

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

RENATA DINIZ MARQUES

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE
PULMONAR IDIOPÁTICA SUBMETIDOS A TRANSPLANTE PULMONAR**

Porto Alegre

2009

RENATA DINIZ MARQUES

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE
PULMONAR IDIOPÁTICA SUBMETIDOS A TRANSPLANTE PULMONAR**

Dissertação submetida à Universidade Federal do
Rio Grande do Sul para obtenção do título de
Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof Adalberto Sperb Rubin (UFRGS)

Porto Alegre

2009

Catalogação na Publicação

M357a Marques, Renata Diniz

Avaliação funcional pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática submetidos a transplante pulmonar / Renata Diniz Marques. – 2009.

58 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, 2009.

“Orientador: Prof. Adalberto Sperb Rubin”.

RENATA DINIZ MARQUES

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE
PULMONAR IDIOPÁTICA SUBMETIDOS À TRANSPLANTE PULMONAR**

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Carlos Henrique Boasquevisque

Prof. Dr. José da Silva Moreira

Prof. Dr. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso

“Descobri como é bom chegar quando se tem paciência e para se chegar onde quer que seja, não é preciso dominar a força, mas a razão.

É preciso, antes de tudo, querer”

Amyr Klink

AGRADECIMENTOS

À minha **Família** que sempre me apoiou em todos os passos acadêmicos e me estimulou a ser um profissional melhor. Embora distantes, sempre acompanharam meu crescimento com muito carinho e estiveram presentes quando necessário.

Ao meu marido, **Danilo Berton**, pelo seu apoio constante e principalmente por entender minha ausência, necessária para a finalização deste projeto.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Adalberto Sperb Rubin**, que tornou possível a realização deste trabalho e teve um papel fundamental na minha formação em função pulmonar. É um prazer poder dividir esta conquista ao seu lado.

Ao **Prof. Dr. José J Camargo** que foi o pioneiro na realização dos transplantes na América Latina. Seu imenso conhecimento médico e cultura geral fascinam a todos que o circundam. Expresso minha admiração pela sua vontade de vencer sempre com muito saber.

Ao **Prof. Dr. José Moreira** que coordenou este Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas durante o período em que fiz minha formação. Agradeço pelo estímulo constante e toda paciência para entendermos melhor a Medicina e pela grande importância que teve no meu crescimento como pneumologista.

Aos **Professores do Pavilhão Pereira Filho** que construíram com muita dedicação e trabalho o Pavilhão. Todo este histórico de um excelente hospital de formação foi o motivo de eu almejar durante a vida acadêmica um dia ser aluna deste centro de referência.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BR-DPI	Bronquiolite Respiratória associada à Doença Pulmonar Intersticial
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CRF	Capacidade Residual Funcional
CV	Capacidade Vital
CVF	Capacidade Vital Forçada
D _L CO	Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono
DDPP	Doença Difusa do Parênquima Pulmonar
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EP	Erro Padrão
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
IFN γ 1b	Interferon gama 1 b
PIA	Pneumonia Intersticial Aguda
PID	Pneumonia Intersticial Descamativa
PII	Pneumonia Intersticial Idiopática
PIL	Pneumonia Intersticial Linfóide
PINE	Pneumonia Intersticial Não Específica
PIU	Pneumonia Intersticial Usual
PaO ₂	Pressão Arterial Parcial de Oxigênio
POC	Pneumonia Organizante Criptogênica
SpO ₂	Saturação da Oxihemoglobina por Oxímetro de Pulso
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
VEF ₁	Volume Pulmonar Expirado no Primeiro Segundo
VEF ₁ /CVF	Índice de Tiffeneau
VO ₂	Consumo de Oxigênio
VR	Volume Residual
VRI	Volume de Reserva Inspiratória
Δ P _a O ₂	Diferença da Pressão arterial de Oxigênio
Δ VO ₂	Diferença de Consumo de Oxigênio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Classificação das doenças difusas do parênquima pulmonar de acordo com ATS/ERS 2002.	13
Figura 2: Radiograma de tórax mostrando infiltrado reticular periférico com predomínio em lobos inferiores, áreas de faveolamento e redução do volume pulmonar	15
Figura 3: Tomografia de tórax	16
Figura 4: Histopatologia típica do padrão intersticial usual.	17
Figura 5: Classificação proposta da fibrose pulmonar idiopática baseada em função pulmonar simples. DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; CVF: capacidade vital forçada.	19
Figura 6: Estimativa da sobrevida pelo método de Kaplan-Meier para alterações da CVF % predito.....	21
Figura 7: Variação percentual da CV em relação ao predito em 6, 9 e 12 meses conforme o tratamento recebido em diferentes estudos clínicos.....	22
Figura 8: Sobrevida cumulativa após transplante pulmonar unilateral em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. (1990-2004)	39
Figura 9: Evolução funcional pulmonar pós-transplante pulmonar.....	39

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	12
1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLOGICAS E HISTOPATOLÓGICAS .	14
1.3 CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS DA FPI	17
1.4 TERAPÊUTICA DA FIBROSE PULMONAR	21
1.5 TRANSPLANTE PULMONAR	24
1.5.1 Aspectos Históricos.....	24
1.5.2 Indicações do transplante pulmonar	26
1.5.3 Evolução após o transplante.....	27
2 HIPÓTESE DO ESTUDO	30
3 OBJETIVOS DO ESTUDO	31
4 ARTIGO	32
4.1 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA SUBMETIDOS A TRANSPLANTE PULMONAR	32
4.1.1 Resumo	32
4.1.2 Abstract.....	33
4.1.3 Introdução	34
4.1.4 Métodos.....	35
4.1.5 Análise estatística	36
4.1.6 Resultados	36
4.1.7 Discussão	40
4.1.8 Referências Bibliográficas	42
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
6 CONCLUSÕES	46
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA BASE TEÓRICA.....	47
ANEXOS	54

RESUMO

A Fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença progressiva, sem tratamento clínico comprovado e com prognóstico sombrio, apresentando sobrevida média inferior a 5 anos após o diagnóstico. Funcionalmente os pacientes cursam com padrão ventilatório restritivo na espirometria, alteração nas trocas gasosas e limitação ao exercício físico, com grande impacto sintomático e na qualidade de vida. Atualmente, o transplante pulmonar é a única alternativa terapêutica com impacto na sobrevida para estes indivíduos.

O objetivo do presente estudo foi primariamente avaliar as características basais de um grupo de pacientes com diagnóstico de FPI em fase avançada indicados para transplante pulmonar, o impacto desse procedimento sobre a função pulmonar em repouso e a sobrevida desses pacientes. Secundariamente, avaliamos a evolução funcional pulmonar pós- transplante e se a queda significativa do VEF₁ (superior a 20%), após o primeiro trimestre do procedimento, altera a sobrevida.

Foram analisados todos os pacientes com o diagnóstico de FPI que realizaram transplante pulmonar no Pavilhão Pereira Filho, durante o período compreendido entre fevereiro de 1990 a março de 2004. O diagnóstico foi baseado na análise histopatológica do pulmão explantado ou biópsia pulmonar realizada antes do transplante. Pacientes com doença pulmonar fibrosante com causa etiológica identificada ou aqueles que não tiveram sobrevida superior a 30 dias para realização dos testes pós-transplante foram excluídos da análise. Os exames funcionais pulmonares de repouso foram realizados antes e sistematicamente no período de acompanhamento após o transplante.

Foram incluídos 33 pacientes de um total de 176 pacientes transplantados no período do estudo. São indivíduos predominantemente do gênero masculino (82%), com idade média de 56 ± 8 (DP) anos. Apresentavam distúrbio ventilatório restritivo marcado e grave redução da capacidade difusiva pulmonar pré-transplante. Todos os pacientes foram submetidos a transplante unilateral, sendo que 64% dos casos foram realizados do lado esquerdo.

As provas de função pulmonar pré e pós transplante mostraram melhora significativa em termos de VEF₁, CVF, CPT e D_LCO. Houve aumento significativo da CPT, CVF e D_LCO (aumento médio em relação ao previsto \pm erro padrão: $14,1 \pm$

5,8%; $16,5 \pm 4,2\%$; $13,7 \pm 5,7\%$, respectivamente; $p < 0,05$) que, todavia, persistiram abaixo do previsto para a normalidade. O volume residual (VR) e CRF não sofreram alteração relevante. A sobrevida dessa população após o transplante pulmonar foi 74% em 1 ano, 61 % em 2 anos, 47% em 3 anos e 35% em 5 anos.

Três a seis meses após o procedimento ocorreu ainda um incremento da função pulmonar, sendo que após esse período as medidas espirométricas se mantiveram constantes ao longo do período de tempo analisado. Separando os pacientes entre os que tiveram queda do VEF_1 superior e inferior a 20%, não foi encontrada diferença significativa na mortalidade.

Concluimos que o transplante pulmonar constituiu estratégia terapêutica eficaz em termos de melhora funcional pulmonar e aumento de sobrevida em relação à evolução natural da doença. O incremento funcional pulmonar apresenta tendência de ganho adicional nos meses imediatos seguintes ao procedimento cirúrgico, mantendo-se estável após esse período. Não se observou maior mortalidade entre os indivíduos que apresentaram queda do VEF_1 superior a 20%.

ABSTRACT

Background: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, progressive and fatal disease that affects the lungs evolving to respiratory failure in its advanced phase. This condition has a poor prognosis and the average survival time is around 3 to 4 years according to the disease stage at diagnosis, histopathology features and treatment response. Lung transplantation has been an alternative treatment for selected patients with advanced disease, yielding a better survival compared to patients on clinical management, which have a higher mortality rate. Pulmonary function tests are the best tool used to assess severity and progression of disease in patients with pulmonary fibrosis. Symptomatic patients who do not respond to initial therapy with corticosteroids and cytotoxic agents should be evaluated for lung transplantation. The aim of this study was to evaluate basal lung function (FEV₁, FVC, D_LCO, TLC) and its outcome after transplantation. We also assessed the survival of these patients and its association with a reduction in lung function over time.

Methods: We retrospectively evaluated 33 patients with IPF amongst the 176 patients submitted to lung transplantation between 1990 and 2004 and survived for more than 30 days. Serial resting lung function assessments were regularly conducted after the procedure.

Results: There was significant improvement in FEV₁, FVC, TLC and D_LCO. The mean values of lung function pre and post transplant were: FVC 36% vs. 50%, FEV₁ 44% vs. 57%, TLC 45% vs. 51%, D_LCO 27% x 40% (p< 0,05). The median survival in 1 year was 74%, 61% in 2 years, 47% in 3 years and 35% in 5 years.

Conclusion: Lung transplantation for patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis is an effective treatment modality that improves both lung function and survival. The gain in lung function appears to remain stable in the follow up after transplantation.

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Doença intersticial pulmonar é um grupo heterogêneo de doenças não neoplásicas com variado padrão de inflamação, algumas das quais podem evoluir para fibrose pulmonar, causando perda da função pulmonar. O interstício pulmonar é o sítio primário de lesão, entretanto, frequentemente são afetados os espaços aéreos, vias aéreas e os vasos sanguíneos, sugerindo que a terminologia doenças difusas do parênquima pulmonar (DDPP) é o termo mais adequado a ser utilizado.

As diretrizes atuais recomendam o uso de quatro categorias para DDPP: 1) Doenças difusas de causas conhecidas; 2) DDPP granulomatosas; 3) DDPP raras com etiologia bem conhecida; 4) Pneumonias intersticiais idiopáticas (PII).

Liebow ¹ foi o primeiro a examinar as características patológicas agrupadas sob esta designação e dividi-las em grupos baseados em suas características histológicas. Entretanto, muitos destes princípios foram vistos com crítica, até 1998 quando Katzenstein ² publicou um esquema de classificação da PII em 4 grupos e demonstrando que muitos dos conceitos originais de Liebow estavam corretos.

