

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

**VARIÁVEIS NUTRICIONAIS PRÉ -TRANSPLANTE PULMONAR
ASSOCIADAS COM O DESFECHO NO PÓS OPERATÓRIO**

BIANCA PALUDO

Porto Alegre, 2013

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

**VARIÁVEIS NUTRICIONAIS PRÉ -TRANSPLANTE PULMONAR
ASSOCIADAS COM O DESFECHO NO PÓS OPERATÓRIO**

BIANCA PALUDO

Orientador: Prof. Dr. José da Silva Moreira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Porto Alegre, 2013

CIP - Catalogação na Publicação

Paludo, Bianca

Variáveis nutricionais pré-transplante pulmonar associadas com o desfecho no pós operatório. / Bianca Paludo. -- 2013.
52 f.

Orientador: José da Silva Moreira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Transplante de pulmão. 2. Índice de massa corporal. 3. Albumina sérica. 4. Sobrevivência. I.

Moreira, José da Silva, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MENSAGEM

*“O homem não teria alcançado o possível, se inúmeras vezes não tivesse tentado **atingir o impossível**”.*

Max Weber

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes que estiveram em lista para transplante pulmonar e passaram por essa dura travessia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que colaboraram, de forma direta e/ou indireta, para a concretização deste trabalho. Saliento especial reconhecimento:

Ao meu orientador, Dr. Moreira, pelo competente auxílio, pela segura orientação e pela credibilidade em mim depositada. Também lhe agradeço por ser um dos maiores estimuladores científicos do Pavilhão Pereira Filho e do Programa de Pós Graduação nesse hospital.

Ao Dr. Eduardo Garcia, excelente médico, extremamente competente, além de tudo, é um exemplo de Professor, do qual tive a oportunidade de ser aluna em uma das disciplinas do curso de mestrado. Agradeço por toda a ajuda, principalmente no início desta jornada. Obrigada por confiar no meu profissionalismo e por me ajudar a ingressar no caminho do ensino, da pesquisa e do mundo acadêmico. Obrigada pelos conselhos e por toda a sabedoria compartilhada.

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

Ao secretário do Programa de Pós Graduação, Marco Aurélio Silva, pelo apoio, pela compreensão e pelo incentivo em todos os momentos deste curso. Também lhe agradeço pela confiança, por seu bom senso e discernimento, para avaliar cada situação de maneira humana e íntegra. É um grande componente do Programa de Pós Graduação de Pneumologia da UFRGS, além de, juntamente com o Dr. Moreira, fazer parte da história deste curso.

À minha amiga e fisioterapeuta do transplante pulmonar, Juliessa Florian, por sua disponibilidade, parceria, auxílio e colaboração nas diversas etapas desta pesquisa, principalmente na sua fase final.

Aos membros da equipe de transplante pulmonar, em especial, Dra. Letícia Sanches, Dr. Spencer e Dr. Sadi Schio, pelo apoio, pela confiança e pela colaboração.

À secretária da equipe de Transplante Pulmonar, Kelly Z. Teixeira, pela confiança, pela cumplicidade e pelo apoio.

Desejo expressar meus sinceros agradecimentos ao querido e incomparável Dr. Camargo, o grande pioneiro do Transplante Pulmonar na

América Latina. Agradeço pela oportunidade de trabalhar com esse mestre, por ser o médico e pessoa que é, que inspira e reconhece sua equipe, que faz com que nos apaixonemos cada vez mais pelo transplante pulmonar, um ser iluminado. Obrigada por ser tão brilhante, motivar com seu conhecimento, inteligência, experiência e pelas suas encantadoras histórias e discursos. Obrigada pelo reconhecimento de sempre. Como ele próprio diria: “agradeço pelo privilégio do convívio”.

À estatística Ceres de Oliveira, pela eficaz assessoria estatística.

A todas as acadêmicas de nutrição que passaram pela minha orientação no estágio curricular e despertaram em mim o amor por ensinar.

Ao meu eternamente amado Vô Caetano, que, mesmo não estando mais aqui, é sempre lembrado, sempre presente, cujos ensinamentos dados a mim levarei para a vida toda. Obrigada por ter me ensinado os valores da vida, dentre eles a bondade. Obrigada por me estimular sempre a ir à luta e alcançar os objetivos.

Ao meu grande amor, Gustavo Sanfront, ao teu lado todos os obstáculos ficam menores, tudo se torna mais fácil e agradável. Companheiro de todas as horas, sou grata pelo carinho, pela força e pelo estímulo, por ser assim compreensivo e dedicado, um verdadeiro parceiro desde o início. Nossa cumplicidade me inspira todos os dias a ser uma pessoa melhor.

Aos meus pais, pela educação que me deram, por sempre apoiarem e incentivarem as minhas escolhas.

E ainda à minha querida e amada mãe, assim como às minhas irmãs, pelo permanente apoio e pela intensa preocupação, obrigada pela paciência e por entenderem meus momentos de ausência para poder enfrentar, principalmente, a fase da dissertação. Tenho muito orgulho de todas vocês.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO – Associação brasileira de transplante de órgãos
BO - Bronquiolite obliterante
BODE - *Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*
cmH₂O – centímetro de água
CVF - Capacidade vital forçada
DLCO - Difusão do monóxido de carbono
DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica
FC - Fibrose cística
FPI - Fibrose pulmonar idiopática
FiO₂ – fração de oxigênio no ar inspirado
g/dL - Grama por decilitro
HIV - *Human immunodeficiency vírus*
HLA – *Human leukocyte antigen*
HPP - Hipertensão pulmonar primária
HR - *Hazard ratio*
IC – Intervalo de confiança
IMC - Índice de massa corporal
ISHLT- *International society of heart and lung transplantation*
Kg/m² - Quilograma por metro quadrado
mmHg – Milímetro de mercúrio
OMS - Organização mundial da saúde
OPAS - Organização pan-americana da saúde
PaO₂ - Pressão arterial de oxigênio
PCO₂ – pressão de gás carbônico
PEEP - *Positive end-expiratory pressure*
PEPI - *Programs for Epidemiologists*
SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*
Tx – Transplante
UFRGS- Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UTI – Unidade de terapia intensiva
VEF 1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios de indicação específicos para cada doença.....	21
Quadro 2 – Critérios que definem um doador ideal	21
Quadro 3 – Valor de referência albumina	27
Quadro 4 – Classificação índice de massa corporal (OMS/1997)	33
Quadro 5 – Classificação índice de massa corporal (OPAS/ 2002-2003)	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra	36
Tabela 2 – Fatores independentemente associados com o óbito	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sobrevida ao longo do seguimento 37

Figura 2 – Sobrevida conforme classificação do IMC..... 38

Figura 3 – Sobrevida conforme classificação da albumina..... 39

RESUMO

Objetivo: Analisar associações de variáveis nutricionais pré-transplante pulmonar com a sobrevida no pós-transplante.

Método: Trata-se de um estudo de coorte histórica, no período de 2000 a 2011, realizado na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Foram incluídos no estudo pacientes transplantados pulmonares que tinham, como patologia de base, fibrose pulmonar ou enfisema pulmonar. Foram excluídos crianças, adolescentes e pacientes que foram a óbito em até 30 dias após a realização do transplante, por ser considerado morte cirúrgica.

O procedimento de coleta de dados foi realizado através do prontuário do paciente. Os principais dados que foram analisados no estudo incluem peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e albumina. Utilizou-se o IMC e a albumina mais próximo do transplante, avaliados pelo nutricionista. Como parâmetros de albumina, o valor de referência utilizado foi de 3,5-5,0 g/dl. Para avaliação do estado nutricional através do cálculo do IMC, foi utilizada a classificação da Organização Mundial da Saúde 1997 (OMS) para pacientes adultos e a classificação da Organização Pan-americana da Saúde 2002-2003 (OPAS) para pacientes com idade \geq a 60 anos. Para fins de comparação entre adultos e idosos, os pacientes foram agrupados em quatro classificações de IMC: Desnutridos, Eutróficos, Sobrepeso e Obesidade. No entanto, devido à baixa prevalência de obesidade na amostra (n=3; 2,4%), optou-se por agrupar os pacientes com sobrepeso e obesidade (grupo com excesso de peso) para fins de comparação com a sobrevida.

