

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

**Impacto de um Programa de Reabilitação Pulmonar Sobre a Qualidade de
Vida Relacionada à Saúde e a Capacidade Funcional em Indivíduos
Portadores de Fibrose Pulmonar Idiopática**

Fabício Farias da Fontoura

Porto Alegre, 2013

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

**Impacto de um Programa de Reabilitação Pulmonar Sobre a Qualidade de
Vida Relacionada à Saúde e a Capacidade Funcional em Indivíduos
Portadores de Fibrose Pulmonar Idiopática**

Fabício Farias da Fontoura
Orientador: Prof. José da Silva Moreira

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

Porto Alegre, 2013

CIP - Catalogação na Publicação

Fontoura, Fabricio Farias da

Impacto de um programa de reabilitação pulmonar sobre a qualidade de vida relacionada à saúde e a capacidade funcional em indivíduos portadores de fibrose pulmonar idiopática / Fabricio Farias da Fontoura. -- 2013.

70 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. reabilitação pulmonar. 2. fibrose pulmonar idiopática. 3. qualidade de vida. 4. teste de caminhada de seis minutos. 5. dispneia. I. Moreira, José da Silva, orient. II. Título.

Dedicatória

A minha esposa Marília,
pelo constante incentivo, compreensão, paciência, amor e sabedoria.

Aos meus anjinhos, meus filhos Pietro e Giovana,
por preencher minha vida de alegria, desafios, muito amor e carinho.

Aos meus amados pais,
que não mediram esforços para proporcionar conhecimento aos seus três filhos
com muito amor, carinho e persistência.

Amo vocês!

Agradecimentos

Ao meu orientador Professor Dr. José da Silva Moreira, por aceitar a orientação durante o andamento da pesquisa e acreditar nesse trabalho, sempre com muita paciência, serenidade e muito incentivo à pesquisa. A você o meu reconhecimento e gratidão.

Ao Professor Dr. Paulo José Zimmermann Teixeira, pela oportunidade de reingressar no mundo da pesquisa e pós-graduação, sempre com uma NOVA perspectiva de ver e entender os fatos, buscando constantemente o amadurecimento e o crescimento profissional de forma consistente, racional e afetuosa. Muito obrigado.

Aos meus pais pelos ensinamentos diários, com muito amor, carinho, dedicação e humildade. Meus profundos agradecimentos por todo amor, zelo e carinho dispensado à Marília e aos meus filhos Pietro e Giovana nos momentos em que necessitei ficar ausente. Vocês são pais e avós fantásticos!

Em especial, a minha esposa Marília Bernadeli, por me proporcionar o prazer de compartilhar a vida, sendo minha maior incentivadora e companheira perfeita. Muito obrigado, meu amor, pela dedicação quase patológica com nossos filhos, muitas vezes assumindo o papel de pai para que eu tivesse condições de me dedicar a este trabalho. Seu apoio e compreensão fizeram com que eu acreditasse novamente na minha capacidade e seguisse em frente. Esta conquista é para nossa linda família. Sem palavras. Te amo.

Aos meus filhotes, Pietro, que nasceu no início da concepção deste trabalho e me encheu de energia e vigor, e Giovana, que nasceu durante a realização do mesmo, renovando minhas energias. Filhos, obrigado pela compreensão da minha ausência. O papai ama muito vocês, agora espero poder admirá-los acordados também. Amo muito vocês.

Às minhas irmãs Fabiana e Fabrina pelo apoio, mesmo que distantes, sempre estiveram próximas. Compartilhamos momentos fundamentais na minha trajetória. Aos meus cunhados um agradecimento especial pela amizade e alegria em tê-los em nossa família.

Aos colegas e amigos Álvaro dos Santos e Guilherme Watte pelos ensinamentos, assessoria estatística e amizade verdadeira, especialmente ao Guilherme, que esteve muito presente nesses últimos momentos decisivos para mim e difíceis para ele. Vocês são profissionais diferenciados.

Aos colegas fisioterapeutas e estagiários que passaram pela reabilitação pulmonar, principalmente a minha colega Juliessa Florian, que sempre me incentivou a realizar este trabalho, e ao coordenador da fisioterapia Jocimar Muller, que me oportunizou trabalhar na Reabilitação Pulmonar, e à fisioterapeuta Dionéia Oliveira, que auxiliou nas coletas.

Aos funcionários do Pavilhão Pereira Filho, principalmente do ambulatório, laboratório de função pulmonar, e a todos que compõem o corpo clínico deste hospital, tornando-o referência internacional em pneumologia. Ao grupo de transplante de pulmão pelos constantes ensinamentos, companheirismo e profissionalismo, sinto-me honrado em integrar de forma modesta esta equipe tão brilhante.

À enfermeira Elenice Costella Rode, que com sua sensibilidade e humanismo me acolheu e apoiou. Sempre prezando pela qualidade e humanismo no atendimento aos enfermos. Muito obrigado.

Aos meus queridos e estimados pacientes, que lutam pela vida na angustiante lista de espera por um pulmão, obrigado pelas lições diárias de determinação e fé.