A nova classificação das PII proposta pela *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS) em 2002 compreende as seguintes entidades clínico-patológicas em ordem de frequência: fibrose pulmonar idiopática (FPI), pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonia organizante criptogênica (POC), pneumonia intersticial aguda (PIA), bronquiolite respiratória associada à doença pulmonar intersticial (BR-DPI), pneumonia intersticial descamativa (PID) e pneumonia intersticial linfóide (PIL) (Figura 1). Obter o diagnóstico correto é um processo dinâmico que deve ser feito somente após revisão e análise de todos os aspectos clínicos, radiológicos, espirométricos e patológicos do paciente.³

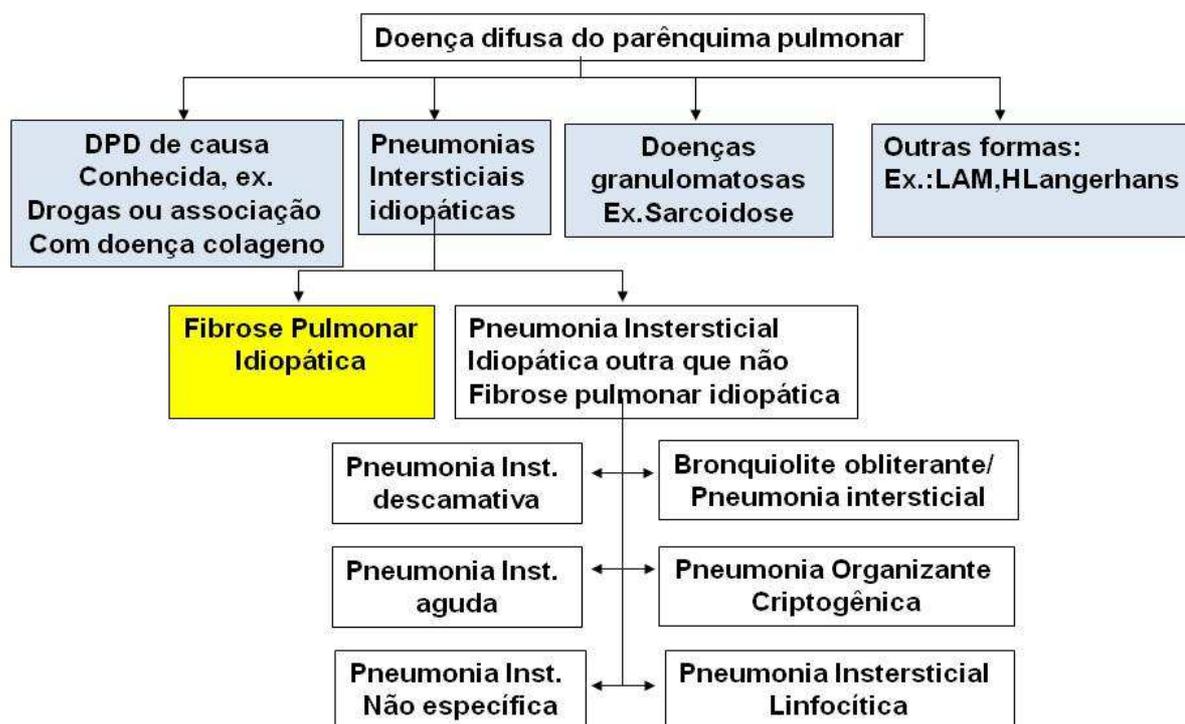


Figura 1: Classificação das doenças difusas do parênquima pulmonar de acordo com ATS/ERS 2002.³

Observe que a distinção mais importante entre as pneumonias intersticiais idiopáticas deve ser feita entre a fibrose pulmonar idiopática e as demais.

A fibrose pulmonar idiopática é a forma mais comum dentre as pneumonias intersticiais e caracteriza-se por uma pneumonia intersticial fibrosante crônica de causa desconhecida, limitada aos pulmões e associada a padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU).^{3,4}

Manifesta-se predominantemente em adultos entre 50 e 60 anos sendo rara em adultos jovens. Sua prevalência tem aumentado nos últimos anos e o desfecho clínico habitualmente é fatal.^{5,6,7}

Na presença de uma biópsia com padrão histológico de PIU, o diagnóstico de FPI requer:

1. exclusão de outras causas de doença intersticial como uso de medicações, exposição ambiental, doenças do colágeno ;
2. características radiológicas sugestivas;
3. função pulmonar mostrando restrição.

Apesar do curso progressivo, a doença apresenta períodos de estabilização, muitas vezes colocando em dúvida o momento ideal para indicar o paciente para a lista de transplante.

Várias tentativas têm sido feitas para determinar quem são os pacientes que irão progredir rapidamente e evoluir para o óbito a fim de indicar precocemente o transplante pulmonar. Alguns fatores de risco tem sido levantados, baseados nas características patológicas, radiológicas, provas de função pulmonar, teste de caminhada dos 6 minutos, presença de hipertensão pulmonar e exacerbações agudas e /ou insuficiência ventilatória.⁸

1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS

A história clínica usualmente inicia com dispnéia progressiva com tempo médio de apresentação maior que um ano, tosse seca e sintomas constitucionais. Na ausculta pulmonar podem ser encontrados estertores crepitantes tele-expiratórios predominantemente em terços inferiores do tórax. O exame físico também pode revelar a presença de hipocratismo digital em 25 a 50% dos casos e sinais de hipoxemia, principalmente ao exercício.^{3,4}

Rubin AS e cols descreveram as características clínicas e sobrevida em uma série de 132 pacientes mostrando idade média de apresentação de 56 anos, predomínio no sexo masculino (1,5: 1) e etnia caucasiana (98%), além de alta prevalência de tabagismo (46,2%) e hipocratismo digital (56,8%) nestes pacientes. A sobrevida média foi de 4,6 anos após o início dos sintomas.⁵

A presença de hipertensão pulmonar secundária é relativamente comum em pacientes com fibrose pulmonar, ocorrendo em mais de 60% dos pacientes em avaliação para transplante. Com relação à sobrevida destes pacientes, estudo recente realizou medida da pressão sistólica da artéria pulmonar com ecocardiograma e mostrou que pacientes com pressões estimadas da artéria pulmonar menor que 35, entre 35 e 50 e maior que 50 mmHg, apresentam, respectivamente, sobrevida média de 4,8 anos; 4,1 anos e 0,7 ano.⁹

Outro fator que altera a sobrevida destes pacientes é a presença de exacerbação aguda da doença com piora da dispnéia, novo infiltrado em vidro fosco ou consolidação superposta às alterações prévias, sem evidência de infecção,

congestão, embolia ou outra causa de lesão pulmonar aguda. Para muitos destes pacientes, variáveis fisiológicas como CVF e D_LCO alteraram minimamente durante o acompanhamento sem alertar para a descompensação. A mortalidade destes pacientes é próxima de 100%.¹⁰

Os achados radiológicos são variados sendo mais comum a presença de infiltração reticular periférica, com predomínio em bases, frequentemente associado a redução do volume pulmonar, bronquiectasias de tração, assim como áreas fibroatelectásicas e de faveolamento pulmonar (Figura 2 e 3).^{3,5}



Figura 2: Radiograma de tórax mostrando infiltrado reticular periférico com predomínio em lobos inferiores, áreas de faveolamento e redução do volume pulmonar

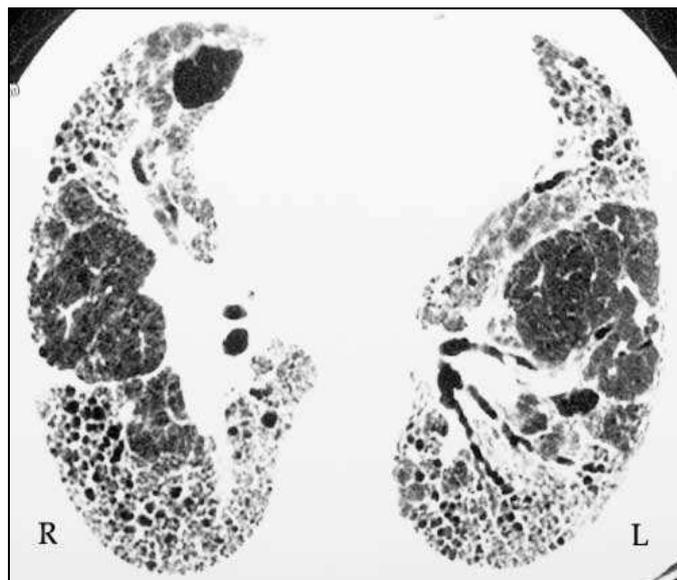


Figura 3: Tomografia de tórax mostrando espessamento dos septos interlobulares, bronquiectasias de tração, opacidades em vidro-fosco, nódulos, faveolamento (cistos regulares de paredes finas, medindo entre 2 a 5 mm) e distorção da arquitetura.

Quanto ao padrão histológico a presença de padrão intersticial usual (Figura 4) demonstra um pior prognóstico, assim como o padrão radiológico com predomínio reticular e presença de faveolamento. Já os casos com áreas de vidro fosco apresentam um melhor prognóstico.¹¹ Mugolkuk e cols mostraram que o escore radiológico de fibrose associado à medida basal da capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono são um bom preditor de sobrevida em 2 anos nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática.¹²

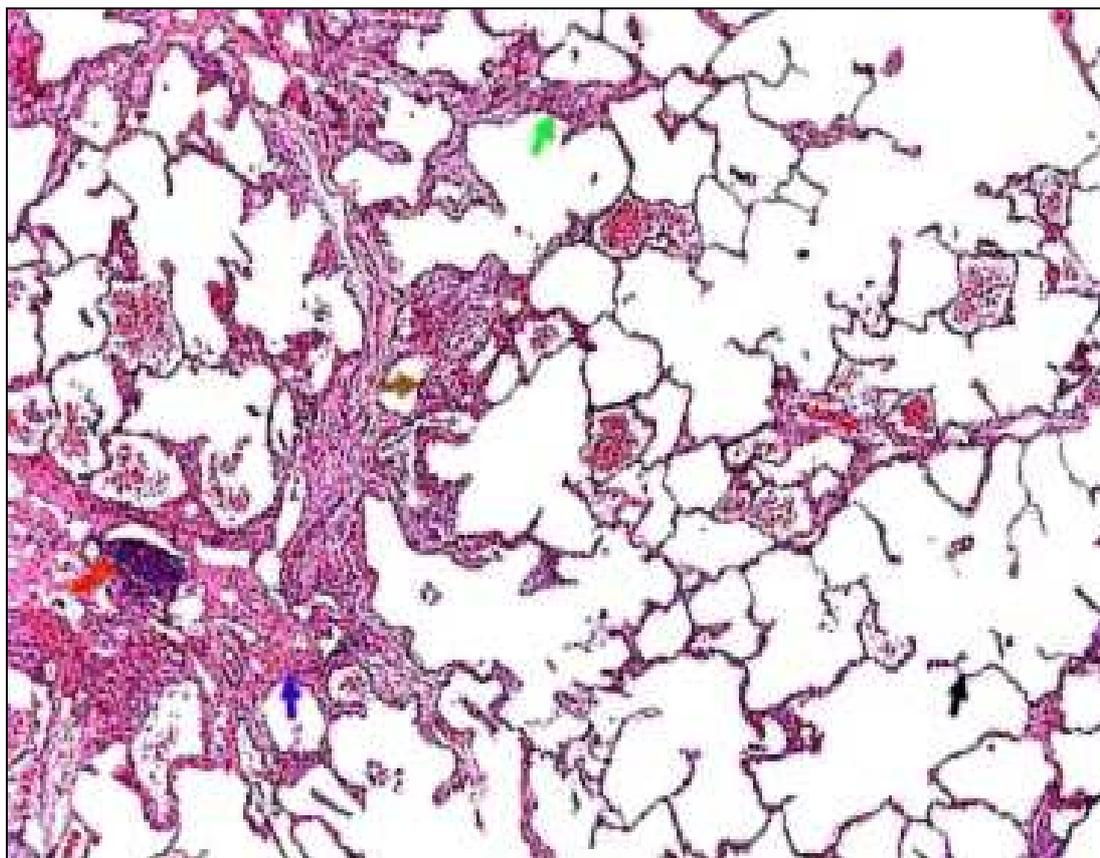


Figura 4: Histopatologia típica do padrão intersticial usual. Aparece em destaque alveolite com espessamento da parede alveolar, inflamação intersticial e hiperplasia dos pneumócitos tipo II (seta verde); alveolite confluyente (confluência das paredes alveolares obliterando os espaços aéreos) (seta marrom); fibrose colagênica (seta azul); além de região de parênquima normal (seta preta).