Resultados: Foram revisados 254 pacientes, desses, 43,7% foram excluídos por não terem o diagnóstico de Enfisema Pulmonar ou Fibrose Pulmonar. Do restante (n=143), foram excluídos 20 por mortalidade cirúrgica (14%). Participaram do estudo 123 pacientes. A média de idade foi de 57 anos (\pm 9,5). Do total amostrado, 44,7% eram idosos. A predominância foi do sexo masculino (61,8%) e transplante unilateral (94,3%). O IMC médio foi de 24,2 (\pm 3,6), a classificação mais prevalente foi a de eutrofia n=61 (49,6%), seguida do sobrepeso n=34 (27,6%), após desnutrição n= 25 (20,3%) e apenas 3 (2,4%) obesos. A albumina média foi de 4,0 g/dL (\pm 0,4), sendo que apenas 10 (8,3%) apresentavam níveis abaixo do recomendado. A mediana de sobrevida global foi de 4,5 anos (IC 95%: 3,69 – 5,29). A probabilidade de sobrevida em 3 meses, 1 ano, 3 anos e 5 anos foram de 95,9%, 81,9%, 59,5% e 44,1%, respectivamente. A mediana de sobrevida dos eutróficos foi de 8 anos (IC 95%: 5,00 - 11,0). No entanto, a mediana de sobrevida dos desnutridos foi de 1,66 anos (IC 95%: 1,55 – 2,70), e dos com excesso de peso foi de 2,13 anos (IC 95%: 1,55 – 2,70), demonstrando que os eutróficos têm maior probabilidade de sobrevida do que os demais grupos (p<0,001). Não houve diferença significativa na curva de sobrevida dos desnutridos e com excesso de peso (p=0,365). A probabilidade de sobrevida em 5 anos dos eutróficos é de 68,6%, dos desnutridos é de 9,3% e dos com excesso de peso é de 25,3%. Dos 61 pacientes eutróficos, 16 (26,2%) foram a óbito durante o seguimento. Em relação aos desnutridos e os com excesso de peso, as proporções de óbito foram de, respectivamente, 72% e 54,1%. A mediana de sobrevida dos pacientes com albumina abaixo de 3,5 g/dL foi de 1,1 anos (IC 95%: 0,00 – 3,60) e mediana de sobrevida dos pacientes com albumina de no mínimo 3,5 g/ dL foi de 4,61 anos (IC 95%: 3,45 – 5,77), com diferença significativa entre os

grupos ($p=0,014$). A probabilidade de sobrevida em 5 anos nos pacientes com albumina abaixo de 3,5 g/dL foi de 0% e nos com albumina de no mínimo 3,5 g/dl foi de 46,6%. Dos pacientes com níveis de albumina abaixo de 3,5 g/dL, 70% morreram durante o seguimento e dos pacientes com níveis adequados de albumina, 41,8% foram a óbito no período de acompanhamento. Quando controlados os fatores confundidores, a única variável que permanece associada, independentemente com o óbito, foi o estado nutricional avaliado pelo IMC ($p<0,001$). Pacientes desnutridos têm um risco 5,53 vezes maior de óbito quando comparados com pacientes eutróficos (HR=5,53; IC 95%: 2,41 – 12,7). E ainda, pacientes com excesso de peso têm 4,21 vezes maior de risco de óbito do que os eutróficos (HR=4,21; IC95%: 1,98 – 8,98), mesmo quando ajustado para idade, albumina.

Conclusão: Pacientes eutróficos apresentaram maior sobrevida que os demais grupos, sendo o IMC preditor independente de sobrevida.

Palavras Chaves: Transplante de pulmão; Índice de massa corporal; Albumina Sérica; Sobrevivência.

ABSTRACT

Objective: To analyze associations of nutritional variables before lung transplantation with survival time after transplantation.

Method: This was a historical cohort study, in the period from 2000 to 2011, held at the Santa Casa Hospital in Porto Alegre, Brazil. The study included patients who had lung transplant due to pulmonary fibrosis or emphysema. It was excluded children, adolescents and patients who died within 30 days after the transplant; those were considered as death due to surgery. Data collection procedure was performed through patient's medical record. The main data that were analyzed in the study include weight, height, body mass index (BMI) and albumin. BMI and albumin used were data collected the closest to transplant date, measured by a nutritionist. Reference value for Albumin was set to 3.5-5.0 g/dl. To assess the BMI nutritional status, it was used the classification of the World Health Organization in 1997 (WHO) for adult patients and the classification of the Pan American Health Organization from 2002 to 2003 (PAHO) for patients aged ≥ 60 years.

For comparison between adults and elderly patients, they were grouped into four classifications of BMI: Malnourished, Eutrophic, Overweight and Obesity. However, due to the low prevalence of obesity in the sample ($n = 3$, 2.4%), it was decided to group the patients with overweight and obesity (weight excess group) for survival time comparison.

Results: We reviewed 254 patients, 43.7% of these were excluded of the study because they were not diagnosed with Pulmonary Emphysema nor Pulmonary Fibrosis. From the remainder ($n = 143$), 20 were excluded due to surgical mortality (14%). The study included 123 patients. The average age was 57 years (± 9.5). From the total sample, 44.7% were elderly, 61.8% were male patients and 94.3% had unilateral transplantation. The average BMI was 24.2 (± 3.6), the most prevalent classification was eutrophic $n = 61$ (49.6%), followed by overweight $n = 34$ (27.6%), malnutrition $n = 25$ (20.3%) and only 3 (2.4%) obese. The average albumin was 4.0 g / dL (± 0.4), and only 10 (8.3%) had levels below recommended. The median overall survival time was 4.5 years (95% CI: 3.69 to 5.29). The probability of survival after 3 months, 1 year, 3 years and 5 years were 95.9%, 81.9%, 59.5% and 44.1%, respectively. The median survival time of the eutrophic was of 8 years (95% CI: 5.00 to 11.0). However, the median survival time of the malnourished was 1.66 years (95% CI: 1.55 to 2.70) and of the weight excess was 2.13 years (95% CI: 1.55 to 2.70), demonstrating that the eutrophic have higher chances of survival than the other groups ($p < 0.001$). There was no significant difference in the survival curve of the malnourished and the weight excess ($p = 0.365$). The probability of survival in 5 years of eutrophics is of 68.6%, of malnourished is 9.3% and weight excess is 25.3%. Of 61 eutrophic patients, 16 (26.2%) died during the study period. The proportion of death of the malnourished and weight excess were respectively of 72% and 54.1%. The median survival time of patients with albumin below 3.5 g / dL was 1.1 years (95% CI: 0.00 to 3.60) but for patients with albumin of at least 3.5 g / dL, the median survival time was of 4.61 years (95% CI: 3.45 to 5.77) with a significant difference between groups ($p = 0.014$). The probability of survival in 5 years on patients with albumin below 3.5 g / dL was 0% and for patients with albumin of at least 3.5 g / dl was of 46.6%. During

the study period, 70% of the patients with albumin levels below 3.5 g/dL died and from the patients with adequate levels of albumin, 41.8% died. When controlling confounders, the only variable that remained independently associated with death was the nutritional state assessed by BMI ($p < 0.001$). Malnourished patients have 5.53 times greater risk of death compared to eutrophic patients (HR = 5.53; CI 95%; 2.41 to 12.7).

And patients who are weight excess have 4.21 times greater risk of death than eutrophics (HR = 4.21, 95% CI 1.98 to 8.98), even when adjusted for age and albumin.

Conclusion: Eutrophic Patients had higher survival time than the other groups, being the BMI an independent predictor of survival time.

Key Words: Lung transplantation; Body mass index; Serum Albumin; Survival.

Sumário

Lista de Abreviaturas	VIII
Lista de quadros e tabelas.....	IX
Lista de figuras	X
Resumo	XI
Abstract.....	XIII
1 Introdução.....	16
2 Justificativa	28
3 Objetivos.....	30
3.1 Objetivo geral	30
3.2 Objetivos específicos	30
4 Método.....	31
4.1 Delineamento da pesquisa.....	31
4.2 Cálculo amostral	31
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	31
4.4 Coleta de dados	32
4.5 Análise Estatística.....	34
4.6 Aspectos Éticos.....	34
5 Resultados.....	35
6 Discussão	41
7 Conclusão.....	46
8 Considerações Finais	47
9 Referências Bibliográficas	49

1 INTRODUÇÃO

O primeiro transplante pulmonar em humanos foi realizado em 1963 pela equipe da Universidade de Mississippi. O grupo fez o transplante em um paciente enfisematoso com neoplasia endobrônquica causando pneumonia pós-obstrutiva. Apesar do óbito no décimo nono dia pós-operatório por complicações renais, a experiência inicial mostrou que o procedimento era tecnicamente viável. Com a entrada na era da ciclosporina, um antilinfocitários potente, demonstrou real atenuação da rejeição do enxerto e com pouca toxicidade (1). Após uma série de insucessos decorrentes de disfunção primária do enxerto, complicações infecciosas, imunológicas e da anastomose brônquica, o grupo de Toronto, realizou o primeiro transplante pulmonar bem sucedido em 1983 (2-4).

Na América Latina o primeiro transplante foi realizado em 1989, na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. O paciente, portador de fibrose pulmonar, teve uma sobrevida de 11 anos, falecendo em decorrência de bronquiolite obliterante complicada por uma tuberculose pulmonar (5-7).

Nos últimos vinte anos o transplante pulmonar tem emergido como opção terapêutica viável e segura para uma variada gama de doenças pulmonares em fase avançada. Avanços cirúrgicos combinados a novas medicações imunossupressoras têm garantido melhores resultados na morbimortalidade. Isto reflete, em parte, melhor entendimento da fisiologia e dos principais problemas que poderão surgir no pós-operatório. Esforços em pesquisar os fatores que determinam a má evolução, e de que maneira pode-

se intervir para aumentar a sobrevida dos pacientes e minimizar complicações ainda são necessários (5-7).

Há consenso de que o sucesso do transplante pulmonar depende criticamente da rigidez dos critérios de seleção dos candidatos. Nos últimos anos, com o avanço da experiência, novos elementos passaram a ser utilizados na seleção do melhor procedimento para cada enfermidade (8).