Sumário

Lista de Abreviaturas	viii
Lista de tabelas	x
Lista de figuras	xi
Resumo	xii
Abstract	xiii
1 Revisão de Literatura	1
1.1 Fibrose Pulmonar Idiopática	1
1.1.1 Epidemiologia	1
1.1.2 Fatores de risco	2
1.1.3 Patogênese	2
1.1.4 Apresentação clínica	3
1.1.5 Diagnóstico	4
1.1.6 Tratamento	7
1.1.7 Prognóstico	9
1.2 Qualidade de vida relacionada à saúde	10
1.2.1 <i>Short Form Health Survey – SF36</i>	10
1.3 Teste de caminhada de seis minutos	14
1.4 Reabilitação Pulmonar	17
2 Justificativa	20
3 Objetivos	22
3.1 Objetivo Geral	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4 Referências da Revisão da Literatura	23
5 Artigo Científico	28
6 Anexo I do artigo científico	48
7 Conclusões	56
8 Considerações Finais	57

Lista de Abreviaturas

%	Percentual
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CVF	Capacidade Vital Forçada
DCO	Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono
DP	Desvio Padrão
DPIs	Doenças Pulmonares Intersticiais
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DR	Distância Relativa (DTC6 km x peso Kg)
DTC6	Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FC	Frequência Cardíaca
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg	Quilogramas
Kg/m ²	Quilograma por Metro Quadrado
Km	Quilômetros
m	Metros
m%	Metros por percentual
Máx	Máximo
Mín	Mínimo
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mMRC	<i>modified Medical Research Council</i>
MRC	<i>Medical Research Council</i>
NAC	N-acetilcisteína
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDS	Produto da Distância Saturação (DTC6 x SpO ₂)
PIU	Pneumonia Intersticial Usual
PSAP	Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar
QV	Qualidade de Vida

QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RP	Reabilitação Pulmonar
RS	Estado do Rio Grande do Sul
SF36	<i>Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey</i>
SGRQ	<i>Saint George Respiratory Questionary</i>
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
TC6	Teste de Caminhada de Seis Minutos
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TXP	Transplante de Pulmão
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VEF ₁ /CVF	Índice de <i>Tiffeneau</i>

Lista de tabelas

Dissertação

Tabela 1 - Fatores associados com aumento do risco de morte em fibrose pulmonar idiopática.....	9
--	---

Artigo

Tabela 1 - Características basais demográficas, clínicas e fisiológicas dos pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática encaminhados à reabilitação pulmonar	50
---	----

Tabela 2 - Características basais fisiológicas e clínicas dos pacientes que completaram o programa de reabilitação pulmonar.....	51
---	----

Tabela 3 - Variáveis do teste de caminhada de seis minutos antes e após o programa de reabilitação pulmonar.....	52
---	----

Tabela 4 - Efeito do aumento no fluxo de oxigênio sobre a variação dos desfechos avaliados através do teste de caminhada de seis minutos.....	56
--	----

Tabela 5 - Variáveis da qualidade de vida relacionada à saúde verificada através do questionário SF36, antes e após o programa de reabilitação pulmonar	57
--	----

Lista de figuras

Dissertação

Figura 1 - Imagens da tomografia computadorizada de alta resolução demonstrando um padrão de pneumonia intersticial usual.....06

Figura 2 - Curso do desenvolvimento de sequelas ou comorbidades em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática.....13

Artigo

Figura 1 – Representação por meio gráfico (*Boxplot*) da comparação entre as médias da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos antes e após o período da reabilitação pulmonar..... 52

Resumo

Introdução: A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma grave doença pulmonar crônica com sintomas de dispneia progressiva, resultando na diminuição da capacidade de exercício, impactando negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). A reabilitação pulmonar (RP) melhora a capacidade funcional (CF) com redução dos sintomas, porém na FPI avançada seus efeitos e magnitudes são pouco conhecidos. **Objetivo:** Avaliar o impacto da RP sobre a QVRS e a CF em pacientes portadores de FPI. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva em que foram revisados dados de 56 prontuários de pacientes em lista de transplante de pulmão com diagnóstico de FPI de acordo com o consenso da *American Thoracic Society* 2011, submetidos a 12 semanas (36 sessões) de RP ambulatorial entre o período de janeiro de 2008 a outubro de 2012. Foram avaliadas a CF e a QVRS através do teste de caminhada de seis minutos (TC6) e do questionário 36-item *short-form survey*, SF36, respectivamente, antes e imediatamente após a RP. **Resultados:** Vinte e sete pacientes foram incluídos no estudo, 16 (61%) gênero masculino com idade média de 53 ±13 anos. Dezoito pacientes (68%) tinham diagnóstico histológico por biópsia pulmonar com padrão de pneumonia intersticial usual (PIU), com tempo médio de diagnóstico de 3 ±1,7 anos. Quanto à classificação da dispneia pela escala *modified Medical Research Council* (mMRC) basal, 59% dos pacientes foram classificados entre 3-4. Houve aumento significativo na distância percorrida de 393 ±88 metros para 453 ±90 metros ($p<0,001$). As medianas de dispneia sofreram diminuição significativa ($p=0,01$) na escala do mMRC de 2 (IC95%: 1-4) para 1 (IC95%: 1-4) e de 5 (Mín/Máx:1-10) para 3 (Mín/Máx:0-10) no BORG de dispneia no final do TC6. Apesar de caminharem maiores distâncias, a fadiga em membros inferiores foi menor com uma mediana de 2 (Mín/Máx:0-10) para 1 (Mín/Máx:0-9) ($p=0,02$). Houve aumento em 5 dos 8 domínios, porém somente a capacidade funcional foi significativa de 26 (IC95%: 19-33) para 37 (IC95%: 27-48) ($p<0,05$); os demais domínios não tiveram significância estatística. **Conclusão:** Observaram-se nestes pacientes aumentos da CF, com diminuição dos sintomas dispneia e fadiga; o que não se refletiu em melhora clínica na QVRS em portadores de FPI em lista de transplante de pulmão após um programa de RP.

Palavras-chave: dispneia; exercício; fibrose pulmonar idiopática; reabilitação; qualidade de vida, teste de esforço.