1.3 CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS DA FPI

A maioria das doenças intersticiais difusas apresenta um padrão comum de anormalidade funcional. Tipicamente manifestam-se com distúrbio ventilatório restritivo. A retração elástica pulmonar está aumentada e a complacência diminuída. A capacidade inspiratória apresenta-se reduzida em consequência da diminuição da capacidade pulmonar total (CPT) e capacidade vital (CV), enquanto que o coeficiente de retração (pressão pleural na CPT/volume pulmonar na CPT) está elevado comparando-se com indivíduos normais.¹³

Como resultado destas mudanças, os volumes pulmonares estáticos são reduzidos. A capacidade vital e a capacidade residual funcional (CRF) estão reduzidas, embora a CRF esteja reduzida em níveis menores. A capacidade pulmonar total não é tão severamente afetada devido à tendência de expansão

fisiológica da parede torácica quase normal e a preservação da função dos músculos respiratórios na maioria dos pacientes.¹⁴

O volume residual (VR) está preservado na maioria dos casos, embora o coeficiente VR/CPT se mostre frequentemente aumentado. Alguns pacientes apresentam alterações de pequenas vias aéreas, porém sem significância clínica.

Vários grupos têm descrito apresentações atípicas em alguns pacientes com FPI, mostrando volumes pulmonares preservados. Cherniack e cols mostraram aumento de CVF e CPT em não fumantes, enquanto Doherty e cols¹⁵ descreveram CV acima de 80% do predito em 21 de 48 pacientes com FPI. Estes pacientes com CV preservada em sua maioria são homens, tabagistas ou com história prévia de tabagismo pesado e apresentavam enfisema pulmonar associado as áreas de fibrose na Tomografia de tórax (TC de tórax). Mais recentemente os mesmos resultados têm sido mostrados por outros autores, corroborando com a hipótese de que o tabagismo altera a apresentação funcional da FPI.¹⁶

A capacidade de difusão do monóxido de carbono (D_LCO) tipicamente apresenta redução mais marcada que a observada nos volumes pulmonares. Além disso a alteração da D_LCO é mais acentuada na FPI que em qualquer outra doença intersticial.

As alterações dos gases arteriais incluem hipoxemia em repouso e aumento da diferença na pressão alvéolo-arterial ($P_{(A-a)} O_2$). Estas alterações são mais evidentes durante o exercício, e a hipoxemia está geralmente presente¹⁷

Durante o exercício características adicionais são encontradas, como redução no pico de consumo de O_2 , diminuição da reserva ventilatória, aumento da frequência respiratória, baixos volumes correntes e ventilação submáxima aumentada em parte devido ao espaço morto fisiológico e à dessaturação de O_2 . Uma forma rápida de abordagem destas alterações de troca gasosa induzida pelo exercício é a medida da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) no início e final do teste de caminhada dos 6 minutos.

Apesar da apresentação funcional característica da FPI, ela não é específica, logo, deve-se sempre acrescentar as informações radiológicas, clínicas e histológicas para o diagnóstico acurado. Entretanto, em pacientes com sintomas clínicos sugestivos a espirometria pode ser uma ferramenta útil no diagnóstico precoce. Por exemplo, em um estudo clássico com 44 pacientes com dispnéia, radiograma de tórax normal e biópsia pulmonar confirmando diagnóstico de doença

intersticial foi encontrada redução da D_LCO em 73%, CV em 57% e CPT em 16%.¹⁸ Porém, a espirometria eventualmente pode ser normal mesmo na presença de alterações radiológicas e histológicas de FPI. Logo, prova de função pulmonar normal não exclui o diagnóstico de FPI frente a um infiltrado pulmonar no Raio X de tórax.

Vários autores têm estudado fatores que podem alterar a morbidade e mortalidade da FPI. Em geral, CVF e D_LCO reduzidas têm sido associadas com redução na sobrevida. Estes achados foram confirmados no estudo de Jezek e cols com 56 pacientes que apresentaram pior sobrevida se CVF < 60% do predito no diagnóstico, D_LCO <40% do predito, pressão média da artéria pulmonar >30 mmHg ou idade >40 anos no início dos sintomas.¹⁹

Outros estudos mais recentes têm demonstrado que a queda da D_LCO a partir do valor basal é altamente preditivo de mortalidade em FPI e PINE.^{12,20,21}

Baseado nestes resultados foi proposto por Egan e cols uma estratificação simples dos pacientes com FPI e PINE como tendo doença avançada se D_LCO < 39% do predito e doença limitada se maior >40% do predito (Figura 5).²²



Figura 5: Classificação proposta da fibrose pulmonar idiopática baseada em função pulmonar simples. D_LCO : capacidade de difusão do monóxido de carbono; CVF: capacidade vital forçada.²²

Outros autores examinaram os preditores de mortalidade em 115 pacientes e encontraram D_LCO < 39% do predito em pacientes com mesmo escore de fibrose semi quantitativo na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax

como preditores de mortalidade.²³ Quando associam-se os 2 parâmetros é possível otimizar a estimativa de sobrevida. Estes achados foram confirmados em estudo recente que avaliou o tratamento com interferon gama 1b (IFN- γ -1b) e utilizou os 2 parâmetros na análise de sobrevida, mostrando que um elevado escore de fibrose na TCAR e D_LCO baixa estão independentemente associados com a mortalidade.²⁴

Também tem sido estudado a correlação entre as variáveis do teste cardiopulmonar e a sobrevida. Estudo com 238 pacientes com FPI observou que a PaO_2 durante o teste cardiopulmonar foi preditivo de sobrevida, contribuindo com mais de 10,5% do escore final. Da mesma forma foi demonstrado correlação forte da variável $\Delta PaO_2 / \Delta VO_2$ com a sobrevida.^{25,26}

Alguns autores investigaram a importância da dessaturação no teste de caminhada dos 6 minutos. A queda da SpO_2 <88% por pelo menos 1 minuto foi associado com piora na sobrevida. A sobrevida em 4 anos nos pacientes com dessaturação foi de 34,5% contra 69,1% naqueles que não dessaturavam.^{26,27}

Outros estudos também confirmaram os mesmos achados em relação a CVF, CPT, D_LCO e dessaturação no exercício podendo-se afirmar que o prognóstico é reservado em pacientes com redução destas variáveis.

A função pulmonar também pode ser utilizada para monitoramento da resposta terapêutica e progressão da doença. Sabe-se que 90% dos indivíduos normais são capazes de reproduzir a CVF com variabilidade de 5,3%. Estudos longitudinais sugerem que a variação da CVF em indivíduos normais no decorrer do tempo é em torno de 11%, mas pode ser maior em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.^{28,29}

Atualmente é considerada variação significativa na CVF em FPI decréscimo de 10% a 15%, e para a D_LCO quedas acima de 20%.³⁰

Muitos estudos têm demonstrado que medidas longitudinais de alterações na função pulmonar durante o período de 6 a 12 meses a partir do diagnóstico são melhores preditores de sobrevida que os valores basais.^{21,31}

Foi demonstrado que o declínio de 10% ou mais da CVF nos primeiros 6 meses está associada com aumento de 2 vezes no risco de óbito quando comparado com pacientes com CVF inalterada durante este período (Figura 6).^{31,32}

Outro grupo que avaliou o braço placebo em estudo multicêntrico de terapia para FPI observou relação com a mortalidade em pacientes com queda de CVF

>10% do predito com sensibilidade de 60%, especificidade de 75%, valor predito positivo de 31% e valor preditivo negativo de 91%.³³

O escore de “CRP” (*clinical, radiographic and physiologic score*) representa a modalidade mais acurada de acessar resposta terapêutica em FPI. Avalia a dispnéia, achados do radiograma de tórax e as medidas espirométricas: volumes pulmonares, D_LCO e PaO_2 de repouso e no exercício. Resposta ao tratamento é definida quando ocorre queda de 10 pontos no escore “CRP”, estabilização quando a variação é menor que 10 pontos e ausência de resposta se aumento de 10 pontos no escore.³⁴

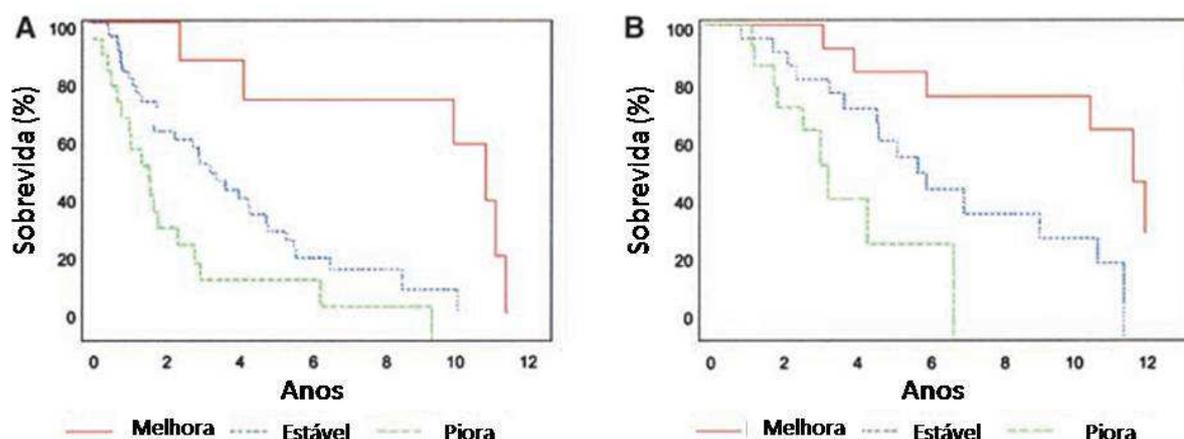


Figura 6: Estimativa da sobrevida pelo método de Kaplan-Meier para alterações da CVF % predito. (A) Alterações da CVF em % do predito no período de 6 meses. (B) Alterações da CVF em % do predito no período de 12 meses. Melhora indica um aumento de 10% ou mais da CVF. Estável significa que a mudança em relação ao predito da CVF foi menor que 10%, e piora indica um decréscimo de 10% ou mais da CVF predita. Observe a piora da sobrevida nos indivíduos com queda da CVF maior que 10%.³¹

1.4 TERAPÊUTICA DA FIBROSE PULMONAR

Partindo do entendimento de que a FPI apresenta um importante componente inflamatório na sua etiopatogenia, iniciou-se a avaliação do uso de terapia imunossupressora. Primordialmente foram utilizados os corticóides e posteriormente acrescentado as medicações citotóxicas e agentes imunomoduladores, como a azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, IFN- γ -1b, metrotexate e D-penicilamina.