Atualmente o transplante pulmonar é indicado para pacientes com doenças pulmonares em estágio final que demonstram declínio da função pulmonar, apesar da terapêutica ideal (9). Com isso, o número de candidatos ao transplante cresceu muito nos últimos 10 anos. No entanto, o número de doadores de órgãos disponíveis continua sendo muito menor do que o número de pacientes em estágio final da doença pulmonar que possam vir a se beneficiar com o procedimento. No estado de São Paulo, apenas 4,9% dos pulmões doados são utilizados, o que contribui para a elevada taxa de mortalidade de pacientes em lista (10).

Entre os anos de 2002 a 2012 foram realizados no Brasil um total 513 transplantes pulmonares, sendo que no primeiro semestre de 2012 aumentou 22% o número de transplantes pulmonares comparando com 2011. No primeiro semestre de 2012 no Rio Grande do Sul foram realizados 30 transplantes; destes 29 de doadores cadáver e um de doador vivo, de acordo com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO 2012.

As indicações mais comuns para a realização do transplante de pulmão podem ser agrupadas em quatro categorias: as pneumopatias obstrutivas que incluem DPOC, enfisema por deficiência de alfa-1-antitripsina e bronquiolite obliterante (BO); as pneumopatias restritivas que englobam fibrose pulmonar

(FPI), sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose e silicose; as pneumopatias supurativas, como a fibrose cística (FC) e bronquiectasias; e por fim, a última categoria é as pneumopatias vasculares, as quais incluem hipertensão da artéria pulmonar primária (HPP) ou secundária (7, 11, 12).

Existem atualmente cinco modalidades de transplante pulmonar: unilateral, bilateral em bloco, bilateral sequencial, cardiopulmonar e lobar (intervivos). A escolha do tipo de transplante a ser realizado depende de fatores ligados ao receptor, como a doença de base e a idade, além de fatores como a disponibilidade de órgãos (7, 11).

O transplante unilateral está indicado para patologias restritivas, traz a possibilidade de dois receptores serem beneficiados por um só doador, o que é muito vantajoso em situações em que há uma baixa disponibilidade de órgãos e uma longa fila de espera (12, 13). O transplante bilateral em bloco praticamente foi abandonado devido à alta incidência de complicações da anastomose traqueal associadas a uma maior mortalidade. O transplante pulmonar bilateral sequencial é a modalidade bastante praticada, estando indicada em todas as pneumopatias terminais, sendo realizado em doenças supurativas (14). O candidato considerado ideal para receber um transplante pulmonar é o paciente portador de pneumopatia terminal, com grave limitação funcional, com expectativa de vida menor do que 18 meses, sem outras alternativas terapêuticas, sem comorbidades, com adequada condição psicossocial e familiar e boa motivação para viver (2, 15).

São consideradas contraindicações absolutas para realizar o transplante pulmonar: instabilidade clínica grave, infecção extrapulmonar ativa, disfunção

de órgãos–alvo, neoplasia tratada há menos de 2 anos (exceção dos carcinomas escamosos e basocelular de pele), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite C com dano hepático comprovado anatomopatologicamente, coronariopatia intratável (em casos muito bem selecionados pode ser considerado transplante coração-pulmão), tabagismo ativo, ausência de adequada estrutura social e familiar de apoio (2).

As contra indicações relativas são provenientes da experiência, a qual demonstra que condições clínicas adversas podem tanto se agravar devido ao tratamento medicamentoso indispensável no pós-operatório, quanto podem aumentar a morbidade relativa ao transplante. Nesses casos, a relação risco/benefício precisa ser individualmente considerada (16).

São consideradas contra indicações relativas idade limite de 65 anos para o transplante unilateral e de 60 anos para o bilateral (16). De forma geral, a idade de indicação deve se basear no tipo de transplante, havendo uma tendência a se indicar a cirurgia em uma faixa etária abaixo de 65 anos, com exceção de alguns casos selecionados e da experiência do centro de transplante: < 55 anos para transplante coração-pulmão; < 60 anos para transplante pulmonar bilateral; < 65 anos para transplante pulmonar unilateral (2).

O uso de corticóides em altas doses aumenta o risco de complicações de anastomose brônquica, assim como a permanência prolongada em ventilação mecânica aumenta o risco de infecção e óbito após o transplante, devido à colonização por germes resistentes, e ainda, caquexia ou obesidade estão relacionadas à maior mortalidade pós-transplante (2, 16).

Além disso, dependência de álcool e drogas, osteoporose, coronariopatia, cirurgia torácica prévia e alo sensibilização, isto é, a presença de anticorpos anti-HLA, que pode ser induzida por transfusões sanguíneas ou gestações prévias, também são consideradas contra indicações relativas (2).

E por fim, indivíduos psicologicamente perturbados, com distúrbios psiquiátricos, com baixo nível cultural e sem uma adequada estrutura social e familiar de apoio não devem ser considerados para o transplante, uma vez que serão incapazes de aderir às exigências e rigores pós-operatórios (2).

De acordo com o registro da Internacional Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), as principais indicações de transplante pulmonar são a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a fibrose pulmonar intersticial, contribuindo com 35,8 e 20,8%, respectivamente, dos transplantes realizados em nível mundial entre 1995 e 2008 (12).

Na fibrose pulmonar, ainda que a expectativa de vida se conte em anos, a partir do diagnóstico (média de 6,5 anos), existem casos em que a evolução é mais rápida, apesar do tratamento clínico adequado. Como o ritmo de evolução é imprevisível em cada paciente, a recomendação atual é a de que todo o paciente com diagnóstico de fibrose estabelecido passe a ser visto por um grupo de transplante pulmonar (13).

A necessidade crescente de oxigênio e a perda gradual de peso são elementos importantes a apontar a gravidade da situação e a apressar a indicação do transplante (13).

Quadro 1- Os critérios de indicação específicos para cada doença

<p>Doença pulmonar Obstrutiva Crônica</p> <p>Pacientes com Índice BODE 7 a 10 e pelo menos um dos seguintes itens:</p> <ol style="list-style-type: none">1. História de hospitalização por exacerbação associada com hipercapnia ($PCO_2 > 50$ mmHg)2. Hipertensão Pulmonar ou <i>cor pulmonale</i> a despeito de oxigenoterapia3. $VEF_1 < 20\%$ e $DLCO < 20\%$ ou enfisema de distribuição homogênea
<p>Fibrose Interciliar pulmonar</p> <p>Evidência histológica ou radiológica de pneumonite intersticial usual e um dos itens:</p> <ol style="list-style-type: none">1. $DLCO < 39\%$ do previsto2. Uma queda $\geq 10\%$ na CVF durante em seguimento de 6 meses3. Dessaturação $\leq 88\%$ durante o teste de caminhada de seis minutos4. Faveolamento na tomografia de alta resolução

Os pacientes transplantados de pulmão são mais vulneráveis a infecções oportunistas e nosocomiais em decorrência da imunossupressão crônica, da possibilidade de desnutrição, do uso frequente de cateteres venosos e das longas permanências em ambiente hospitalar. As infecções bacterianas são as mais freqüentes nos primeiros dias após o transplante pulmonar (17).

O transplante de pulmão é capaz de modificar a história natural dos pacientes em fase terminal. Porém, isso só é possível se forem respeitados os critérios de seleção do receptor e do doador (quadro 2) e o seguimento adequado do protocolo pré, peri e pós-operatório (11).

Quadro 2 - Critérios que definem um doador ideal

- Idade < 55 anos
- $PaO_2 > 300$ mmHg (FiO_2 de 100%; PEEP de 5 cmH₂O)
- Tabagismo < 20 anos-maço
- Radiografia de tórax normal
- Broncoscopia sem secreção purulenta
- Ausência de trauma torácico ou cirurgia torácica prévia

O acompanhamento individualizado, envolvendo uma equipe multidisciplinar, é de primordial importância para que o paciente tenha, efetivamente, melhora no prognóstico e na qualidade de vida (18). Além disso, se faz necessário salientar que os potenciais candidatos a realização do transplante precisam ser bem informados quando as orientações da equipe, mas também devem demonstrar um comportamento de saúde adequado e a real intenção de aderir às orientações dos profissionais de saúde (2). A implantação de um programa de transplante pulmonar depende criticamente de uma infraestrutura que garanta um atendimento multidisciplinar, que inicialmente se focaliza numa adequada seleção dos candidatos a receptores e na reabilitação destes candidatos durante o tempo de espera (19). Esses pacientes que apesar de acompanhamento clínico, apresentam dispnéia, redução da tolerância ao exercício e até restrição das atividades de vida diária que, por conseguinte, causam impactos negativos na qualidade de vida devem ser incluídos num programa de reabilitação pulmonar (18).

A reabilitação pulmonar é uma estratégia de tratamento destinada à pacientes com pneumopatias crônica que, apesar do tratamento clínico otimizado, permanecem sintomáticos e com diminuição de sua função física e social (20). Estes programas são normalmente constituídos por uma equipe de profissionais de especialidades diversas trabalhando de maneira interdisciplinar com os mesmos pacientes (21, 22).

A fase pré-transplante consiste em um período de instabilidades, de espera por um doador na lista do transplante. Muitas vezes, essa espera pode durar meses. A partir do momento em que o paciente é aceito para o transplante pela equipe multidisciplinar, inicia-se o processo de reabilitação,

que deve ser realizado de preferência em um centro especializado. Esse paciente tende a apresentar deterioração rápida de sua condição clínica, tanto do aspecto pulmonar bem como da capacidade funcional (23).

