteção 54,0% para os pacientes RP e o risco maior de óbito de 88,0% para os controles que ficaram mais de 24 horas em VMI.

Após o TXP os dois grupos não demonstraram diferenças significativas na CVF, VEF1. O grupo RP apresentou maior distância percorrida no TC6min, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Na sobrevida após o oitavo ano, os pacientes com FPI, que antes do transplante completaram o programa de RP, tiveram maior tempo de sobrevida que os controles.

Os pacientes RP apresentaram ganhos na QV em todos os domínios do questionário SF36, com exceção da saúde mental. Na alta do programa da RP pós-transplante, observou-se que houve melhora em todos os domínios do questionário SF36 em relação aos dados basais pré-transplante.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas observações desta pesquisa, pode-se concluir que o programa de RP para pacientes com FPI avaliados ou em lista para TXP é benéfico. A RP prévia ao TXP para pacientes com FPI pode reduzir o de risco de óbito na UTI, aumentando sobrevida após o transplante, podendo melhorar seus resultados.

A RP deve ser adaptada aos pacientes com FPI e fazer parte da rotina de tratamento destes pacientes. A continuidade da RP é fundamental para manutenção, ou ainda adiar a perda funcional e piora na QV dos pacientes com FPI.