Poucos estudos prospectivos e randomizados foram realizados nesta população. Desta forma poucas evidências existem para indicar o uso rotineiro de medicações específicas no manejo da FPI.

A prednisona começou a ser utilizada para tratamento da FPI desde 1948, quando foi liberada para uso clínico. As evidências atuais sugerem que a prednisona não seja utilizada como monoterapia, devendo ser geralmente associada com azatioprina ou ciclofosfamida.³⁵

Em nosso meio, Pereira CA e cols mostraram, através de um estudo retrospectivo, que a associação de prednisona com agentes citotóxicos apresenta melhora na sobrevida em comparação com o uso da prednisona isoladamente, e este benefício ocorre nos pacientes com doença menos severa ($CVF \geq 70\%$).³⁶

Além de os pacientes apresentarem pouca resposta ao tratamento, a grande maioria tem efeitos colaterais como ganho de peso, hiperglicemia, osteoporose, necrose avascular e intolerância gástrica.³⁷

Como não há estudos randomizados comparando diretamente com placebo, o uso de azatioprina associado à prednisona foi avaliado comparado ao braço placebo de estudos clínicos que testaram a N-acetilcisteína, IFN- γ -1b e pirfenidona, não sendo evidenciado melhora funcional no grupo tratado (Figura 7). Porém a azatioprina apresenta boa resposta em outras doenças intersticiais, sendo assim importante o diagnóstico preciso do tipo histológico.^{38,39,40}

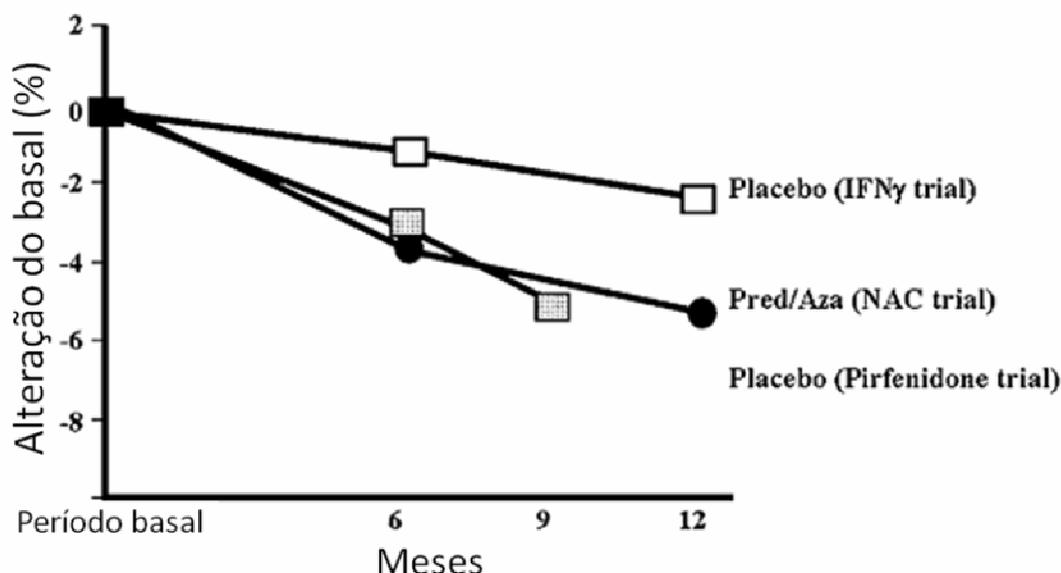


Figura 7: Variação percentual da CV em relação ao predito em 6, 9 e 12 meses conforme o tratamento recebido em diferentes estudos clínicos. Pode-se observar que esta comparação de estudos diferentes sugere que a combinação prednisona e azatioprina não foi superior ao placebo em preservar a função pulmonar em pacientes com FPI.

Outras drogas têm sido avaliadas para uso com a prednisona, como o metotrexate, colchicina, penicilamina ou ciclosporina; porém, ou não foram efetivas, ou apresentaram baixa tolerância pelos pacientes.

Atualmente acredita-se que a fisiopatologia da FPI é predominantemente uma alteração na proliferação fibroblástica. Novos agentes têm sido estudados focados neste mecanismo de ação, como o IFN γ 1b, pirfenidona, N-acetilcisteína, cumarinícos, bosentan e etanercepte. Todos parecem trazer benefícios aos pacientes porém necessitam ser avaliados por mais estudos clínicos randomizados que confirmem a sua eficácia no tratamento da fibrose pulmonar.⁴¹

Deve-se ressaltar os tratamentos não medicamentosos como os programas de reabilitação pulmonar que auxiliam os pacientes a realizar suas atividades diárias com menos dispnéia. Alguns pacientes necessitam de suplementação de oxigênio para tratamento da hipoxemia que usualmente piora com o exercício. Além disso, deve sempre ser ressaltado a cessação do tabagismo e o tratamento precoce das infecções.

Em resumo:

1. Não existe evidência mostrando redução de mortalidade com o uso de corticóides e agentes citotóxicos no tratamento da FPI;
2. Geralmente os pacientes com FPI apresentam efeitos colaterais à terapia medicamentosa;
3. Na ausência de estudos randomizados placebo-controlado não é possível definir se o pequeno grupo de respondedores aos tratamentos medicamentosos é real ou representa uma variação na história natural da doença;
4. Os pacientes diagnosticados com FPI devem ser avaliados para o transplante pulmonar precocemente.

1.5 TRANSPLANTE PULMONAR

1.5.1 Aspectos Históricos

Em 1963, James Hardy, em Jackson, EUA, realizou o primeiro transplante em humanos. O paciente apresentava enfisema pulmonar e morreu depois de 18 dias com complicações renais e infecciosas.⁴²

O transplante pulmonar se revelou um procedimento tecnicamente factível, mas havia um longo caminho a ser percorrido até a sua definitiva incorporação à moderna terapia das enfermidades pulmonares terminais.

Apesar dos numerosos experimentos em animais, pouco se conhecia a respeito das rejeições, principalmente como tratá-las uma vez que a azatioprina era a medicação mais eficaz na época.

Nos anos que antecederam a utilização clínica da ciclosporina-A, sem dúvida a conquista mais importante em três décadas, o pulmão foi considerado o pior órgão para ser transplantado, devido a complicações evidentemente mais frequentes do que com outros transplantes.

Em 1978, Pearson e seu grupo em Toronto, realizaram um transplante de pulmão esquerdo num jovem com fibrose pulmonar. Depois de uma evolução inicial favorável o paciente apresentou uma fístula brônquica e morreu. Este caso motivou a busca, em laboratório, de uma solução para as complicações em anastomoses, que naquele momento parecia ser o maior problema para o futuro do transplante pulmonar.⁴³

Durante muitos anos acreditou-se que o transplante cardiopulmonar apresentava resultados melhores e a principal indicação estava nas doenças vasculares. Apesar do aparente desvio de rota em direção ao transplante cardiopulmonar, o Grupo de Toronto não desistiu da idéia de transplantar o pulmão e, em 1983, procedeu o primeiro transplante pulmonar isolado da era pós-ciclosporina. O paciente, um professor universitário de 57 anos, portador de fibrose pulmonar idiopática, submeteu-se a um transplante de pulmão esquerdo com resultado funcional espetacular. O sucesso foi atribuído à cobertura brônquica com epíplon e à prescrição de corticóide somente depois de três semanas. O paciente

morreu seis anos depois, de insuficiência renal, secundária à nefrotoxicidade da ciclosporina-A.

Nos anos que se seguiram o transplante pulmonar avançou muito lentamente, limitado que estava aos casos de fibrose pulmonar. Na época a fibrose pulmonar era considerada a indicação ideal e o enfisema uma contra-indicação formal devido a observações prévias que determinaram uma elevada incidência de hiperinsuflação do pulmão nativo com compressão do pulmão transplantado e importante distúrbio da relação ventilação-perfusão. As doenças vasculares e supurativas eram tratadas com transplante cardiopulmonar.

Em maio de 1989 foi realizado o primeiro transplante pulmonar na América Latina, em Porto Alegre, pelo Dr José J Camargo em um paciente portador de bronquiolite obliterante que recebeu um transplante de pulmão esquerdo e sobreviveu por 9,5 anos.

Desde então iniciou-se a caminhada do transplante pulmonar neste continente e pacientes de todo o Brasil eram encaminhados para Porto Alegre para avaliação de transplante pulmonar.

Aliados aos avanços técnicos cirúrgicos, importantes progressos foram descritos na área de preservação pulmonar, permitindo tempos de isquemia mais longos com menor injúria de reperfusão.

Do ponto de vista clínico, a última década se caracterizou pela otimização dos cuidados pós-operatórios e pela busca contínua de melhor controle dos episódios de infecção e rejeição. O surgimento de drogas imunossupressoras que atuam por mecanismos diferentes, especialmente o tacrolimus, o micofenolato e a rapamicina, aliadas a drogas moduladoras da imunidade, enriqueceram o arsenal terapêutico nessa área e criaram alternativas para o manejo de pacientes que se revelam desde o princípio como rejeitadores. As infecções fúngicas especialmente por *Candida* e *Aspergillus*, e as infecções virais, muito especialmente por citomegalovírus (CMV), mostraram-se extremamente importantes como elementos determinantes de sobrevida, e particularmente no caso do CMV a adoção de práticas regulares de profilaxia com ganciclovir, mostraram resultados favoráveis.

Protocolos bem desenhados foram propostos para o seguimento tardio do paciente transplantado. O seguimento funcional regular permitiu o reconhecimento mais precoce da chamada síndrome de bronquiolite obliterante (SOB) e a biópsia transbrônquica revelou-se um aliado útil no diagnóstico da rejeição aguda que leva

ao surgimento da bronquiolite obliterante, a mais importante complicação tardia do transplante pulmonar.⁴⁴

Os números cresceram vertiginosamente nos últimos anos, mas os resultados, ainda se mantêm inferiores, aos obtidos com outros órgãos.

1.5.2 Indicações do transplante pulmonar

O transplante pulmonar atualmente é um método bem aceito de tratamento para diversas doenças pulmonares terminais apresentando evidências quanto ao benefício na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes transplantados. Entretanto, o número de órgãos doados é muito menor que os casos de doença pulmonar avançada que se beneficiariam de um transplante, sendo necessário uma lista de espera para realizar o procedimento.

A doença pulmonar obstrutiva crônica representa, hoje, a principal indicação para transplante pulmonar e junto com deficiência de alfa 1 anti-tripsina soma próximo de 50% dos procedimentos realizados no mundo. A fibrose pulmonar idiopática é indicada em torno de 19% dos casos e fibrose cística 17%. Os pacientes com hipertensão pulmonar, antigamente com indicação frequente para o transplante, atualmente, com o avanço da terapêutica clínica desta enfermidade, raramente realizam transplante pulmonar (<5% dos transplantes pulmonares realizados).