Os potenciais candidatos ao transplante pulmonar, frequentemente apresentam má nutrição. Assim, o nutricionista tem um papel importante no pré-operatório, no suporte nutricional ao paciente, visando melhor cicatrização e redução da chance de infecções viróticas, sepse e translocação bacteriana; e no pós-operatório tardio, para prevenção de complicações da terapia medicamentosa como infecções, obesidade, dislipidemias, diabetes e hipertensão arterial por meio da dieta. A presença de uma equipe multidisciplinar especializada permite que o paciente receba uma assistência integral e que o procedimento seja cada vez mais bem-sucedido, promovendo uma melhora na qualidade de vida e maior sobrevida para o receptor (19, 22).

Os principais objetivos da dietoterapia no pré-operatório são atender as necessidades energéticas e de nutrientes, preservar a massa corpórea, manter o equilíbrio hídrico sem exceder as capacidades do sistema respiratório de eliminar o dióxido de carbono, e manter ou atingir o estado nutricional adequado (24).

No acompanhamento dos pacientes transplantados em longo prazo a rotina de exercícios físicos e a reabilitação nutricional, muitas vezes iniciada antes do transplante, devem ser mantidas e intensificadas, com permanente esforço no sentido do retorno a uma vida o mais próxima do normal possível (13).

Camargo 2002 considera que a desnutrição esta bastante presente no momento da inclusão em lista de espera. Somada as infecções crônicas e ao

consumo energético decorrente do esforço respiratório aumentado, a nutrição é um aspecto muito importante na preparação do candidato para o transplante. O acompanhamento com nutricionista experiente nesse tema, a prescrição de dietas hiperproteicas e hipercalóricas bem orientadas por esse profissional, muitas vezes combate este problema grave, que pode ser motivo de fracasso, no caso de se insistir com o projeto de transplantar um paciente severamente desnutrido. Ferreira 2000 complementa afirmando que uma das características importantes das doenças pulmonares é a sua associação com o estado nutricional, que podem incluir desnutrição energética e proteica preexistente ou desenvolvida no progresso da doença (19, 25).

A desnutrição pode afetar a quantidade e a capacidade de contração das fibras musculares e, portanto o processo respiratório por alteração da estrutura e da função dos músculos respiratórios. Além disso, a desnutrição pode colaborar com a diminuição da manobra ventilatória e das respostas imunológicas (25, 26).

Contrariamente à depleção, o excesso de peso também pode estar presente em pacientes pulmonares, e isso pode limitar a capacidade ao exercício. O excesso de peso e a obesidade prejudicam a função e a estrutura respiratória, ocasionando deterioração fisiológica e patofisiológica. O aumento do trabalho respiratório na obesidade ocorre em virtude do estreitamento da caixa torácica resultante do acúmulo de tecido adiposo dentro e ao redor das costelas, do abdome e do diafragma. O suprimento de oxigênio para os músculos respiratórios e periféricos pode ser insuficiente, resultando em hipoxemia, o que pode contribuir para anormalidades patogênicas nos músculos periféricos (25, 26).

Segundo Kotloff (2004) a maioria das doenças pulmonares aumenta a necessidade energética dos indivíduos, dentre elas esta o enfisema pulmonar. Por outro lado, outras patologias como fibrose pulmonar, estão relacionadas a estados de menor gasto energético (27).

Devido às complicações inerentes tanto da alimentação excessiva como insuficiente, a estimativa exata do requerimento energético é importante nos pacientes com doença pulmonar. O excesso energético pode causar retenção hídrica, intolerância à glicose, esteatose hepática, diarreia, aumento da produção de gás carbônico e do requerimento energético basal em razão do aumento da termogênese induzida pelos alimentos (25, 26, 28).

Já a subestimativa das necessidades energéticas pode levar a uma ingestão insuficiente de energia e a um balanço nitrogenado negativo com proteólise muscular, podendo acarretar necessidade de assistência ventilatória mecânica (25, 26, 28). Além disso, a perda de peso também pode acontecer quando o gasto energético excede ao consumo, ocasionando balanço energético negativo, exercendo a alimentação um papel muito importante nesse equilíbrio. Alguns fatores também podem contribuir para um inadequado consumo alimentar e causar perda de peso, como a tosse, a secreção, a fadiga, a inapetência, a flatulência, a saciedade precoce. A hipóxia durante o período da refeição resulta no aumento da dispneia, limitando também o consumo alimentar. A partir do exposto, observa-se que a perda de peso não depende de um único mecanismo, sendo sua etiologia multifatorial (25, 26).

A alta morbimortalidade pós-operatória em pacientes desnutridos e em obesos está bem documentada. No entanto, os pacientes que não estão em bom estado nutricional nem sempre são excluídos da lista de espera, e sim

orientados e reduzir ou recuperar o peso durante o período de avaliação pré-operatório (24).

O IMC tem sido amplamente aceito para avaliação do estado nutricional de pacientes. Existe uma relação entre o IMC com a morbidade e mortalidade na população em geral. Valores de IMC entre 20 kg/m² à 25 kg/m² representam uma faixa associada com boa saúde na maioria das pessoas. Valores de IMC menor que 20 kg/m² e maior que 27 kg/m² têm sido associados com problemas de saúde (29).

Alguns autores defendem que dentro das indicações gerais do transplante, o IMC aceitável encontra-se entre 17 kg/m² e 27 kg/m² (29). Um peso pré-operatório entre 80 e 120% do ideal é pré-requisito para a seleção dos candidatos a transplante pulmonar, em especial os que tem Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Enfisema Pulmonar e Fibrose Pulmonar (30).

Em relação ao IMC, estudos o utilizaram como ferramenta de avaliação do estado nutricional de receptores porque comumente é aceito como marcador de desnutrição (29). Alguns autores consideram, conforme definido na literatura, IMC ideal para realizar o transplante pulmonar entre 20 e 25 kg/m² e esse valor também foi utilizado como categoria referência em outros estudos (30). Madill (2001) demonstrou que um IMC entre 17 kg/m² e 27 kg/m², foi associado com uma menor mortalidade de até 90 dias após o transplante pulmonar (29).

Outra ferramenta nutricional importante são os marcadores bioquímicos, tais como a albumina sérica, tem sido usada como preditor de desnutrição e

mortalidade entre os pacientes hospitalizados e aqueles com doença pulmonar em estágio final (29).

As dosagens das proteínas séricas têm sido recomendadas (tabela 3), como um instrumento útil a ser utilizado na avaliação nutricional de pacientes com enfisema pulmonar, conjuntamente com outros métodos contribuindo, inclusive, para monitorar o tratamento nutricional. As proteínas de transporte são sintetizadas pelo fígado e conhecidas como demarcadoras do estado proteico viscerais. Dentre elas podemos citar a albumina (25).

A diminuição da concentração sérica das proteínas de prevalente síntese hepática pode ser um bom índice marcador de desnutrição proteico-energética. A queda na concentração dessas proteínas indicaria diminuição da biossíntese hepática em virtude do limitado suprimento de substrato energético e proteico, comumente associado à desnutrição (25).

Para Honda (2006) a albumina sérica é um marcador bioquímico geralmente utilizado como preditor de desnutrição e mortalidade em pacientes com doença terminal (31). Baixos níveis de albumina têm sido associados com aumento em complicações pós-transplante e aumento na mortalidade em pacientes severamente doentes (1).

Quadro 3 – Valor de Referência Albumina.

Proteína Sérica	Síntese	Valores de Referência	Função	Vida Média
Albumina	Hepatócito	3,5-5,0 g/dl	Manter a pressão coloidosmótica do plasma; carrear pequenas moléculas	18 – 20 dias

2 JUSTIFICATIVA

O transplante pulmonar é uma opção terapêutica final para uma série de doenças do pulmão em fase terminal. Apesar da melhoria global em resultados pós-transplante, durante as últimas duas décadas, a morbidade e a mortalidade associadas com o transplante de pulmão permanecem mais elevadas do que as de outros órgãos sólidos. Devido a isso, continua a existir a necessidade de identificar os fatores de risco associados com resultados insatisfatórios, particularmente aqueles que podem ser modificados, para reduzir potencialmente o risco associado ao transplante (32).

Desnutridos e obesos têm aumento de mortalidade e morbidade pós-operatória, porém quase não se tem dados em relação ao transplante. Poucos estudos investigaram o efeito do estado nutricional na mortalidade da população de pacientes transplantados pulmonares (29). Além disso, está bem documentado que pacientes cirúrgicos desnutridos e ou obesos têm um aumento da morbidade e da mortalidade no pós-operatório. No entanto, essas publicações foram feitas primeiramente com pacientes cirúrgicos gerais, e não com a população de transplantados (33).

Existe uma viabilidade limitada de doadores de pulmão, por isso a necessidade da escolha de candidatos com a melhor possibilidade de sobrevida pós-transplante (29). Desse modo, para otimizar a utilização do órgão, é essencial identificar aqueles candidatos com melhor prognóstico de maior sobrevida por meio de uma adequada intervenção nutricional e com um bom acompanhamento do nutricionista. É um fator pré-transplante modificável, que tem impacto no resultado do procedimento (34).