Abstract

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic lung disease with severe symptoms of progressive dyspnea, resulting in decreased exercise capacity, negatively impacting the health-related quality of life (HRQL). Pulmonary rehabilitation (PR) improves functional capacity (FC) with reduction in symptoms, but in advanced IPF, its effects and magnitudes are unknown. **Objective:** To evaluate the impact of PR and in HRQL and in FC of patients with IPF. **Methods:** Coorte study with a retrospective review of data from 56 medical records of patients on lung transplant list diagnosed with IPF according to the American Toracic Society 2011 consensus, submitted to 12 weeks (36 sessions) of outpatient RP between January 2008 and October 2012. The FC and the HRQL were assessed through a six-minute walk test (6MWT) and the 36-item short-form survey (SF36) respectively before and immediately after PR. **Results:** Twenty-seven patients were included in the study, 16 (61%) male with a mean age of 53 ± 13 years. Eighteen patients (68%) had histologic diagnosis by lung biopsy compatible with usual interstitial pneumonia (UIP), with median time from diagnosis of 3 ± 1.7 years. Regarding the classification of the dyspnea in the modified Medical Research Council (mMRC) scale, 59% of patients were classified between 3-4. There was a significant increase in the distance covered from 393 ± 88 meters to 453 ± 90 meters ($p < 0.001$). The baseline medians of dyspnea had a significant decrease ($p = 0.01$) in the mMRC scale from 2 (CI 95%: 1-4) to 1 (CI 95%: 1-4) and the median decreased from 5 (Min/Max: 1-10) to 3 (Min/Max :0-10) in the Borg dyspnea index at the end of the 6MWT. Although the patients walked greater distances, they had less fatigue in the legs, with a median decrease from 2 (Min/Max: 0-10) to 1 (Min/Max: 0-9) ($p = 0.02$). There was an increase in 5 of the 8 domains, but only the functional capacity was significant: from 26 (CI95%: 19-33) to 37 (CI95%: 27-48) ($p < 0.05$), while the remaining areas were not statistically significant. **Conclusion:** We observed increases of FC in these patients, with decreased symptoms of dyspnea and fatigue; which were not reflected in clinical improvement in HRQL of patients with IPF on lung transplant list after a PR program.

Keywords: dyspnea, exercise, idiopathic pulmonary fibrosis, rehabilitation, quality of life, exercise test.

1 Revisão de Literatura

1.1 Fibrose Pulmonar Idiopática

Muitas das doenças agudas ou crônicas de pulmão, com graus variáveis de inflamação pulmonar e fibrose, são referidas coletivamente como doenças pulmonares intersticiais (DPIs) ou doenças pulmonares difusas do parênquima pulmonar. A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica, de etiologia incerta, que ocorre primariamente em adultos mais idosos, sendo limitada aos pulmões e associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU) (1). Este padrão pode ser inferido pelos achados tomográficos em muitos casos (1). A definição da FPI requer a exclusão de outras formas de pneumonias intersticiais idiopáticas e doenças intersticiais associadas com medicamentos, doenças sistêmicas ou exposições ambientais (1, 2).

1.1.1 Epidemiologia

Ainda não existem estudos de larga escala de incidência ou prevalência em FPI; os dados relatados são baseados somente em estimativas (1). Quanto a sua prevalência, é estimada em torno de 30 casos por 100.000 pessoas, sendo cerca de setenta e cinco por cento mais comum em homens e naqueles com história de tabagismo. A incidência é aumentada em pacientes com idade superior a 50 anos, tendo uma idade média de 67 anos, afetando mais de 100 indivíduos por 100.000 pessoas com idade igual ou superior a 75 anos (3,4). A variação no valor de prevalência da FPI pode ser explicada pela não uniformidade dos critérios diagnósticos, bem como diferenças na população e no desenho dos estudos (1). Permanece desconhecido se a incidência ou prevalência da doença sofre influência étnica, geográfica, cultural ou de fatores raciais (1).

Em um estudo realizado no Estado do Rio Grande do Sul (RS) (5), utilizando como referência um estudo epidemiológico realizado no Estado do Novo México (6), os pesquisadores estimaram uma incidência de 149 casos para homens (população masculina no RS: 4.739.738) e 128 casos para

mulheres (população feminina no RS: 4.898.304), enquanto que a prevalência seria de 8,1 casos por 100.000 habitantes para homens e 6,7 casos por 100.000 habitantes para mulheres (5).

1.1.2 Fatores de risco

Muitos fatores de risco têm sido associados com a FPI, embora ainda sem evidência de relação causal: (1, 4)

- Aspiração crônica decorrente de refluxo gastro-esofageano;
- Diabetes *Mellitus*;

Infecções Virais:

- Vírus da Hepatite C;
- Citomegalovirus;
- Vírus *Epstein-Barr*;

Exposições:

- Tabagismo (particularmente com histórico de mais de 20 maços/ano);
- Ao gado;
- A drogas (7);
- Pó de madeira;
- Poeiras de metais;
- Poeiras de rochas, areia e sílica.

Existem também evidências de uma participação genética. A FPI familiar tem sido observada em menos de 5% dos casos, podendo afetar dois ou mais membros da mesma família biológica primária, e o tabagismo é um fator importante (4). Os critérios usados para definir a FPI familiar e a FPI esporádica são clinicamente e histologicamente indistinguíveis, um início mais precoce da doença pode ser esperado na FPI familiar, todavia parecem ter diferentes padrões de transcrição dos genes (1).