A maioria dos transplantes realizados em pacientes com doença intersticial pulmonar são casos de fibrose pulmonar idiopática. A Sociedade Internacional de Transplante pulmonar e cardíaco (ISHLT) estima que pacientes com FPI representam 2,9% dos transplantes de coração/pulmão, 19,5% dos transplantes de pulmão unilaterais e 7,1% dos transplantes pulmonares bilaterais realizados em adultos.^{45,46}

Em virtude do prognóstico ruim e a possibilidade de descompensação rápida e inesperada dos pacientes com FPI, a ISHLT recomenda que pacientes com diagnóstico histológico ou radiológico de PIU sejam referenciados para avaliação num centro de transplante pulmonar independente do grau de comprometimento da função pulmonar. A intenção não é imediatamente colocar os pacientes em lista de transplante, mas sim iniciar o processo de avaliação e educação do paciente e

possibilitar a equipe ajustar potenciais barreiras ao transplante (obesidade, descondicionamento físico, altas doses de corticosteróides, etc).⁸

As indicações de transplante utilizadas durante o período do estudo foram:
12,47

- 1.Expectativa de vida menor que 2-3 anos, porém maior que o tempo de espera na lista do transplante;
- 2.Ausência de tratamento clínico ou cirúrgico alternativo para tratamento.
- 3.Classe funcional NYHA classe III ou IV, porém paciente ainda ambulatorial e com condições de realizar reabilitação pré e pós- transplante;
- 4.Ausência de comorbidades que resultem em doença terminal do órgão afetado;
- 5.Idade < 65 anos para transplante unilateral e < 60 anos se bilateral;
- 6.Avaliação psicossocial adequada;
- 7.Doença sintomática com deterioração clínica progressiva;
- 8.Capacidade vital forçada (CVF) < 60-70 % do previsto (pós broncodilatador) e /ou capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO) < 50-60%;
- 9.Hipoxemia de repouso ($PaO_2 < 55\text{mmHg}$);
10. Hiper carbida ($PaCO_2 > 45\text{ mmHg}$);
11. Hipertensão pulmonar secundária.

Atualmente as indicações para o transplante englobam os casos que apresentam os fatores prognósticos ruins e que desde o seu diagnóstico apresentam evolução desfavorável:

1. $D_LCO < 39\%$ do predito;
2. Queda de 10% ou mais da CVF no período de 6 meses;
3. Dessaturação abaixo de 88% no teste de caminhada dos 6 minutos;
4. Faveolamento na TC de tórax de alta resolução.

1.5.3 Evolução após o transplante

A mortalidade nos primeiros 30 dias do pós-operatório é alta (9-14%) e a evolução no período perioperatório é pior nos pacientes com FPI quando

comparados com outras etiologias.^{48,49,50} Entretanto, existe benefício na sobrevida dos transplantados com FPI em comparação com tratamento clínico.⁵⁰

A incidência de rejeição aguda, infecção e SBO é semelhante aos pacientes com outras etiologias.⁴⁵ Melhora da doença no pulmão nativo em pacientes com FPI também tem sido relatado, provavelmente devido à imunossupressão agressiva.⁵¹

Alguns preditores pré operatórios de pior sobrevida nos primeiros 5 anos são a necessidade de ventilação mecânica, retransplante, doença de base (outra doença que não enfisema pulmonar) e idade avançada do receptor. O tempo de intubação traqueal e internação hospitalar pós-transplante também influenciam na sobrevida, principalmente na mortalidade precoce. O desenvolvimento de síndrome da bronquiolite obliterante é um dos modificadores tardios de sobrevida após transplante e também está relacionada com fatores pré e transoperatórios como a idade do doador e o tempo de isquemia no transplante.^{45,52,53}

A taxa de sobrevida em FPI após transplante, no período da série em estudo, de acordo com o registro de 1999 da “United Network for Organ Sharing and the Organ Procurement and Transplantation Network” (UNOS/OPTN), é de 66% em 1 ano, 50% em 3 anos e 33% em 5 anos. Em contraste, a sobrevida em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é de 80,60 e 42%, respectivamente, nos mesmos períodos.^{45,54} Resultados mais recentes mostram a melhora da sobrevida com o avanço das técnicas cirúrgicas e cuidados pós-operatórios.

Alguns centros relatam maior sobrevida dos seus pacientes com FPI e nenhuma diferença quando comparados com outras doenças referidas a transplante.^{55,56,57} Também são relatadas experiências de centros que não mostraram diferença na sobrevida de pacientes com FPI que realizaram transplante unilateral comparados com bilateral, apesar do transplante bilateral oferecer maior reserva pulmonar na ocorrência de SBO.⁵⁰

O sucesso do transplante pulmonar nestes pacientes pode ser avaliado pela sobrevida, função pulmonar e qualidade de vida.

Existem evidências de que ocorre melhora na função pulmonar após transplante em pacientes com FPI. Os volumes pulmonares, tolerância ao exercício, trocas gasosas e hemodinâmica pulmonar melhoram após transplante, geralmente com resposta sustentada^{55,56}. Lanuza *et al* relatam que o pico de melhora da função pulmonar (CVF, VEF₁, FEF 25%- 75%) após o transplante ocorreu entre o pré-

transplante e a primeira medida após, sendo que somente o VEF₁ continuou a subir entre 1 e 3 meses após o transplante^{58,59}. Outros autores descrevem que a melhora da função pulmonar tem seu pico entre o terceiro e sexto mês após o transplante quando a dor e o trauma tecidual, associados ao procedimento cirúrgico, estão resolvidos.⁶⁰

A qualidade de vida após o transplante mostra melhora em vários domínios, independente do instrumento utilizado para avaliação. Estudos relatam que os pacientes após o transplante apresentam melhora na capacidade física, social, e saúde geral. Também apresentam maior auto-estima e aumento na qualidade de vida, com redução dos sintomas psicológicos e psiquiátricos.^{45,58} A qualidade de vida diminui em pacientes que apresentam SBO.⁶¹

2 HIPÓTESE DO ESTUDO

A hipótese é que os pacientes com fibrose pulmonar idiopática que realizam transplante pulmonar apresentam melhora na função pulmonar a curto prazo, com melhora na sobrevida e piora funcional no decorrer dos anos por complicações pós transplante.

3 OBJETIVOS DO ESTUDO

O presente estudo tem por objetivo principal avaliar o impacto do transplante pulmonar unilateral sobre a função pulmonar de pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI).

Secundariamente, analisar as características basais do grupo e estimar a sobrevida destes pacientes após o transplante. Adicionalmente, avaliar a evolução funcional pulmonar pós transplante e investigar se a queda no VEF₁ superior a 20% altera a sobrevida dos pacientes após o primeiro trimestre do transplante

4 ARTIGO

4.1 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA SUBMETIDOS A TRANSPLANTE PULMONAR

4.1.1 Resumo

Introdução: Fibrose pulmonar idiopática é uma doença crônica, progressiva e fatal que compromete o interstício pulmonar causando insuficiência respiratória em sua fase terminal. Seu prognóstico é limitado e a sobrevida média dos pacientes é de aproximadamente 3 a 4 anos, dependendo do estágio da doença no momento diagnóstico, características histopatológicas e resposta ao tratamento clínico. O transplante pulmonar tem sido uma alternativa terapêutica para pacientes selecionados, em fase terminal, possibilitando uma sobrevida maior quando comparados com pacientes em lista de espera, os quais apresentam alta taxa de mortalidade. Os testes de função pulmonar, uma medida quantitativa não invasiva, é o melhor instrumento utilizado para avaliar severidade e progressão da doença em pacientes com fibrose pulmonar. Pacientes sintomático que não responderam a terapia inicial com corticosteróides e agentes citotóxicos devem ser avaliados para indicação de transplante pulmonar. O objetivo do presente estudo foi avaliar a função pulmonar (VEF_1 , CVF, D_LCO , CPT) basal e sua evolução pós-transplante. Também foi avaliada a sobrevida destes pacientes e sua correlação com queda da função pulmonar.

Métodos: Foram estudados 33 pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática submetidos a transplante pulmonar unilateral no período entre 1990 e 2004 que tiveram sobrevida superior a 30 dias, tempo suficiente para realizar avaliação funcional espirométrica pós-transplante. Os exames funcionais pulmonares de repouso foram realizados antes e sistematicamente no período de acompanhamento após o transplante

Resultados: Houve melhora significativa do VEF_1 , CVF, CPT e D_LCO . Os valores médios da função pulmonar pré-transplante e primeira medida pós transplante foram: CVF 36 % vs 50%, VEF_1 44% vs 57%, CPT 45% vs 51%, D_LCO

27% x 40%. A sobrevida média em 1 ano foi 74%, 2 anos 61 %, 3 anos 47% e 5 anos 35%.

Conclusão: O transplante pulmonar para pacientes com fibrose pulmonar idiopática avançada tem sido efetivo em melhorar a função pulmonar e prolongar sobrevida nestes pacientes. A melhora da função pulmonar parece permanecer estável no seguimento pós-transplante.

Palavras-chaves: fibrose pulmonar idiopática, função pulmonar, transplante, sobrevida

4.1.2 Abstract

Background: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, progressive and fatal disease that affects the lungs evolving to respiratory failure in its advanced phase. This condition has a poor prognosis and the average survival is around 3 to 4 years according to the disease stage at diagnosis, histopathology features and treatment response. Lung transplantation has been an alternative treatment for selected patients with advanced disease, yielding a better survival compared to patients on clinical management, which have a higher mortality rate. Pulmonary function tests are the best tool used to assess severity and progression of disease in patients with pulmonary fibrosis. Symptomatic patients who do not respond to initial therapy with corticosteroids and cytotoxic agents should be evaluated for lung transplantation. The aim of this study was to evaluate basal lung function (FEV₁, FVC, D_LCO, TLC) and its outcome after transplantation. We also assessed the survival of these patients and its association with a reduction in lung function over time.

Methods: We retrospectively evaluated 33 patients with IPF, amongst the 176 patients, submitted to lung transplantation between 1990 and 2004 and survived for more than 30 days. Serial resting lung function assessments were regularly conducted after the procedure.

Results: There was significant improvement in FEV₁, FVC, TLC and D_LCO. The mean values of lung function pre transplant and post transplant were: FVC 36% vs. 50%, FEV₁ 44% vs. 57%, TLC 45% vs. 51%, D_LCO 27% x 40%. The median survival in 1 year was 74%, 61% in 2 years, 47% in 3 years and 35% in 5 years.

Conclusion: Lung transplantation for patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis is an effective treatment modality that improves both lung function and survival. The improvement in lung function appears to remain stable in the follow up after transplantation

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary function, transplantation, survival

4.1.3 Introdução

Fibrose pulmonar idiopática é uma doença progressiva, com pouca resposta ao tratamento e sobrevida média de 3 a 4 anos após o diagnóstico. A evolução da doença está associada as características patológicas, radiológicas, provas de função pulmonar, presença de hipertensão pulmonar e da presença de exacerbações agudas e /ou insuficiência ventilatória.

A terapêutica farmacológica atualmente disponível (imunossupressores e corticoterapia) possui limitada resposta clínica–radiológica-funcional. Apesar de 50 anos de investigação, os tratamentos para FPI persistem pouco efetivos e existem muitas controvérsias com relação a quando e como são indicados.¹Além disso, poucas evidências clínicas são encontradas mostrando melhora na sobrevida e qualidade de vida destes pacientes com os tratamentos vigentes. O transplante pulmonar é a única alternativa terapêutica a estes pacientes com alterações funcionais severas e expectativa de vida limitada, possibilitando uma melhora na sobrevida.²

Além de prolongar a sobrevida existe o interesse em determinar o impacto do transplante na avaliação funcional e qualidade de vida dos pacientes. Estudos têm sido feitos para determinar quem são os pacientes que irão progredir rapidamente e evoluir para o óbito a fim de indicar precocemente o transplante pulmonar. Os preditores mais utilizados são as medidas funcionais como a variação da CVF e D_LCO , dessaturação de SpO_2 no exercício e escore de fibrose nas imagens tomográficas do tórax.³

O objetivo do presente estudo foi primariamente avaliar o impacto do transplante pulmonar unilateral sobre a função pulmonar de pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), assim como as características clínicas e funcionais dos

pacientes indicados ao transplante. Secundariamente, foram avaliados a evolução funcional pulmonar pós- transplante e a sobrevida destes pacientes.