Candidatos a transplante de pulmão são pacientes de alto risco e comumente apresentam desnutrição. Estratégias para melhorar a condição nutricional desses candidatos devem ser desenvolvidas, portanto, é de essencial importância não negligenciá-la (35).

Existem estudos indicando fortes associações entre variáveis nutricionais e a mortalidade no pós-transplante. O presente estudo pretende auxiliar a refinar os critérios de seleção existentes, fortalecendo as recomendações e ajustando, com maior precisão, as variáveis nutricionais antes de realizar o transplante.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar associações de variáveis nutricionais pré-transplante pulmonar com a sobrevida no pós-transplante.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Verificar associação do IMC com a sobrevida após o transplante pulmonar;
- b) Verificar associação da albumina com a sobrevida após o transplante pulmonar;
- c) Verificar sobrevida global após o transplante de pulmão.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de um Estudo de Coorte Histórica.

4.2 CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa PEPI (*Programs for Epidemiologists*) versão 4.0 e baseado no estudo de Madill, 2001.

Para um nível de significância de 5%, um poder de 80%, uma razão entre amostras de 3:1 (devido as quatro classificações do IMC), uma taxa de mortalidade de 10% nos eutróficos e um odds ratio de no mínimo de 5, obteve-se um total mínimo de 120 pacientes.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

São considerados critérios de inclusão: pacientes transplantados de pulmão, no período de 2000 a 2011, de ambos o sexos, que tinham como patologia de base fibrose pulmonar ou enfisema pulmonar. Foram excluídos crianças e adolescentes e pacientes que foram a óbito em até 30 dias após a realização do transplante, por ser considerado morte cirúrgica.

4.4 COLETA DE DADOS

O procedimento de coleta de dados foi realizado através do prontuário do paciente, localizado no arquivo de transplante pulmonar (6º andar do Hospital Dom Vicente Scherer) da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Como parte do protocolo de avaliação para a inclusão na lista de espera do transplante pulmonar, todos os pacientes tinham processo de avaliação nutricional. Os dados que foram usados no estudo incluem altura em metros, peso em quilogramas e IMC, calculado a partir da seguinte fórmula: $\text{peso}/\text{altura}^2$. Utilizou-se o IMC mais próximo do transplante, avaliado pela nutricionista.

Portanto, a avaliação do estado nutricional foi realizada através do cálculo do IMC conforme a classificação da OMS/1997 (Quadro 4) para pacientes adultos abaixo de 60 anos de idade, e a classificação da OPAS/2002-2003 para pacientes com idade acima de 60 anos (Quadro 5) (12, 36). A escolha desse critério é porque os pontos de corte do IMC para idoso são superiores aos do adulto. Isso se deve à maior susceptibilidade a doenças que esse grupo apresenta, necessitando assim de maior reserva de tecidos, que o protege contra a desnutrição (25, 26, 28).

Para fins de comparação entre adultos e idosos, seriam os pacientes agrupados em quatro classificações de IMC: Desnutridos (incluindo Desnutrição Grau I, II, III para adultos e Desnutrição para idosos), Eutróficos, Sobrepeso e Obesidade (incluindo Obesidade Grau I, II, III para adultos e Obesidade para idosos). No entanto, devido à baixa prevalência de obesidade na amostra ($n=3$; 2,4%), optou-se por agrupar os pacientes com sobrepeso e

obesidade (grupo com excesso de peso) para fins de comparação com a sobrevida.

Além disso, para a avaliação do estado nutricional também foram analisados os valores de albumina sérica pré-transplante pulmonar. Em relação a esse exame bioquímico será seguido o mesmo critério do IMC, ou seja, os dados utilizados foram dos valores mais próximos da realização do transplante.

Como parâmetros de albumina, o valor de referência utilizado foi de 3,5 - 5,0 g/dl.

Além das variáveis nutricionais, foram coletados: diagnóstico, data do transplante, data do óbito, tipo de transplante, idade, sexo e tempo de permanência na UTI.

Quadro 4 - Classificação do Índice de massa corporal - OMS/ 1995 e 1997.

VALOR DO IMC	CLASSIFICAÇÃO
<16,0 kg/m ²	Magreza Severa ou grau III
16,0 – 16,9 kg/m ²	Magreza Moderada ou grau II
17,0 – 18,4 kg/m ²	Magreza Leve ou grau I
18,5 – 24,9 kg/m ²	Eutrofia
25,0 kg/m ²	Excesso de Peso
25,0 – 29,9 kg/m ²	Pré-obesidade
30,0 – 34,9 kg/m ²	Obesidade Leve ou grau I
35,0 – 39,9 kg/m ²	Obesidade Moderada ou grau II
≥ 40,0 kg/m ²	Obesidade Severa ou grau III

Quadro 5 – Classificação do IMC - OPAS/ 2002-2003

IMC (kg/m ²)	Estado Nutricional
<23	Desnutrição
23-27,9	Normal
28-29,9	Sobrepeso
≥ 30	Obesidade

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas através da média e desvio padrão (distribuição simétrica) ou mediana e amplitude interquartílica (distribuição assimétrica). As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas.

Para avaliar o tempo de sobrevida foram realizadas curvas de Kaplan-Meier. A comparação entre as curvas foi realizada através do teste de Log-Rank.

Para controlar as variáveis de confusão, o modelo de Regressão de Cox foi aplicado.

No controle de fatores de confusão para esse desfecho, a análise de Regressão de Poisson foi aplicada.

O critério para a entrada da variável nos modelos de regressão foi de que apresentasse um valor $p < 0,20$ na análise bivariada.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 18.0.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

O Projeto de Pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em março de 2009 (número do protocolo: 2020/08). Somente após a avaliação e aprovação do mesmo, que foi dado início à pesquisa.

5 RESULTADOS

Foram revisados 254 pacientes, destes 43,7% foram excluídos por não terem o diagnóstico de Enfisema Pulmonar ou Fibrose Pulmonar. Do restante (n=143), foram excluídos 20 por mortalidade cirúrgica (14%). Participaram do estudo 123 pacientes. A média de idade foi de 57 anos ($\pm 9,5$), com extremos de 30 a 73 anos. Do total amostrado, 44,7% eram idosos. A predominância foi do sexo masculino (61,8%) e transplante unilateral (94,3%). O IMC médio foi de 24,2 ($\pm 3,6$), com extremos de 16,4 kg/m² a 34,5 kg/m². A classificação mais prevalente foi a de eutrofia (49,6%), sendo que apenas 3 (2,4%) eram obesos. A albumina média foi de 4,0 g/dL ($\pm 0,4$), com extremos de 2,3 g/dL a 5,1 g/dL, sendo que apenas 10 (8,3%) apresentavam níveis abaixo do recomendado.

O tempo de UTI, em mediana, foi de 8 dias, com mínimo de 2 dias e máximo de 87 dias. O óbito ocorreu em 54 pacientes (43,9%).

As características da amostra no total e por diagnóstico estão apresentadas na tabela 1.

Observa-se que os pacientes de fibrose pulmonar são predominantemente homens e os de enfisema pulmonar tem a distribuição dos gêneros mais homogênea. Também pode ser observado que os pacientes de fibrose pulmonar apresentam maior prevalência de excesso de peso (40,6%) quando comparados com os de enfisema pulmonar (18,6%).

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Variáveis*	Amostra total (n=123)	Fibrose Pulmonar (n=64; 52%)	Enfisema Pulmonar (n=59; 48%)
Idade (anos)	57,0 ± 9,5	55,5 ± 11,0	58,6 ± 7,1
Idade ≥ 60 anos	55 (44,7)	26 (40,6)	29 (49,2)
Sexo			
Feminino	47 (38,2)	16 (25,0)	31 (52,5)
Masculino	76 (61,8)	48 (75,0)	28 (47,5)
Tipo de Transplante – n(%)			
Unilateral	116 (94,3)	64 (100)	52 (88,1)
Bilateral	7 (5,7)	0 (0,0)	7 (11,9)
IMC (kg/m ²)	24,2 ± 3,6	25,1 ± 3,6	23,3 ± 3,4
Classificação do IMC			
Baixo peso	25 (20,3)	9 (14,1)	16 (27,1)
Eutrofia	61 (49,6)	29 (45,3)	32 (54,2)
Sobrepeso	34 (27,6)	24 (37,5)	10 (16,9)
Obeso	3 (2,4)	2 (3,1)	1 (1,7)
Albumina (g/dL) : n=120	4,0 ± 0,4	3,9 ± 0,4	4,1 ± 0,4
< 3,5	10 (8,3)	8 (12,9)	2 (3,4)
≥ 3,5	110 (91,7)	54 (87,1)	56 (96,6)
Tempo de UTI (dias)	8 (6 – 13)	8 (6 – 14)	8 (6 – 12)
Situação – n(%)			
Vivo	69 (56,1)	39 (60,9)	30 (50,8)
Óbito	54 (43,9)	25 (39,1)	29 (49,2)

* contínuas descritas por média ± desvio padrão ou mediana (percentis 25 – 75) e categóricas descritas por n (%)

SOBREVIDA GLOBAL

A mediana do tempo de sobrevida foi de 4,5 anos (IC 95%: 3,69 – 5,29).
A probabilidade de sobrevida em 3 meses e 5 anos foram de 95,9% e 44,1%,
respectivamente, conforme demonstra a figura 1.