1.1.3 Patogênese

A pneumonia intersticial usual (PIU) é a marca histológica da FPI (8). A teoria mais aceita para a patogenia da PIU envolve a interação entre a agressão ao epitélio alveolar ou apoptose e reparo mesenquimal anormal. O

dano ao epitélio alveolar, de maneira localizada, resulta em exsudação de fibrina, que serve de ponte para a invasão de miofibroblastos, formação dos focos fibroblásticos e deposição de matriz extracelular, determinado pela perda da arquitetura pulmonar e perda progressiva da função pulmonar. Este processo é secundário a um desequilíbrio entre fatores pró-fibrogênicos e anti-fibrogênicos. Diversos fatores de crescimento, tais como o fator de transformação de crescimento (TGF- β 1), angiotensina II, citocinas TH2, radicais livres de oxigênio e metaloproteases, entre outros, junto com a redução dos mediadores antifibrogênicos, tais como prostaglandina E2, estão envolvidos na patogenia da FPI (4).

No reparo normal, ocorre apoptose dos miofibroblastos, o que não ocorre na FPI, explicando persistência do processo. As células epiteliais alveolares são também incapazes de reconstituir o revestimento alveolar por tendência à apoptose associada à proliferação e migração prejudicadas (4).

O papel da inflamação na FPI é controverso, conceitos iniciais propunham que a inflamação era central para desencadear a doença, porém recentemente foi visto que a inflamação tem uma pequena significância nesse processo (8). Estudos recentes estão correlacionando a inflamação pulmonar a um prognóstico reservado, ou fornecendo evidências de respostas imune adaptativas no pulmão dos pacientes com FPI. Alguns autores sugerem que mecanismos imunes desenvolvem um importante papel na progressão da doença e potencialmente na iniciação da mesma (8).

1.1.4 Apresentação clínica

A história natural é variável, alguns pacientes morrem em um ano após o diagnóstico e outros vivem mais que 10 anos (8). A dispneia progressiva e a tosse não produtiva são sintomas habituais que comprometem a capacidade funcional, a qualidade de vida e podem se tornar incapacitantes em estágios avançados da doença (1, 4, 7, 9, 10).

Mudanças basais e durante um período de 6 meses e um ano nos valores de dispneia são preditivos de mortalidade, sendo que pacientes com aumento de dispneia têm uma sobrevida reduzida. Normalmente as escalas utilizadas para avaliação da dispneia possuem um valor subjetivo e dependente

da interpretação de cada paciente (11). A extensão da doença e o comprometimento funcional e a dispneia são variáveis frequentemente desconsiderados no momento do diagnóstico, já que são atribuídas ao tabagismo, à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou até mesmo ao envelhecimento. (1,4). O tempo de história varia em geral de 6 a 24 meses até o diagnóstico. Ocasionalmente a doença é detectada em fase assintomática (4). O exame físico demonstra estertores em velcro nas bases pulmonares em até 90% dos casos. Hipocratismo digital é observado em 30 a 40% dos casos e carrega pior prognóstico. Achados de hipertensão arterial pulmonar (HAP) podem ser encontrados em fases tardias da doença com uma prevalência de 8% a 46% e estão associados com uma alta mortalidade em pacientes com FPI (11, 12).

As exacerbações agudas na FPI ocorrem em 10-50% dos pacientes e são caracterizadas por:

- 1) Aumento da dispneia em um curso inferior a um mês;
- 2) Novos achados de infiltrados pulmonares na radiografia de tórax;
- 3) Piora na hipoxemia, definida como uma redução >10 mmHg na tensão arterial de oxigênio;
- 4) Ausência de infecção ou insuficiência cardíaca.

1.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico de um indivíduo que apresente lesões difusas do parênquima pulmonar deve iniciar com elucidação de uma extensa história que deve incluir sintomas, sinais sugestivos da desordem, exposições ambientais e ocupacionais, uso de medicamentos, drogas e histórico familiar. A idade do paciente no momento da apresentação dos sintomas é um dado importante, pois a FPI é uma doença que geralmente acomete indivíduos acima de 50 anos de idade (1, 3, 4, 7).

Uma vez que a FPI encontra-se dentro de um grupo grande de doenças, fica difícil fazer seu diagnóstico apenas pela clínica e exame físico, daí a necessidade dos exames complementares para firmar o diagnóstico. Entre os principais, temos: radiografia, tomografia computadorizada de alta resolução, testes da capacidade pulmonar como espirometria e/ou pletismografia, sendo a

biópsia pulmonar o padrão áureo para avaliação histológica do tecido comprometido, capaz de diferenciar demais lesões que se assemelham ao quadro da FPI (1,4,7). A biópsia pulmonar pode ser realizada por via fibrobroncoscopia ou a céu aberto. É indicado que se faça a retirada desses fragmentos de mais de um lobo e que sejam retirados de 4 a 6 fragmentos de tecido para que se estabeleça o diagnóstico (13).

Em 2000, uma diretriz sugeriu critérios diagnósticos para a FPI. Na ausência de biópsia pulmonar cirúrgica, o diagnóstico de FPI seria provável após a exclusão de outras causas potenciais para DPIs (4,7).

Na radiografia encontramos uma imagem caracterizada por um infiltrado intersticial que, no início, está finamente distribuído (aspecto de “vidro fosco”), com localização preferencialmente no terço inferior do pulmão. Com a evolução da doença, esse infiltrado tende a se estender para campos médios pulmonares até atingir o pulmão difusamente, num estágio mais avançado. Nesse estágio, o parênquima adquire o aspecto de “favo de mel” ou faveolamento, podendo ainda ser encontrado sinais radiológicos sugestivos de hipertensão pulmonar (1-3,7,14).