4.1.4 Métodos

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com o diagnóstico de FPI que realizaram transplante pulmonar em hospital de nível terciário que recebe pacientes provenientes de todas as regiões do Brasil para inclusão no programa de transplante pulmonar, durante o período compreendido entre fevereiro de 1990 a março de 2004. O diagnóstico foi baseado na análise histopatológica do pulmão explantado ou biópsia pulmonar realizada antes do transplante conforme critérios vigentes no período de estudo para seleção de candidatos a transplante pulmonar. Fibrose pulmonar idiopática refere-se a pacientes sem evidência de outra doença sistêmica que apresenta alterações fibróticas difusas pulmonares.⁴ Neste período a indicação para transplante pulmonar em doença pulmonar fibrosante era baseado na presença de doença sintomática progressiva não responsiva em termos de função pulmonar a tratamento com corticoesteróide ou outro agente imunossupressor, usualmente quando os valores de CVF estivessem abaixo de 60 -70% e/ou D_LCO abaixo de 50-60% do predito. Foram incluídos todos os pacientes com sobrevida superior a 30 dias após o transplante.

Pacientes com doença pulmonar fibrosante com causa identificada ou sem diagnóstico clínico-radiológico-funcional compatível com FPI, conforme último consenso ATS/ERS⁵ foram excluídos da análise. Adicionalmente, os pacientes que não foram avaliados com pelo menos uma espirometria após o transplante também foram excluídos.

O estudo representa uma coorte histórica, onde os prontuários dos pacientes elegíveis foram revisados para obter as seguintes informações: idade na data do transplante, gênero, pulmão transplantado, anatomopatológico da peça cirúrgica ou de biópsia pulmonar prévia, tempo de sobrevida, testes funcionais pulmonares de repouso antes e após o transplante até a ocorrência do óbito ou, nos pacientes sobreviventes, o último exame realizado no final do período de análise do estudo.

Os testes funcionais foram realizados conforme os critérios da ATS 1991 e 1995^{6,7}, e expressos em valores absolutos (L) e percentagem do predito (%) usando

valores de referência da população brasileira.⁸ As variáveis espirométricas foram mensuradas através de aparelho Collins (Collins Inc., Braintree, MA, USA). Capacidade pulmonar total (CPT) e o volume residual (VR) foram obtidos pela técnica da diluição do hélio e o teste de difusão do monóxido de carbono (D_LCO) realizado pela técnica da respiração única, ambos obtidos pelo mesmo equipamento usados para espirometria.

4.1.5 Análise estatística

Os dados foram apresentados em média (\pm desvio padrão). As variáveis de interesse primário foram as medidas funcionais pulmonares basais e após o primeiro mês de transplante pulmonar (nos casos com mais de um teste realizado foi selecionado o maior valor) analisadas por intermédio de teste *t* pareado. O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, $p \leq 0,05$.

A comparação da evolução das variáveis funcionais pulmonares foi realizada registrando o melhor valor encontrado nas espirometrias realizadas nos períodos: 1 mês, 1 a 3 meses, 4 a 6 meses, 7 a 12 meses, 13 a 24 meses e 24 a 36 meses após o transplante. Foi utilizado o teste de Wilcoxon, para avaliar a presença de diferença dos resultados em relação ao período imediatamente anterior. Como foram feitas muitas comparações, o nível de significância do teste foi reduzido de 0,05 para 0,01.

Para estimativa da sobrevida em 1 ano, 2 anos, 3 anos e 5 anos, foi utilizado a análise de Kaplan-Meier.

4.1.6 Resultados

Foram submetidos a transplante pulmonar 176 pacientes durante o período de análise. Destes, 55 foram transplantados por doença intersticial pulmonar, sendo que 33 pacientes (18,7% do total de transplantados) preencheram os critérios compatíveis com FPI conforme a ATS/ERS⁵ e constituem os sujeitos de análise. Esse grupo era constituído predominantemente por indivíduos do gênero masculino (82%) com idade média de 56 ± 8 anos, apresentando distúrbio ventilatório restritivo marcado e grave redução da capacidade difusiva pulmonar pré- transplante (as

características basais dos pacientes estão descritas na tabela 1). Todos os pacientes foram submetidos a transplante unilateral, sendo que 64% dos casos foram realizados do lado esquerdo.

Tabela 1

Características basais dos indivíduos (n= 33)

	Média ± Desvio Padrão
Características antropométricas	
Idade, anos	56 ± 8
Sexo, M%	82 %
Provas de função pulmonar	
VEF₁, L (% prev)	1,37 ± 0,47 (44,8 ± 15,0)
CVF, L (% prev)	1,55 ± 0,56 (39,1 ± 13,2)
VEF₁/CVF	0,89 ± 0,11
CPT, L (% prev)*	2,89 ± 1,20 (47,8 ± 19,8)
CRF, L (%prev)*	1,84 ± 0,15 (55,7 ± 34,4)
VR, L (% prev)*	1,39 ± 1,01 (69,0 ± 47,1)
D_LCO, ml/min/mmHg (% prev) †	6,94± 3,20 (26,8 ± 11,8)

Dados apresentados em média ± desvio padrão; M: masculino; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CPT: capacidade pulmonar total; CRF: capacidade residual funcional; VR: volume residual; D_LCO: difusão do monóxido de carbono.

*n=19; †n=15

As provas de função pulmonar pré e pós-transplante mostraram melhora significativa em termos de VEF₁, CVF, CPT, CRF e D_LCO, conforme demonstrado na tabela 2. Houve aumento significativo da CPT, CVF e D_LCO (aumento médio em relação ao previsto ± erro padrão: 14,1 ± 5,8%; 16,5 ± 4,2%; 13,7 ± 5,7%, respectivamente; p< 0,05) que, todavia, persistiram abaixo do previsto para a normalidade. O volume residual (VR) e CRF não sofreram alteração relevante.

Tabela 2

Avaliação funcional pulmonar pré e pós-transplante pulmonar

Variáveis	Pré	Pós
VEF₁, L (% prev)	1,37 ± 0,41	1,83 ± 0,49*
VEF₁, % prev	45,3 ± 13,6	64,3 ± 17,0*
CVF, L	1,57 ± 0,53	2,17 ± 0,64*
CVF, % prev	39,6 ± 12,2	56,0 ± 18,2*
VEF₁/CVF (%prev)	0,89 ± 0,83 (117,1 ± 16,8)	0,85 ± 0,69 (114,0 ± 11,2)
CPT, L	2,82 ± 1,34	3,49 ± 0,79
CPT, % prev	46,8 ± 22,1	60,9 ± 14,3 [†]
CRF, L	1,81 ± 1,26	2,08 ± 0,57
CRF, % prev	54,3 ± 37,6	65,1 ± 19,9
VR, L	1,42 ± 1,15	1,35 ± 0,45
VR, % prev	69,6 ± 53,2	70,7 ± 31,1
D_LCO, % prev	26,1 ± 13,1	39,7 ± 16,1 [†]

* $p < 0,01$; [†] $p < 0,05$

Dados apresentados em média ± desvio padrão; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CPT: capacidade pulmonar total; CRF: capacidade residual funcional; VR: volume residual; DLCO: difusão do monóxido de carbono.

A sobrevida dessa população após o transplante pulmonar foi 74% em 1 ano, 61 % em 2 anos, 47% em 3 anos e 35% em 5 anos (Figura 8).

Acompanhando a evolução das variáveis funcionais em repouso ao longo do tempo após o transplante pulmonar, observa-se uma melhora dos parâmetros funcionais (sem significância estatística) com tendência a estabilização dentro de 6 (VEF₁) a 12 meses (CVF). Após estabilização do ganho funcional pulmonar, o maior valor que os pacientes apresentaram em cada uma das medidas espirométricas durante os períodos padronizados pós-transplante em média se manteve constante ao longo do período de tempo analisado (Figura 9).

Analisando separadamente os pacientes que apresentaram queda superior e inferior a 20% do VEF₁ durante o período de seguimento (5 anos) não foi observado diferença em termos de mortalidade (média= 698,9 ± vs 717,8 ± ; $p=0,55$).

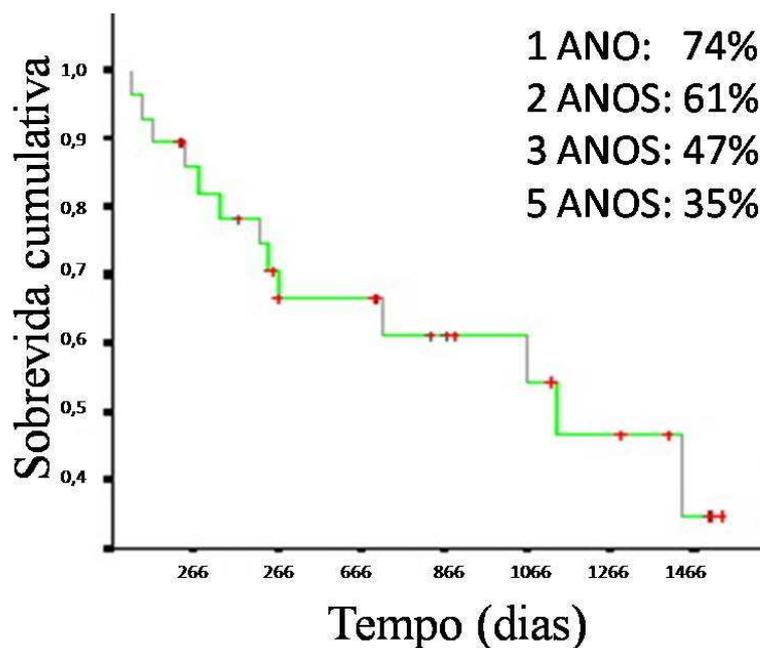


Figura 8: Sobrevida cumulativa após transplante pulmonar unilateral em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. (1990-2004)

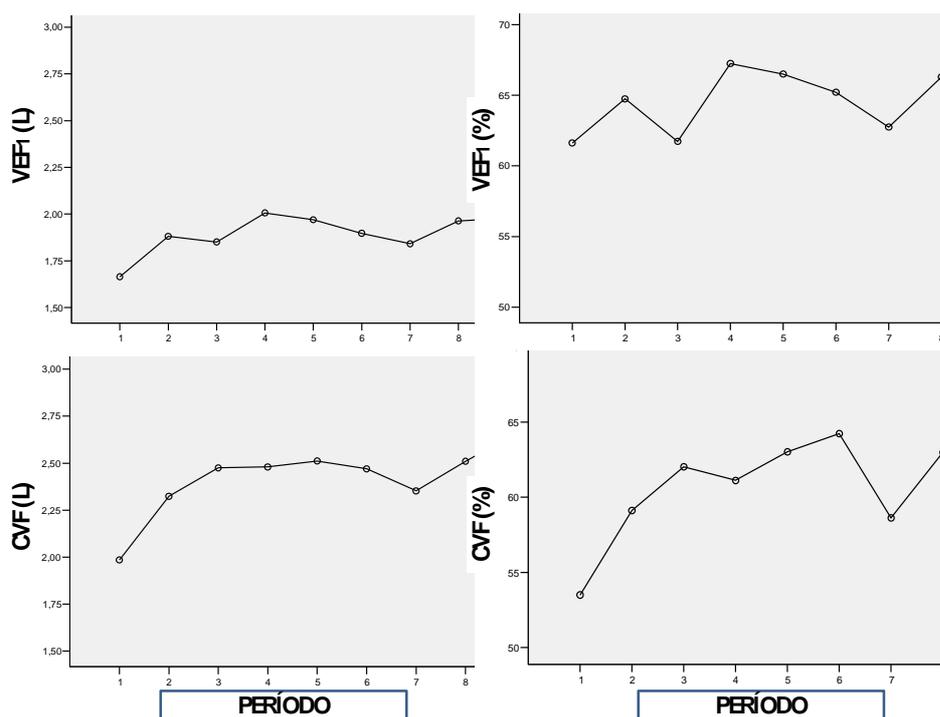


Figura 9: Evolução funcional pulmonar pós-transplante. Gráficos da evolução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e capacidade vital forçada (CVF) após transplante pulmonar. Houve melhora importante das medidas após o transplante e estabilização durante o acompanhamento, sem diferença significativa após o terceiro mês de transplante. ($p < 0,01$)*

* Período 1: 1 mês pós-transplante; Período 2: 1 a 3 meses pós-transplante; Período 3: 4 a 6 meses; Período 4: 7 a 12 meses, Períodos 5 e 6: 13 a 24 meses; Períodos 7 e 8: 24 a 36 meses pós-transplante.