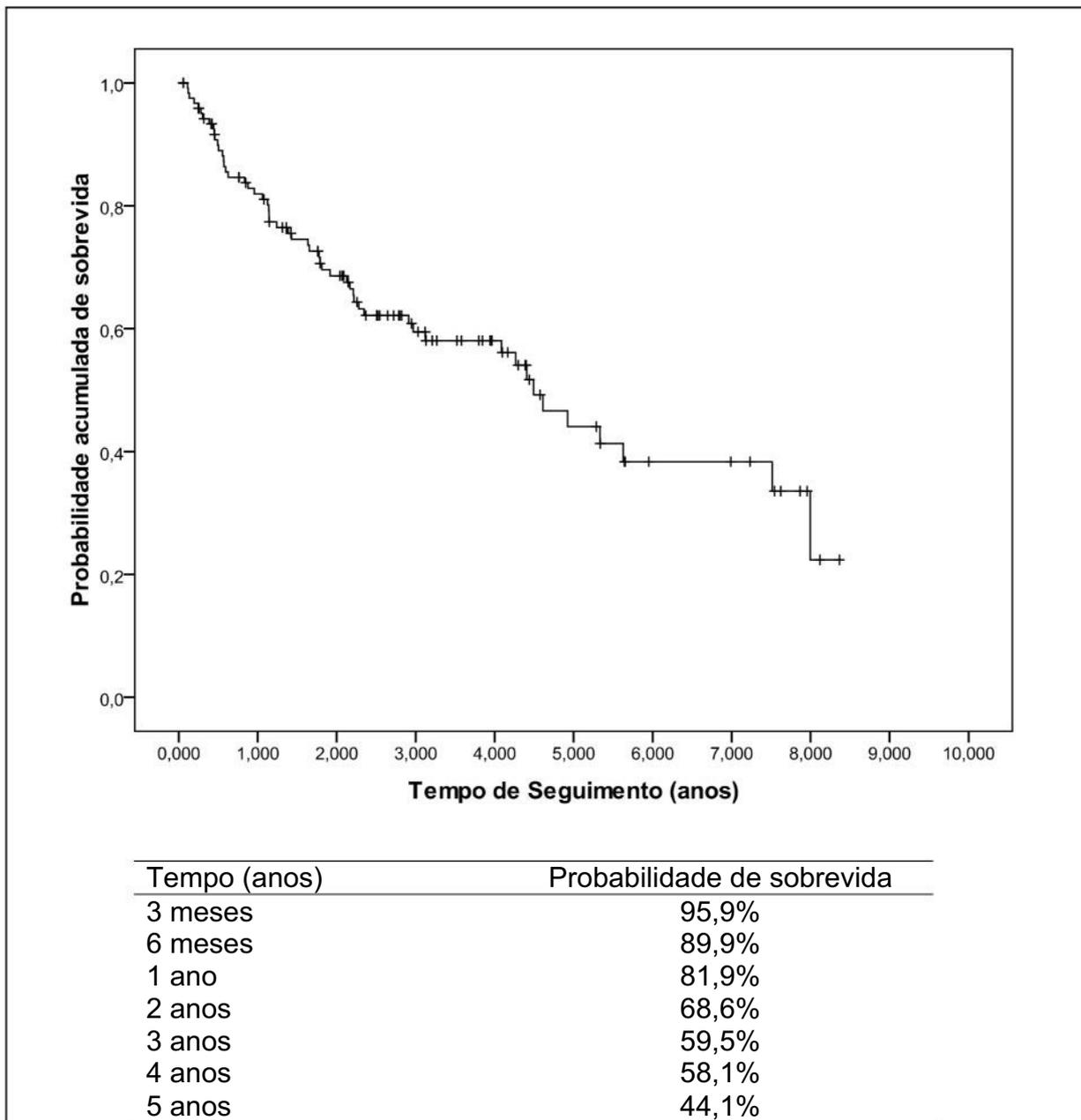


Figura 1 – Sobrevida ao longo do seguimento

SOBREVIDA X IMC

A mediana de sobrevida dos eutróficos foi de 8 anos (IC 95%: 5,00 - 11,0). No entanto, a mediana de sobrevida dos desnutridos foi de 1,66 anos (IC 95%: 1,55 – 2,70) e dos excesso de peso foi de 2,13 anos (IC 95%: 1,55 – 2,70), demonstrando que os eutróficos tem maior probabilidade de sobrevida do que os demais grupos ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa na curva de sobrevida dos desnutridos e com excesso de peso ($p = 0,365$).

A probabilidade de sobrevida em 5 anos dos eutróficos é de 68,6%, dos desnutridos é de 9,3% e dos com excesso de peso é de 25,3% (Figura 2).

Dos 61 eutróficos, 16 (26,2%) foram a óbito durante o seguimento. Em relação aos desnutridos e excesso de peso, as proporções de óbito foram de, respectivamente, 72% e 54,1%.

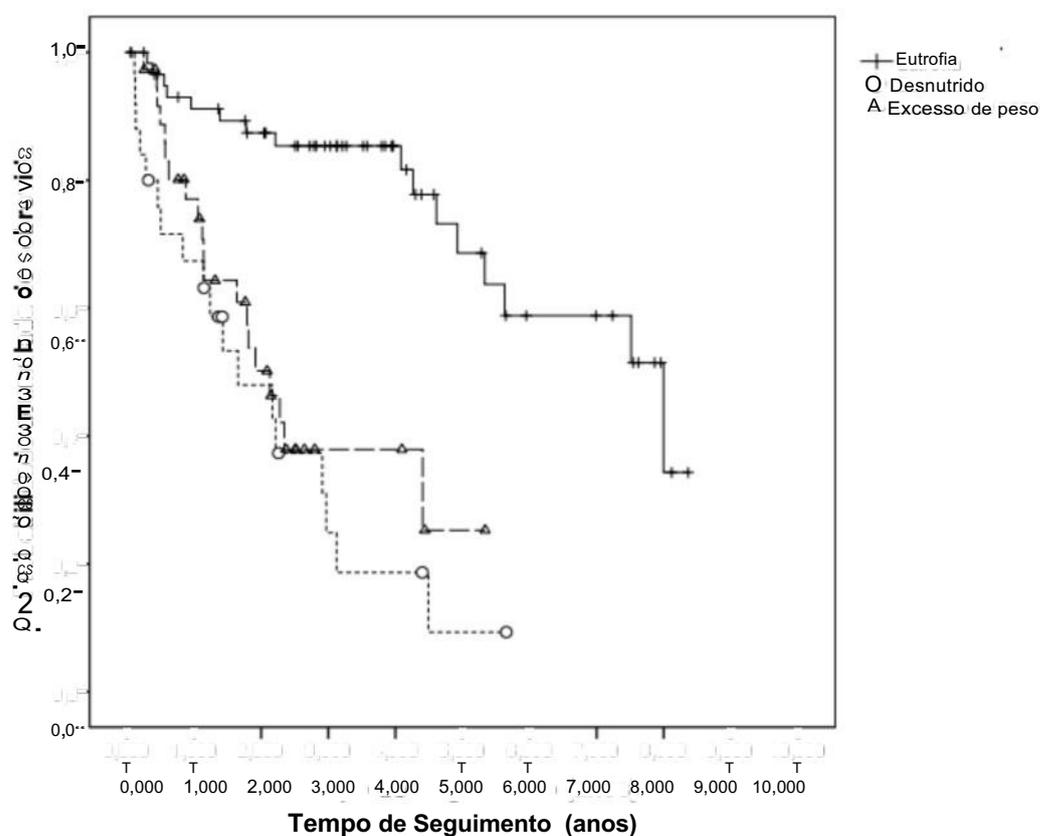


Figura 2 – Sobrevida conforme classificação do IMC

SOBREVIDA X ALBUMINA

A mediana de sobrevida dos pacientes com albumina abaixo de 3,5 g/dL foi de 1,1 anos (IC 95%: 0,00 – 3,60) e mediana de sobrevida dos pacientes com albumina de no mínimo 3,5 g/dL foi de 4,61 anos (IC 95%: 3,45 – 5,77), com diferença significativa entre os grupos ($p=0,014$). A probabilidade de sobrevida em 5 anos nos pacientes com albumina abaixo de 3,5 g/dL foi de 0% e nos com albumina de no mínimo 3,5 g/dL foi de 46,6%, conforme apresenta a figura 3.

Dos pacientes com níveis de albumina abaixo de 3,5 g/dL, 7 (70%) morreram durante o seguimento e dos pacientes com níveis adequados de albumina, 41,8% foram a óbito no período de acompanhamento.