A tomografia computadorizada e a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) representam um grande avanço radiológico no diagnóstico de FPI. O padrão sugestivo visto nesses exames corresponde a infiltrados reticulares irregulares, predominantes em áreas subpleurais e bases; outra observação comum é de faveolamento em 90% dos casos, diferente da radiografia em que é observado o faveolamento em 30% dos casos (1,7). Para o diagnóstico de FPI ser aceito, a sensibilidade da TCAR é maior do que seu valor preditivo positivo, quando os achados típicos estão presentes, preenchidas as condições de exclusão de doenças ocupacionais e ambientais relevantes, colagenoses e lesões pulmonares por drogas (4). A atual diretriz divide os critérios diagnósticos tomográficos como definitivos, possíveis e inconsistentes com padrão PIU. Para o padrão definitivo, deve haver a presença de todos os quatro critérios descritos abaixo (1):

- Predominância basal e subpleural;
- Alterações reticulares;
- Faveolamento, com ou sem bronquiectasias de tração;
- Ausência de achados inconsistentes.

A diretriz nacional de doenças pulmonares intersticiais sugere os seguintes critérios para o diagnóstico de FPI (4):

- 1) Padrão tomográfico definitivo (biópsia desnecessária);
- 2) Padrão tomográfico possível (reticular basal subpleural sem faveolamento);
- 3) Padrão tomográfico com vidro fosco em bases;
- 4) Biópsia cirúrgica com PIU definitiva ou provável.

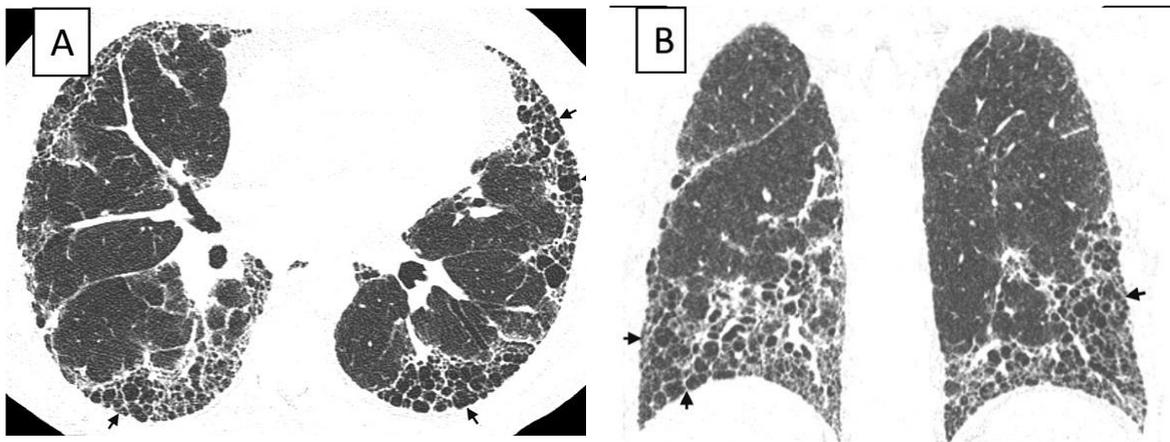


Figura 1. Imagens da tomografia computadorizada de alta resolução demonstrando um padrão de pneumonia intersticial usual, adaptado de Raghu et al. 2011 (1).

As provas de função pulmonar são importantes para indicar a capacidade funcional do pulmão bem como seu grau de comprometimento. A lavagem broncoalveolar fornece importantes informações a respeito das células coletadas das vias aéreas como possíveis alterações morfológicas indicativas de fibrose (7,13).

Em 2002, a *American Thoracic Society (ATS)* e a *European Respiratory Society (ERS)* estabeleceram um consenso para classificar as pneumonias intersticiais idiopáticas de acordo com dados clínicos, radiológicos e patológicos quando existe ausência de biópsia cirúrgica. Na existência de todos os critérios principais e pelo menos três critérios secundários, aumenta a probabilidade de diagnóstico correto de FPI (13,15).

ATS/ERS 2002 – Critérios clínicos para se fazer um diagnóstico de FPI na ausência de biópsia pulmonar cirúrgica (13):

Critérios principais:

- Exclusão de outras causas conhecidas de DIP (tais como a toxicidade de certas drogas, exposições ambientais e doenças do tecido conjuntivo);
- Evidência de restrição (tais como capacidade vital reduzida frequentemente com repouso ou com uma razão VEF₁/CVF aumentada) em estudos sobre função pulmonar e troca gasosa deficientes em repouso ou com exercício (PA-aO₂ aumentada ou DCO diminuída);
- Anormalidades reticulares bibasilares e faveolamento, com opacidades em vidro fosco não volumosas na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução;
- Biópsia transbrônquica ou lavado broncoalveolar excluindo diagnósticos alternativos;

Critérios secundários:

- Idade > 50 anos;
- Início insidioso de dispneia aos esforços sem outra explicação;
- Duração da doença > 3 meses;
- Crepitações inspiratórias bibasilares (de qualidade seca ou semelhante a “velcro”).

Esses critérios foram elaborados com base na opinião consensual de especialistas e têm sido largamente empregados, tornando-se comum nas publicações atuais (1).

1.1.6 Tratamento

Não existe cura para a FPI. O tratamento é somente paliativo, com o intuito de diminuir os sintomas e retardar a progressão da doença.