4.1.7 Discussão

O diagnóstico da FPI dentro do contexto das pneumonias intersticiais idiopáticas (e estas dentro das doenças pulmonares intersticiais) está bem caracterizado e melhor definido após publicação do último consenso da ATS/ERS em 2002.⁵ Sabe-se que a fibrose pulmonar idiopática é uma doença grave, com prognóstico sombrio, evolução com deterioração funcional invariavelmente progressiva e sobrevida média em torno de 2,5 a 3,5 anos após o diagnóstico. Desse modo, a Sociedade Internacional de Transplante pulmonar e cardíaco (ISHLT) recomenda, atualmente, que pacientes com tal diagnóstico devam ser referenciados precocemente para avaliação num centro de transplante pulmonar independente do grau de comprometimento da função pulmonar, não com intuito de imediatamente colocar os pacientes em lista de transplante, mas sim iniciar o processo de avaliação e educação do paciente e possibilitar a equipe de ajustar potenciais barreiras ao transplante.³ Por sua vez, fica evidenciado pelas características basais dos pacientes da presente série que os mesmos eram submetidos a transplante pulmonar em fase avançada da doença (CVF 39% e D_LCO 27% do predito), seguindo recomendações de indicação de transplante pulmonar vigente no período em estudo (1990-2004), possivelmente repercutindo negativamente em termos de sobrevida pós-procedimento. Por fim, o presente estudo demonstra de modo incontestável que os pacientes apresentam um ganho significativo em termos funcionais pulmonares, com provável repercussão, não avaliada em nosso estudo, nos seus sintomas e qualidade de vida, além de aumento em termos de sobrevida.

A maioria dos transplantes realizados em pacientes com doença intersticial pulmonar são casos de fibrose pulmonar idiopática. A ISHLT estima que pacientes com FPI representam 2,9% dos transplantes de coração/pulmão, 19,5% de pulmão unilateral e 7,1% dos transplantes pulmonares bilaterais realizados em adultos^{9,10}, dados parecidos ao verificado no nosso estudo (18,7% do total de pacientes transplantados, incluindo uni e bilaterais).

Pacientes com FPI que estão em lista de espera para transplante pulmonar apresentam mortalidade maior que pacientes com outras doenças pulmonares avançadas^{9,10,11,12}. Hayden *et al* encontraram sobrevida em 6 meses para pacientes

com FPI em lista de espera de 38% comparada com 89% em pacientes com hipertensão pulmonar por síndrome de Eisenmenger e 81% para enfisema pulmonar.¹³

O sucesso do transplante pulmonar nestes pacientes pode ser avaliado pela sobrevida, função pulmonar e qualidade de vida. Os testes de função pulmonar são empregados na avaliação da gravidade e evolução da FPI, assim como no acompanhamento dos pacientes após o transplante pulmonar.

Muitos estudos têm demonstrado que medidas longitudinais de alterações na função pulmonar durante o período de 6 e 12 meses a partir do diagnóstico da FPI são melhores preditores de sobrevida que os valores basais.^{14,15}

Nesse contexto, foi demonstrado que o declínio de 10% ou mais da CVF nos primeiros 6 meses estava associado com aumento de 2 vezes no risco de óbito quando comparado com pacientes com CVF inalterada durante este período.¹⁶

Tendo em vista estes dados, avaliou-se o comportamento da função pulmonar dos pacientes desde o primeiro mês pós-transplante e ao longo do acompanhamento de cinco anos. Os resultados mostraram que houve uma melhora importante da função pulmonar logo após o transplante, com tendência de aumento ainda maior nos primeiros 6 a 12 meses após o procedimento cirúrgico e estabilização das variáveis nos meses posteriores de seguimento. Estes achados são confirmados em vários estudos que mostram o pico de melhora da função pulmonar entre 3 e 6 meses após o transplante, período em que as alterações do procedimento cirúrgico (edema, inflamação, dor) estabilizam.^{17,18} Nos pacientes que sobreviveram após 1 ano também observou-se que a função pulmonar manteve-se inalterada.

É importante lembrar que os testes funcionais pulmonares são fundamentais para detecção precoce de complicações no enxerto/pulmão transplantado, sendo que uma redução do VEF₁ superior a 20% do valor basal do paciente considerado significativo e sugerindo síndrome de bronquiolite obliterante.¹⁹

Redução do VEF₁ geralmente indica a necessidade de observação cuidadosa com acompanhamento espirométrico e testes adicionais, como imagem e/ou broncoscopia. Entretanto, o grupo de pacientes que apresentou queda do VEF₁ superior a 20% após transplante não apresentou diferença em dias de sobrevida em relação àqueles que tiveram queda menor do VEF₁. Esse fato pode ser devido à presença de causas agudas como motivo de óbito, não dando tempo para detecção

de variações espirométricas. Como não foram coletados os dados relativos às causas das mortes individualmente, a explicação para este achado fica sendo meramente especulativa.

De acordo com o registro da UNOS/OPTN (United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network), no período equivalente à análise deste estudo, as taxas de sobrevivência pós-transplante para FPI são de 66% em 1 ano, 50% em 3 anos e 33% em 5 anos,²⁰ similares às observadas no nosso estudo.

Constatou-se que o transplante pulmonar constitui estratégia terapêutica eficaz em termos de melhora funcional pulmonar e aumento da perspectiva de vida de pacientes com FPI avançada. O incremento funcional pulmonar apresenta tendência de ganho adicional nos 6 a 12 meses seguintes ao procedimento cirúrgico, mantendo-se estável após esse período.

4.1.8 Referências Bibliográficas

1. NICHOLAS W, Collard HR, King TE. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 330–8.
2. THABUT G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Chahla RM, Lesèche G, Fournier M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 469-75
3. KREIDER M, Kotloff RM. Selection of candidates for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 20–27.
4. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation(ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-9.
5. ATS/ ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.

6. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18.
7. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
8. PEREIRA CAC, Barreto SP, Simões JG, PereiraFWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol*. 1992; 18:10-22.
9. SULICA, R Teirstein A, Padilla ML. Lung transplantation in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 314-321.
10. PERROT M, Chaparro C, Mc Rae K, Waddell TK, Hadjiliadis D, Singer LG, Pierre AF, Hutcheon M, Keshavjee S. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1493-501.
11. MOGULKOC N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Greater Manchester Pulmonary fibrosis Consortium. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral to lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:103-8.
12. RUBIN AS. Mortalidade por fibrose pulmonar idiopática no Rio Grande do Sul. *Jornal de Pneumologia* 2003; 29: 121-24.
13. HAYDEN AM, Robert RC, Kriett JM, et al. Primary diagnosis predicts prognosis of lung transplant candidates. *Transplantation* 1993; 55: 1048-50.
14. LATSI PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531–37.
15. COLLARD HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:538–42.

16. FLAHERTY KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, Travis WD, Flint A, Toews GB, Lynch JP III, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543–48.
17. HAVERICH A, Hirt SW, Whalers T, Schafers HJ, Zink C, Borst HG. Functional results after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1994; 13: 48-54.
18. RUBIN AS, Sanchez L, Moraes B, Camargo JJ, Corrêa da Silva LC, Tiecher JF, Nether LCF. Early improvement in pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(7): A99.
19. STUDER SM, Orens JB, McNeil K. Long-term management, functional outcome and results. *Eur Respir Mon* 2003; 26: 179–92.
20. UNOS/OPTN Scientific Registry data as of February 17, 2001. Richmond, VA.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por tratar-se de um estudo de coorte com avaliação retrospectiva, todas as limitações inerentes ao delineamento devem ser consideradas na análise dos dados. Adicionado a esse fato, no intuito de incluir o maior número de pacientes possíveis, a análise engloba um grande período, que inclui o início da década de 90. Isso acarreta que a própria definição e classificação da FPI e DPI estavam em evolução e eram motivo de intenso debate. Disso resulta que possivelmente um ou mais pacientes que não sejam realmente FPI conforme os critérios atuais (ATS/ERS 2002) possam ter sido incluídos, o que provavelmente reflete a média de idade da nossa amostra ser um pouco inferior ao classicamente descrito. Entretanto, seguramente todos os pacientes estudados apresentavam um padrão de doença fibrosante avançada difusa sem etiologia identificada. Além disso, não se dispõe dos dados relativos ao estado dos pacientes ao longo da evolução em termos de presença de infecção ou rejeição do enxerto. Possivelmente os pacientes com estas situações vigentes possam ter feito uma avaliação funcional pulmonar menos regular devido a sua situação clínica. Sabendo da repercussão dessas condições em termos funcionais, isso poderia explicar a ausência de diferença na sobrevida entre os indivíduos que apresentaram queda maior e menor que 20% no VEF_1 ao longo do tempo. Por fim, a própria técnica cirúrgica e o acompanhamento clínico pós-transplante pulmonar sofreram intenso progresso ao longo desse período, o que gera diferenças de manejo recebido pelos pacientes ao longo do tempo.

A melhora da função pulmonar parece estar associada com desfechos favoráveis em pacientes que realizaram transplante pulmonar por FPI, inclusive com maior sobrevida. Porém, a alta mortalidade dos pacientes com FPI e o limitado número de doadores de pulmões requer a descoberta de novas modalidades terapêuticas para tratar a FPI ou servir como ponte até o transplante pulmonar.

6 CONCLUSÕES

O transplante pulmonar unilateral representa alternativa terapêutica eficaz em termos de melhora da capacidade funcional respiratória avaliada por meio de testes de função pulmonar em repouso além de proporcionar aumento do tempo de sobrevida em pacientes com fibrose pulmonar idiopática em fase avançada.

O incremento funcional pulmonar apresenta tendência de ganho adicional nos meses imediatos seguintes ao procedimento cirúrgico, mantendo-se estável após esse período. Não se observou maior mortalidade entre os indivíduos que apresentaram queda do VEF₁ superior a 20%.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA BASE TEÓRICA

1. LIEBOW AA. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog resp* 1975,8:1-31.
2. KATZENSTEIN ALA, Myers JL. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Resp Crit Care Med* 1998, 157: 1301-1315.
3. ATS/ ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;165:277-304.
4. ATS/ERS International Consensus Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment . *Am J Resp Crit Care Med*, 2000.;161:646-664.
5. RUBIN AS, Moreira JS, Porto NS, Irion KL, Moreira RF,Scheidt B. Fibrose pulmonar idiopática: características clínicas e sobrevida em 132 pacientes com comprovação histológica. *Jornal de Pneumologia* 2000; 26: 61-68.)
6. RUBIN A, Moreira JS, Porto NS, Irion KL, Moreira RF,Scheidt B. Fatores prognósticos em fibrose pulmonar idiopática. *Jornal de Pneumologia*,2000; 26 (5): 227-34
7. RUBIN AS. Achados histológicos e sobrevida na fibrose pulmonar idiopática. *Jornal de Pneumologia* 2003; 29: 371-8.
8. KREIDER M, Kotloff RM. Selection of Candidates for Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 20–7.
9. NADROUS HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–9.
10. COLLARD HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, Lasky JA, Loyd JE, Noth I, Olman MA, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636–43.