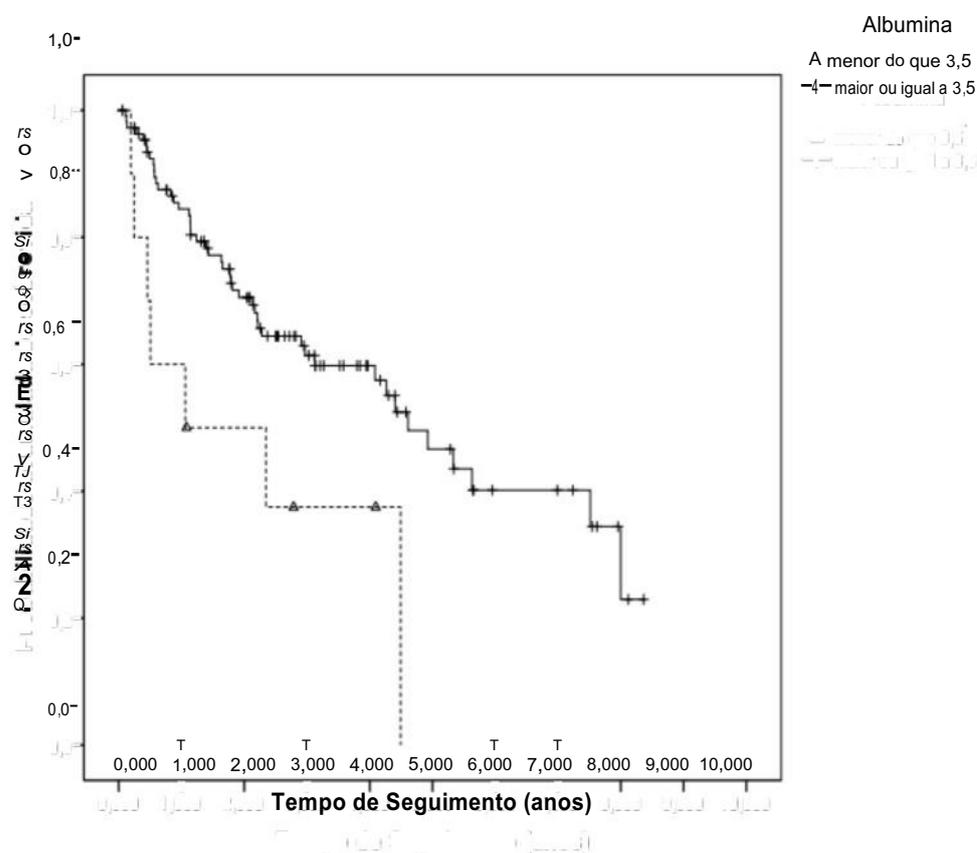


Figura 3 – Sobrevida conforme classificação da albumina

ANÁLISE MULTIVARIADA DA SOBREVIDA

Tabela 2 – Fatores independentemente associados com o óbito

Variáveis	HR (IC 95%)	p
Idade ≥ 60 anos	1,19 (0,62 – 2,30)	0,601
Classificação do IMC		
Desnutrido	5,53 (2,41 – 12,7)	<0,001
Eutrófico	1,0	
Excesso de peso	4,21 (1,98 – 8,98)	<0,001
Albumina < 3,5 g/dL	1,36 (0,59 – 3,14)	0,477

Legenda: HR=*Hazard Ratio*; IC 95%: Intervalo com 95% de confiança

Quando controlado os fatores confundidores, a única variável que permanece associada independentemente com o óbito foi o estado nutricional avaliado pelo IMC ($p < 0,001$). Pacientes desnutridos têm um risco 5,53 vezes maior de óbito quando comparados com pacientes eutróficos (HR=5,53; IC 95%: 2,41 – 12,7). E ainda pacientes com excesso de peso têm 4,21 vezes maior de risco de óbito do que os eutróficos (HR=4,21; IC95%: 1,98 – 8,98), mesmo quando ajustado para idade e albumina. (Quadro 3).

6 DISCUSSÃO

O presente estudo verificou que os pacientes transplantados de pulmão que apresentaram IMC classificado como desnutrição apresentaram menor sobrevida, assim como os pacientes com excesso de peso. A mediana de sobrevida dos indivíduos com albumina abaixo de 3,5 g/dl foi menor que a dos pacientes com níveis de albumina dentro da normalidade. Em relação à sobrevida global dos pacientes estudados na pesquisa, a mediana foi de 4,5 anos no período de 2000 a 2011.

Em um estudo com 112 transplantados de pulmão, o grupo de obesos (IMC maior de 27,5 kg/m²) teve risco aumentado de mortalidade (HR 3,55 p<0,24), quando comparado com os eutróficos, num seguimento de seis anos. Na presente pesquisa, com seguimento de 11 anos, os indivíduos que apresentaram excesso de peso também tiveram risco aumentado (HR 4,21 p<0,001). Isso demonstra que pacientes candidatos a transplante pulmonar devem ser bem avaliados, orientados e inseridos em um plano nutricional individualizado e regado, para atingir o peso mais próximo da normalidade, reduzindo os riscos para o transplante (37).

Outro estudo, que avaliou IMC como preditor de mortalidade 90 dias após o transplante pulmonar, com 229 pacientes, concluiu que o risco relativo de morte foi significativamente maior somente na categoria IMC acima de 27 kg/m². Em nosso estudo, verificamos que pacientes com o mesmo grupo de classificação do IMC, ou seja, excesso de peso, apresentaram probabilidade de sobrevida em 5 anos de 25,3%. Esses achados demonstram que, mesmo em seguimento de tempo maior, o IMC se mantém como uma importante ferramenta preditora de mortalidade (29).

A atualização das diretrizes da ISHLT de 2006 definiu, como contra indicação relativa, IMC superior a 30 kg/m^2 . Vindo de encontro a essa diretriz, este estudo apresentou uma baixa prevalência de obesidade pré-transplante ($n=3$; 2,4%). Essa proporção pode ser explicada por dois motivos: há uma grande prevalência de obesos com mortalidade cirúrgica em 30 dias (57,1%), e há esforços da equipe para que o paciente tenha o peso mais próximo da normalidade na preparação para o transplante (38).

Nessa coorte de pacientes, os desnutridos apresentaram uma sobrevida mediana de 1,66 anos, enquanto os eutróficos, 8 anos, demonstrando que esses têm maior probabilidade de sobrevida do que os desnutridos ($p<0,001$). Madill (2001) documentou que o grupo de pacientes que apresentava IMC menor que 17 kg/m^2 pré-transplante pulmonar apresentou uma tendência ao aumento de mortalidade ($p=0,085$). Um segundo grupo, com IMC entre 17 kg/m^2 e 20 kg/m^2 , não teve aumento de mortalidade ($p=0,455$) (28). No estudo de Gonzalez (2006), nenhuma diferença foi observada entre o grupo de $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$, (classificado nesse estudo de González como grupo de pacientes com desnutrição) e entre o grupo referência (IMC classificado como normalidade, de $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$) $p=0,46$.

No estudo de Allen (2010), pacientes com baixo peso não diferiram na sobrevida de 30 dias ou de 90 dias, mas tiveram menor sobrevida em 1 ano e tenderam para sobrevida de 2 anos inferior ($p=0,056$). A relação entre desnutrição e sobrevida após o transplante ainda tem critérios a serem definidos, apontando uma tendência na diminuição da sobrevida para esses pacientes (29, 37, 39).

Poucos estudos descrevem o momento da coleta das variáveis antropométricas no período pré-transplante. Chamogeorgakis 2013 e cols. estudaram o impacto do estado nutricional nos resultados do TX pulmonar. Examinaram os parâmetros imediatamente antes do TX pulmonar, e não no momento da listagem. Em nosso estudo, o IMC utilizado foi o mais próximo da data do transplante, pois, durante o tempo de espera em lista, pode haver uma variação ponderal importante, ocorrida pela doença de base ou ainda pela intervenção nutricional (29, 35, 37).

Entre as variáveis nutricionais pré-transplante que afetam a sobrevivência após o TX pulmonar, a hipoalbuminemia e a desnutrição demonstram ser marcadores selecionados do estado nutricional associados com pior sobrevida do receptor. Nessa coorte, dos pacientes com baixos níveis de albumina, 70 % morreram durante o seguimento, e dos pacientes com níveis adequados de albumina, 41,8% foram a óbito no período, com diferença significativa entre os grupos ($p=0,014$). Gonzales e cols. encontraram uma tendência na mesma associação, provavelmente os pacientes com hipoalbuminemia normalmente apresentam desnutrição energético-proteica, o que reflete numa maior suscetibilidade para infecções, principalmente em pacientes imunodeprimidos como os transplantados de pulmão (37, 39-41).

Hipoalbuminemia prevê incapacidade e mortalidade em pacientes com várias doenças e em idosos. A associação entre a concentração de albumina no soro, no momento de perfil para o transplante de pulmão e a taxa de mortalidade após o transplante do pulmão, é desconhecida. Neste estudo, em relação à albumina com a sobrevida, houve uma associação significativa na análise bivariada, mas não confirmada na multivariada. Dessa forma, não é

possível afirmar que a albumina seja um fator independente associado com a sobrevida. Uma possível explicação para esse fato é de que a amostra de pacientes com baixa albumina foi muito pequena (n=10), e isso demonstra que os critérios de preparação para o transplante estão adequados (41).

Ao longo da última década, com o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e da preservação dos pulmões, com o manejo mais adequado da injúria de reperfusão e da imunossupressão, ocorreu aumento da sobrevida em um e cinco anos, de 79% e 52% respectivamente. THABUT e cols. (2009), numa coorte de pacientes transplantados de pulmão unilateral, encontraram mediana de sobrevida de 76,1% em 1 ano, 58,6% em 3 anos e 43,9% em 5 anos. Em nosso estudo, os pacientes apresentaram sobrevida no primeiro ano de 81,9%, em 3 anos de 59,9% e em de 5 anos 44,1%, sendo que as patologias incluídas foram fibrose pulmonar ou enfisema pulmonar, mesmo assim aproximando-se muito dos resultados dos estudos acima (42).