Ao longo do tempo, muitas tentativas terapêuticas foram realizadas, porém evidências fracas foram observadas nos desfechos avaliados. A terapia anti-inflamatória, que inclui o uso de corticosteroides, hoje é fortemente contraindicada pelas diretrizes (1,4). Outros fármacos citotóxicos e imunossupressores foram usados, incluindo azatioprina e ciclofosfamida, porém não existem evidências suficientes para confirmar e contraindicar esses fármacos até o momento. A terapia antioxidante é disponível, visto que o

estresse oxidativo acentua a inflamação e a fibrose, tendo um importante papel na patogenia da doença. A N-acetilcisteína (NAC) é um potente antioxidante e é um precursor da glutatona. Com altas doses parece ter um efeito favorável sobre a função pulmonar, porém não existem evidências suficientes para essa afirmação. A terapia antifibrótica está sendo atualmente a mais estudada através da pirfenidona, que é uma molécula sintética de baixo peso com ações antioxidantes, antifibrótica e anti-inflamatória. Esse medicamento ainda não foi liberado no Brasil, porém foi liberado para tratamento da FPI leve e moderada (1,4). A sedação da tosse é outra medida que é utilizada em casos sintomáticos e com piora progressiva (15).

A hipoxemia noturna é comum em pacientes com FPI e pode causar impacto na qualidade de vida, principalmente quando associada a uma diminuição da capacidade funcional e isolamento social (16). Não existem dados que demonstrem os benefícios da suplementação de oxigênio em pacientes com FPI (17-19). Porém, é prudente ofertar a suplementação de oxigênio para pacientes que apresentam hipoxemia ou dessaturação periférica de oxigênio significativa em repouso ou em exercício (1). Estudos apontam alguns possíveis benefícios da suplementação de oxigênio sobre a qualidade de vida, capacidade de *endurance* e exercício de alta intensidade (1). O seu uso é frequente em programas de reabilitação pulmonar nos pacientes que fazem hipoxemia induzida pelo exercício (20). Em estágio avançado da doença, a suplementação de oxigênio é um componente crítico no manejo desses pacientes (1).

O transplante de pulmão pode ser uma opção em pacientes com idade inferior a 65 anos e sem respostas ao tratamento e que se encaixem nos critérios pré-estabelecidos para a realização da cirurgia (1,7). Atualmente a FPI corresponde a aproximadamente 30% de todos os transplantes realizados no mundo (20). O transplante de pulmão deve ser considerado desde o diagnóstico da doença. Hoje é a única forma de tratamento capaz de prolongar a sobrevida em pacientes com fibrose pulmonar idiopática em estágio avançado (1,20).

1.1.7 Prognóstico

O prognóstico desses pacientes é de 2 a 5 anos de vida após o diagnóstico, sendo a progressão imprevisível, podendo ultrapassar 10 anos (4, 8). As variáveis clínicas basais no momento do diagnóstico podem auxiliar na no prognóstico e sobrevida de pacientes com FPI. Estas variáveis incluem idade, gravidade dos sintomas, duração da doença, características radiológicas e fisiologia pulmonar. Na tabela abaixo, são apresentados fatores basais e longitudinais associados à mortalidade em pacientes com FPI (1).

Tabela 1. Fatores associados com aumento do risco de morte em FPI.

Fatores basais^a

Grau de dispneia^b
Dessaturação $\leq 88\%$ durante o TC6
DLCO < 40 % do predito
Extensa área de faveolamento na TCAR
Hipertensão Pulmonar

Fatores longitudinais

Aumento no grau de dispneia^b
Diminuição na Capacidade Vital Forçada $\geq 10\%$ do valor absoluto
Diminuição na DCO $\geq 15\%$ do valor absoluto
Agravamento da fibrose na TCAR

Definição das abreviações: TC6 = teste de caminhada de seis minutos; DCO = Capacidade de difusão do monóxido de carbono; TCAR = Tomografia computadorizada de alta resolução.

^a Não está claro que o valor basal da capacidade vital forçada seja preditivo.

^b Atualmente a quantificação do grau de dispneia não é uniforme.

1.2 Qualidade de vida relacionada à saúde

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define qualidade de vida (QV) como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e do sistema de valores em que vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (21). Mesmo na ausência de uma definição universal para o termo QV, em qualquer lugar do mundo, as pessoas são familiarizadas com o termo e entendem o que ele compreende. Em estudos clínicos, o termo QV deixa de ser amplo e torna-se mais específico, passando a se chamar qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (22). A maioria dos instrumentos de avaliação de QV tem sido desenvolvida nos Estados Unidos e Inglaterra, diferindo em sua forma de aplicação, extensão e conteúdo (23). Existem dois campos de aplicação de medidas de QV que podem ser classificados em: genéricos ou específicos. Os genéricos são destinados para uso geral de base populacional, independentemente da doença ou condição do paciente, bem como para indivíduos hígidos; e os específicos são destinados ao estudo da qualidade de vida de indivíduos doentes e/ou submetidos a intervenções médicas. Um instrumento genérico utilizado amplamente para avaliação da QVRS de pacientes com diversas doenças, inclusive doenças pulmonares, é o *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey (SF36)*, sendo responsivo a intervenções e de fácil compreensão e aplicabilidade (24-26). A qualidade de vida relacionada à saúde é um importante parâmetro para mensuração do impacto e da progressão de doenças crônicas (25). Alguns pesquisadores apontam que ambos os questionários genéricos ou específicos são capazes de avaliar de forma confiável a QVRS em pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática, porém os autores sugerem que sejam feitos ajustes em questionários específicos ou elaboração de um questionário padrão para FPI (14,16,25,27).