11. RUBIN AS. Histologic features and survival in IPF- Look to the vessels. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169 (7): A705.
12. MOGULKOC N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:103–8.
13. MARTINEZ FJ, Flaherty K. Pulmonary Function Testing in Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 315–21.
14. NAVA S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 390–5.
15. DOHERTY M, Pearson M, O'Grady E, Pellegrini V, Calverley P. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax* 1997; 52: 998–1002.
16. COTTIN V, Nunes H, Brillet P, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier J; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–93.
17. ROBERTSON H. Clinical application of pulmonary function and exercise tests in the management of patients with interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; 15:1–9.
18. EPLER G, McLoud T, Gaensler E, Mikus J, Carrington C. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 934–9.
19. JEZEK V, Fucik J, Michaljanic A, Jeskova L. The prognostic significance of functional tests in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16: 711–20.
20. JEGAL U, Kim D, Shim T, Lim C, Lee S, Koh Y, Kim W, Kim W, Lee J, Travis W, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 639–44.

21. LATSI PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531–7
22. EGAN J, Martinez F, Wells A, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005; 60: 270–3.
23. GAY S, Kazerooni E, Toews G, Lynch J III, Gross B, Cascade P, Spizarny D, Flint A, Schork M, Whyte R, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1063–72.
24. LYNCH D, Godwin J, Safrin S, Starko K, Hormel P, Brown K, Raghu G, King T Jr, Bradford W, Schwartz D, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488–93.
25. KING T Jr, Tooze J, Schwarz M, Brown K, Cherniack R. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171–81.
26. MIKI K, Maekura R, Hiraga T, Okuda Y, Okamoto T, Hirotani A, Ogura T. Impairments and prognostic factors for survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2003; 97: 482–90.
27. HALLSTRAND T, Boitano L, Johnson W, Spada C, Hayes J, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 25: 96–103.
28. ENRIGHT P, Beck K, Sherrill D. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 235–8.
29. PELLEGRINO R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten C, Gustafsson P, Hankinson J, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–68.

30. HANSON D, Winterbauer R, Kirtland S, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995; 108: 305–10.
31. COLLARD HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538–42.
32. FLAHERTY KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, Travis WD, Flint A, Toews GB, Lynch JP III, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543–8.
33. KING T Jr, Safrin S, Starko K, Brown K, Noble P, Raghu G, Schwartz D. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon- γ 1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 127: 171–7.
34. WATTERS L, King T, Schwarz M, Waldron J, Stanford R. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 97–103.
35. RICHELDI L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; issue 3:CD002880.
36. PEREIRA CA, Malheiros T, Coletta EM, Ferreira RG, Rubin AS, Otta JS, Rocha NS. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med* 2006; 100: 340-7.
37. FLAHERTY KR, Toews GB, Lynch JP III, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL III, Hariharan K, Flint A, Martinez FJ. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001; 110: 278–82.
38. RAGHU G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of

- interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125–33.
39. AZUMA A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al., for the members of the Research Group for Diffuse Lung Diseases in Japan. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040–7.
40. DEMEDTS M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen H, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229–42.
41. WALTER N, Collard HR, and King TE, Current Perspectives on the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 330–8.
42. *EUR Respir Mon*, 2003, 26, a. Printed in UK - all rights reserved. Copyright ERS Journals Ltd 2003; European Respiratory Monograph; ISSN 1025-448x. ISBN 1-904097-29-4.
43. *EUR Respir Mon*, 2003, 26, a. Printed in UK - all rights reserved. Copyright ERS Journals Ltd 2003; European Respiratory Monograph; ISSN 1025-448x. ISBN 1-904097-29-4.
44. COOPER JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, Mauer J, Paradis I, Patterson GA, Smith C, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12: 713–6.
45. SULICA R, Teirstein A, Padilla ML. Lung transplantation in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 314-21.
46. PERROT M, Chaparro C, Mc Rae K, Waddell TK, Hadjiliadis D, Singer LG, Pierre AF, Hutcheon M, Keshavjee S. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1493-501.

47. PETERS SG, Mc Dougall JC, Scott JP, Midthun DE, Jowsey SG. Lung Transplantation: Selection of Patients and Analysis of Outcome. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 85-8.
48. LAU CL, Patterson GA. Current status of lung transplantation. *Eur Resp J*, 2003; 47S: 57s-64s.
49. HAYDEN AM, Robert RC, Kriett JM, et al. Primary diagnosis predicts prognosis of lung transplant candidates. *Transplantation* 1993; 55: 1048-50.
50. MEYERS BF, Lynch JP, Trulock EP. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten – year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 99-107.
51. OUWENS JP, Van den Berg JWK, Van der Bij W, Bôer WJ, Koëter GH. Long-term survival despite early loss of graft function after single lung transplantation for pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 395-401.
52. SEKINE Y, Waddell TH, Martyn AM, Pierre AF, Perrot M, Fischer S, Marshall J, Granton J, Hutcheon MA, Keshavjee S. Risk quantification of early outcome after lung transplantation: donor, recipient, operative, and post-transplant parameters. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 96-104.
53. SMITS JM, Mertens BJ, Van Houwelingen HC, Haverich A, Persijn GG. Predictors of lung transplant survival in eurotransplant. *Am J Transplant* 2003; 3: 1400-6.
54. BENNETT LE, Keck BM, Hertz MI, Trulock EP, Taylor DO. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. *Clin Transpl* 2001; 25-40.
55. THABUT G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla, Leseche G, Fournier M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003; 126: 469-75.

56. CHARMAN SC, Sharples LD, Mc Neil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Hear Lung Transplant* 2002; 21: 226-232.
57. MONTROYA A, Mawulawde K, Houck J, Sullivan H, Lonchyna V, Blakeman B, Hinkamp T, Garrity E, Pifarre R. Survival and functional outcome after single and bilateral lung transplantation. Loyola Lung Transplant Team. *Surgery* 1994; 116: 712-8.
58. LANUZA DM, Lefaiver C, Cabe M, Farcas GA, Garrity E. Prospective study of functional status and quality of life before and after lung transplantation. *Chest* 2000; 118: 115-22.
59. RUBIN AS, Sanchez L, Moraes B, Camargo JJ, Corrêa da Silva LC, Tiecher JF, Nether LCF. Early improvement in pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169 (7): A99.
60. HAVERICH A, Hirt SW, Whalers T, Schafers HJ, Zink C, Borst HG. Functional results after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 48-54.
61. CHACON RA, Corris PA, Dark JH, Gibson GJ. Comparison of the functional results of single lung transplantation for pulmonary fibrosis and chronic airway obstruction. *Thorax* 1998; 53: 43-9.

ANEXOS

ANEXO B. TABELAS DOS DADOS INDIVIDUAIS DOS PACIENTES

Tabela A1. Características demográficas e espirométricas basais de cada paciente

	PACIENTES	IDADE	GÊNERO	PULED	CVF (L)	CVF(%)	VEF ₁ (L)	VEF ₁ (%)	VEF ₁ /CVF
1	JP	61	1	2	1.78	40	1.75	49	0.983146
2	ECC	49	1	2	0.9	22	0.89	28	0.988889
3	ISG	43	2	1	0.63	22	0.55	23	0.873016
4	RAB	48	1	0	1.43	39	1.19	39	0.832168
5	FAL	53	1	1	1.34	34	1.22	38	0.910448
6	CD	67	1	1	1.73	50	1.39	50	0.803468
7	MGSCBD	46	2	2	1.05	32	0.77	27	0.733333
8	MHE	62	2	1	1.27	42	1.07	44	0.84252
9	ACF	59	1	1	1.3	26	1.3	37	1
10	OBA	62	1	1	2.24	53	2.13	71	0.950893
11	LCFS	67	1	1	1.34	30	1.25	41	0.932836
12	AMG	56	1	2	1.92	47	1.84	61	0.958333
13	ISR	64	1	0	1.7	39	1.58	52	0.929412
14	STC	67	2	1	0.81	29	0.78	39	0.962963
15	WJT	55	1	1	1.08	26	1.04	32	0.962963
16	JFS	61	1	1	1.47	36	1.31	45	0.891156
17	CMS	44	1	2	1.22	33	1.49	41	1.221311
18	SC	40	2	2	0.58	15	0.57	19	0.982759
19	SO	48	1	1	2.84	57	1.99	49	0.700704
20	JHD	44	1	1	1.12	24	1.03	28	0.919643
21	JÁ	63	1	1	2.42	71	1.79	70	0.739669
22	MFFP	56	1	2	1.21	31	1.12	35	0.92562
23	NFE	55	1	1	2.45	70	2.08	79	0.84898
24	FAZ	72	1	1	1.96	52	1.8	70	0.918367
25	GMA	62	1	0	1.07	27	0.91	29	0.850467
26	AS	60	1	0	1.85	42	1.83	58	0.989189
27	PNJF	46	1	1	2.41	54	2.44	63	1.012448
28	MAR	65	1	1	1.39	34	1.08	34	0.776978
29	JBP	48	1	2	2.28	49	1.66	47	0.72807
30	MPD	56	2	1	1.04	42	0.86	42	0.826923
31	WJS	55	1	1	2	37	1.71	40	0.855
32	SAV	59	1	1	1.5	38	1.2	38	0.8
33	JROV	70	1	1	1.72	48	1.65	61	0.959302
	Média	56.45			1.55	39.12	1.37	44.81	0.89
	DP	8.58			0.56	13.16	0.47	15.01	0.11

Siglas: gênero (1=masculino; 2=feminino); PULED (lado do pulmão transplantado) (0=não disponível; 1=esquerdo, 2=direito)

Tabela A2. Volumes pulmonares e difusão do monóxido de carbono basais de cada paciente

	PACIENTES	CPT (L)	CPT (%)	CRF (L)	CRF (%)	VR (L)	VR (%)	D _L CO	D _L CO (%)
1	JP								
2	ECC								
3	ISG								
4	RAB	2.72	49	1.58	59	1.31	73		
5	FAL								
6	CD	3.51	62	2.92	102	1.79	81	5.04	20
7	MGSCBD								
8	MHE								
9	ACF	2.61	35	1.71	41	1.27	51	5.28	19
10	OBA	3.36	53	1.96	55	1.36	63	9.63	36
11	LCFS	2.65	38	1.21	31	1.21	50	8.43	32
12	AMG	3.71	61	2.49	74	2.1	106	5.35	20
13	ISR	3.6	54	2.37	64	2	87		
14	STC	1.44	32	0.96	37	0.72	41		
15	WJT								
16	JFS	2.72	44			1.26	59	6.98	27
17	CMS	1.97	38	1.01	36	0.76	51	3.68	13
18	SC	1.63	28	1.11	35	1.08	57		
19	SO							14.11	48
20	JHD	1.56	25	0.84	25	0.59	37	4.25	14
21	JÁ					1.22	65		
22	MFFP	2.1	35	1.18	32	0.89	43	2.5	9
23	NFE					1.47	83		34
24	FAZ	2.92	48	1.26	37	0.93	40	5.59	23
25	GMA								
26	AS	2.91	44	1.88	50	1.27	56	12.7	48
27	PNJF					0.38	21		
28	MAR								
29	JBP	3.18	47	1.79	48	1.08	53	5.95	21
30	MPD	2.31	61	1.72	75	1.33	101	7.06	39
31	WJS	2.97	39	1.27	33	1.08	43	7.67	27
32	SAV	6.98	116	5.86	169	5.53	257		
33	JROV								
	Média	2.89	47.84	1.84	55.72	1.39	69.0	6.94	26.87
	DP	1.20	19.79	0.15	34.48	1.01	47.06	3.20	11.78