O grupo do Hospital Universitário da Suíça realizou 87 transplantes de 1992 a 1999, nos quais as taxas de sobrevida foram de 76%, 63% e 60% no primeiro, terceiro e quinto ano respectivamente. Nos anos de 2000 ao final de 2011, apresentaram taxas de sobrevivência de 87%, 75% e 69%, atribuindo os melhores resultados devido à preservação do pulmão, às melhorias na gestão de cuidados intensivos, ao tratamento com imunossupressores, antibióticos e antifúngicos e ao acompanhamento clínico a longo prazo (43).

O programa de transplante pulmonar na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre existe há mais de 20 anos, e já foram realizados 389 transplantes de 1989 a 2011, sendo considerado referência no Brasil. A relação do estado nutricional com a sobrevida nesse grupo de pacientes ainda não havia sido

pesquisada. Assim sendo, evidenciou-se a importância do acompanhamento contínuo da nutrição nos pacientes em lista e após o procedimento, contribuindo fundamentalmente para auxiliar na melhora da sobrevida.

Dentre as limitações do nosso estudo, aspectos relacionados à infecção e à causa morte ainda são necessários para elucidar as relações com o estado nutricional dos pacientes transplantados de pulmão e a sobrevida.

7 CONCLUSÃO

Nesta coorte de pacientes o tempo de sobrevida global foi de 4,5 anos, ao longo do seguimento de 11 anos.

Com base nos dados do presente trabalho, pacientes eutróficos apresentaram maior sobrevida que os demais grupos.

Pacientes que apresentavam antes do transplante baixos níveis de albumina sérica tiveram menor sobrevida, com diferença significativa entre os grupos.

Quando controlado os fatores confundidores, a única variável que permanece associada independentemente com o óbito foi o estado nutricional avaliado pelo IMC. Pacientes desnutridos ou com excesso de peso quando comparados com os eutróficos, têm um risco maior de óbito, mesmo quando ajustado para idade e albumina.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem na literatura científica, principalmente na nacional, poucas publicações sobre variáveis nutricionais pré transplante pulmonar e a sobrevida após o transplante. Na prática clínica sempre buscamos adequar ao máximo o peso para o mais próximo possível de uma classificação de eutrofia do IMC, pois percebíamos que os pacientes com pesos acima ou abaixo da normalidade apresentavam piores resultados. Dessa forma, precisávamos tentar comprovar essa hipótese que visualizávamos na rotina hospitalar estudando a relação da nutrição nesse grupo de pacientes transplantados de pulmão. Assim, destacamos a importância e o ineditismo desse estudo como uma ferramenta auxiliar na seleção dos candidatos, permitindo uma visão inicial importante no ainda escasso universo da nutrição em transplante pulmonar.

A condição nutricional do paciente é uma ferramenta precisa e útil na definição de entrada em lista, bem como do momento mais adequado para a realização do transplante em especial no que tange a disponibilização de órgãos para candidatos mais bem selecionados e que vão ter um melhor proveito do procedimento.

São necessários mais estudos e investigações ainda mais completas que correlacionem estado nutricional e função pulmonar dos pacientes em lista de transplante pulmonar ou já transplantados, tentando, assim, elucidar de forma mais precisa essa relação, bem como, validar critérios nutricionais mais específicos para essa população. Acredita-se que a continuidade das pesquisas focando a nutrição e as repercussões nos pacientes transplantados

pulmonares poderá trazer perspectivas mais promissoras para os mesmos. Aprofundar-se nesse âmbito, nos aproxima da excelência ao estabelecer condutas clínicas cada vez mais completas e pertinentes.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwebel C, Pin I, Barnoud D, Devouassoux G, Brichon PY, Chaffanjon P, et al. Prevalence and consequences of nutritional depletion in lung transplant candidates. *The European respiratory journal*. 2000;16(6):1050-5.
2. 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. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25(7):745-55.
3. 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. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009;28(10):1031-49.
4. Hertz MI, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Edwards LB, Kirk R, et al. Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2009 Annual Reports. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009;28(10):989-92.
5. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report--1999. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1999;18(7):611-26.
6. Smith CM. Patient selection, evaluation, and preoperative management for lung transplant candidates. *Clinics in chest medicine*. 1997;18(2):183-97.
7. Trulock EP. Lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(3):789-818.
8. Mal H, Andreassian B, Pariente R. Single-lung transplantation in hyperinflated patients. *Chest*. 1990;97(3 Suppl):110S-1S.
9. Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *The European respiratory journal*. 2003;22(5):845-52.
10. Costa da Silva F, Jr., Afonso JE, Jr., Pego-Fernandes PM, Caramori ML, Jatene FB. Sao Paulo lung transplantation waiting list: patient characteristics and predictors of death. *Transplantation proceedings*. 2009;41(3):927-31.

11. Camargo JJ, Machuca TN, Schio SM, Camargo SM. Transplante de pulmão. *Pneumologia Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artmed; 2012. p. 975-85.
12. World Health Organization. WHO Obesity - Preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consultation on Obesity - Geneva. 1997:7- 16.
13. Camargo JJ. Lung transplant in children. *Jornal de pediatria*. 2002;78 Suppl 2:S113-22. Transplante pulmonar na infância.
14. Fishman JA, Doran MT, Volpicelli SA, Cosimi AB, Flood JG, Rubin RH. Dosing of intravenous ganciclovir for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2000;69(3):389-94.
15. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2007;26(8):782-95.
16. Ilhan I, Tezel G. A genetic algorithm-support vector machine method with parameter optimization for selecting the tag SNPs. *Journal of biomedical informatics*. 2013;46(2):328-40.
17. Kreider M, Kotloff RM. Selection of candidates for lung transplantation. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6(1):20-7.
18. Menezes AM, Jardim JR, Perez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in Sao Paulo, Brazil. *Cadernos de saude publica*. 2005;21(5):1565-73.
19. Camargo JJ. Transplante pulmonar. *Revista AMRIGS*. 2003;47 (1):7-13.
20. Hill NS. Pulmonary rehabilitation. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(1):66-74.
21. 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.
22. Florian J, Rubin A, Mattiello R, da Fontoura FF, Camargo Jde J, Teixeira PJ. Impact of pulmonary rehabilitation on quality of life and functional capacity in patients on waiting lists for lung transplantation. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2013;39(3):349-56.

23. 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. *Respiratory medicine*. 2005;99(11):1431-9.
24. Isosaki M CE, Oliveira A. . Manual de Dietoterapia e Avaliação Nutricional. Serviço de Nutrição e Dietética do Instituto do Coração - HCFMUSP - 2ª ed. 2009.
25. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2000;117(3):672-8.
26. Donahoe M, Rogers RM. Nutritional assessment and support in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*. 1990;11(3):487-504.
27. Kotloff RM, Ahya VN. Medical complications of lung transplantation. *The European respiratory journal*. 2004;23(2):334-42.
28. Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, Westerterp KR. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;53(2):421-4.
29. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, Allard J, Chan C, Hutcheon M, et al. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2001;20(3):288-96.
30. Waddell TK, Keshavjee S. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 1998;10(3):191-201.
31. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(1):139-48.
32. Shah P, Orens JB. Impact of nutritional state on lung transplant outcomes: The weight of the evidence. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2013;32(8):755-6.
33. Askanazi J, Hensle TW, Starker PM, Lockhart SH, LaSala PA, Olsson C, et al. Effect of immediate postoperative nutritional support on length of hospitalization. *Annals of surgery*. 1986;203(3):236-9.

34. Pietrantoni C, Minai OA, Yu NC, Maurer JR, Haug MT, 3rd, Mehta AC, et al. Respiratory failure and sepsis are the major causes of ICU admissions and mortality in survivors of lung transplants. *Chest*. 2003;123(2):504-9.
35. Chamogeorgakis T, Mason DP, Murthy SC, Thuita L, Raymond DP, Pettersson GB, et al. Impact of nutritional state on lung transplant outcomes. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2013;32(7):693-700.
36. Organização Pan- Americana - OPAS. XXXVI Reunión Del Comitê Asesor de Investigaciones em Salud – Encuesta Multicêntrica – Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) em América Latina e El Caribe. . 2002/2003.
37. Gonzalez-Castro A, Llorca J, Suberviola B, Diaz-Reganon G, Ordonez J, Minambres E. Influence of nutritional status in lung transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2006;38(8):2539-40.
38. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2003;22(11):1183-200.
39. Allen JG, Arnaoutakis GJ, Weiss ES, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. The impact of recipient body mass index on survival after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010;29(9):1026-33.
40. Lederer DJ, Wilt JS, D'Ovidio F, Bacchetta MD, Shah L, Ravichandran S, et al. Obesity and underweight are associated with an increased risk of death after lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(9):887-95.
41. Baldwin MR, Arcasoy SM, Shah A, Schulze PC, Sze J, Sonett JR, et al. Hypoalbuminemia and early mortality after lung transplantation: a cohort study. *Am J Transplant*. 2012;12(5):1256-67.
42. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Annals of internal medicine*. 2009;151(11):767-74.
43. Inci I, Schuurmans M, Boehler A, Weder W. Zurich University Hospital lung transplantation programme: update 2012. *Swiss medical weekly*. 2013;143:w13836.