1.2.1 *Short Form Health Survey – SF36*

O SF-36 é um questionário genérico de avaliação de QVRS, que foi desenvolvido por Ware e Sherbourne, em 1992, para ser utilizado em pesquisa,

na prática clínica, avaliações de políticas de saúde e pesquisas gerais de população. Avalia tanto aspectos negativos da saúde (doença ou enfermidade) como os aspectos positivos (bem-estar). Têm sido usado para avaliação de QVRS de uma variedade de doenças respiratórias crônicas, como a DPOC, asma, FPI, e para pacientes em lista de espera para transplante pulmonar (24, 25,27,28). O SF-36 foi traduzido, validado e adaptado culturalmente, no Brasil, por Ciconelli em 1997 como forma de doutorado, sendo publicado em 1999 (26). O SF36 é composto por 36 itens agrupados em oito domínios:

- **Capacidade Funcional:** avaliado em 10 itens, corresponde à capacidade e às dificuldades do indivíduo em executar atividades comuns do dia a dia;
- **Limitação por aspectos físicos:** avaliado em 4 itens, dimensiona os problemas no ambiente de trabalho decorrentes de sua condição de saúde;
- **Dor:** avaliado em 2 itens, avalia a presença de dor, bem como seu comportamento e repercussão na vida diária;
- **Estado Geral de Saúde:** avaliado em 5 itens, correspondente à percepção e às expectativas do indivíduo em relação a sua saúde;
- **Vitalidade:** avaliado em 4 itens, reflete a percepção do indivíduo sobre sua energia e disposição para realizar suas atividades diárias;
- **Aspectos Sociais:** avaliado em 2 itens, dimensiona o quanto a saúde física ou questões emocionais interferem no relacionamento emocional do indivíduo;
- **Limitação por aspectos emocionais:** avaliado em 3 itens, dimensiona a ocorrência de problemas emocionais no trabalho decorrentes de problemas emocionais;
- **Saúde Mental:** avaliado em 5 itens, dimensiona a percepção do indivíduo sobre o seu humor e estado emocional.

Cada domínio é calculado separadamente, os escores são convertidos em escala de 0 a 100 pontos; quanto mais próximo dos 100, melhor está a QVRS do paciente. Os componentes resumidos físicos e mentais são calculados baseados nos resultados de cada domínio e são expressos sob forma de escala 0-100 (26).

Estudos prévios com doenças pulmonares intersticiais revelam que o SF 36 é um instrumento válido e aceitável para esta população (25,29). Alguns estudos que se propuseram a avaliar a QVRS de pacientes com doença intersticial invariavelmente encontram um grave comprometimento em todos os domínios, mentais e físicos (24,29,30). Em um estudo realizado com objetivo de avaliar a QVRS em pacientes, portadores de FPI incluídos em lista de espera para transplante de pulmão o SF-36 foi uma ferramenta sensível para avaliação da QVRS (24,29). Porém, existem outros questionários de qualidade de vida como o *Saint George Respiratory Questionary* (SGRQ), um instrumento específico desenvolvido para pacientes portadores de DPOC que também é amplamente utilizado em pacientes portadores de asma, bronquiectasias e FPI. O questionário é composto por 3 componentes: sintomas, com a mensuração dos sintomas respiratórios, atividades ou atividade física, com a mensuração da restrição de mobilidade e atividade física, e o impacto, com a mensuração do impacto psicossocial da doença (25). A pontuação é apresentada de forma resumida como total ou de forma independente como componentes a escala de pontuação vai de 0 a 100 pontos, em posição contrária ao SF36. Pontuação mais alta corresponde a uma pior SGRQ (25).

Em um estudo brasileiro, foram avaliados 63 pacientes com doença pulmonar intersticial, sendo 16 pacientes com FPI. Em todos os pacientes a QVRS se mostrou comprometida, sendo que os piores escores foram encontrados nos domínios da capacidade funcional seguidos de vitalidade (30). No mesmo estudo, os pesquisadores, ao realizarem análise de regressão linear múltipla, encontraram uma forte influência da depressão sobre a QVRS mental, mas nenhuma influência sobre a QVRS física, enquanto o grau de dispneia teve uma influência significativa sobre ambos os aspectos.

O grau de dispneia mostrou uma forte influência sobre a QVRS de pacientes com FPI, fatores como tosse, tolerância ao exercício, produção de secreção e nível de atividade física parecem influenciar a QVRS, porém não são explorados em questionários genéricos (24,29).

Em 3 estudos realizados no Brasil avaliando QVRS em pacientes portadores de FPI, a capacidade funcional, limitação por aspectos emocionais e saúde mental mostraram-se significativamente piores no grupo portadores de

FPI do que no grupo controle segundo o SF36. Esses estudos apontam para uma alta prevalência de sintomas depressivos (24, 25, 30).

Na figura1. Observa-se no esquema abaixo adaptado de Swigris, Brown et al. 2008 o curso de desenvolvimento de sequelas e comorbidades em pacientes portadores de FPI (31).

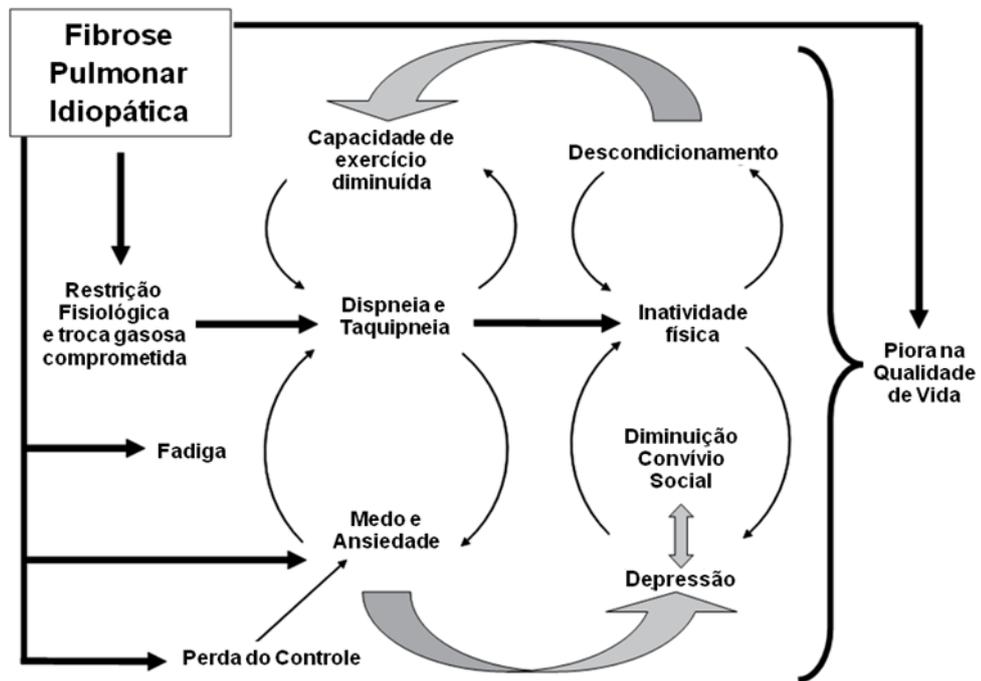


Figura2. Curso de desenvolvimento de sequelas ou comorbidades em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática adaptado de Swigris, Brown et al. 2008 (31).

1.3 Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos trata-se de um instrumento válido e confiável amplamente descrito na literatura e é também um método de avaliação do desempenho cardiorrespiratório em indivíduos com pneumopatias crônicas (32).

Segundo a *American Thoracic Society* (ATS), este teste mede a distância que um paciente pode rapidamente caminhar, sobre uma superfície plana e dura, em um período de 6 minutos. Avalia globalmente as respostas de todos os sistemas envolvidos durante o exercício, incluindo o sistema cardiovascular e pulmonar, circulação sistêmica, circulação periférica do sangue, unidades neuromusculares e metabolismo muscular, enfim, avalia o nível da capacidade funcional submáxima. É um teste prático e simples, que requer um corredor demarcado e não necessita de nenhum equipamento de exercício ou treinamento avançado (32, 33).

A mais forte indicação para o TC6 é a utilização como medida de controle do estado funcional dos pacientes, bem como um preditor de morbidade e mortalidade (32,33).

Contraindicações absolutas para o TC6 incluem o seguinte: angina instável durante o mês anterior e infarto do miocárdio durante o mês anterior. Contraindicações relativas: frequência cardíaca de repouso maior que 120 bpm, pressão arterial sistólica acima de 180 mmHg e/ou pressão diastólica superior a 100 mmHg (32).

Em pacientes portadores de FPI, a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) parece altamente reprodutível e com uma confiança de 0,98 do teste e reteste em período curto de 2 semanas e altamente correlacionada ($r=0,78$) com consumo máximo de oxigênio verificados através do teste cardiopulmonar máximo (34). O TC6 é um teste simples para avaliação da dessaturação periférica de oxigênio, é também a forma de exercício mais familiar para pacientes, refletindo suas atividades de vida diária, e pode ser realizado mesmo em pacientes com doença pulmonar avançada e doença cardíaca (35). Dados obtidos do TC6 não auxiliam somente na determinação da necessidade de suplementação de oxigênio, mas também têm se mostrado como marcador independente de mortalidade (36,37). A

dessaturação periférica de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos, a distância percorrida e a taxa de recuperação da frequência cardíaca revelam cada uma, um valor prognóstico de gravidade da doença. Em um estudo realizado por Lama et al. com 22 pacientes portadores de FPI, aqueles cuja saturação periférica de oxigênio atingiu valores abaixo de 88% em ar ambiente durante o TC6, o índice de sobrevivência de 4 anos foi de 34,5% em quatro anos. Contrasta-se com o índice de sobrevivência de 4 anos de 69,1% entre os pacientes que não dessaturaram. Os dessaturadores com FPI tiveram um risco de óbito quatro vezes maior que os não dessaturadores (38).

Swigris et al. realizaram um estudo com objetivo de verificar as mudanças ocorridas na distância percorrida no TC6 ao longo de 12 meses e estimar uma diferença minimamente importante para pacientes com FPI. Os autores encontraram uma distância de 28 metros com uma variação de 10,8 – 58,5 metros, utilizando a pontuação total do questionário *Saint George* da doença respiratória como referência para as mudanças (39).

Harari et al. analisaram retrospectivamente 29 pacientes com FPI durante um ano, encontrando a distância do teste de caminhada como preditor independente de mortalidade, observando pacientes que caminharam menos de 212 metros tinham uma sobrevivência significativamente menor que o grupo que caminhou mais de 212 metros (35).

Em um estudo com uma população de pacientes em lista de transplante e transplantados de pulmão, os pesquisadores observaram a DTC6 como único preditor independente de mortalidade nos 3 primeiros meses pós transplante de pulmão, quando comparada com o volume expiratório final no primeiro segundo (VEF_1) e a doença de base (40).

Existe uma variação no valor da DTC6 mostrando um aumento no risco de morte para distâncias inferiores a 350 metros (41) e inferiores a 207 metros em outro estudo (40). Infelizmente, este método continua sendo pouco aplicável na atividade clínica. A principal implicação a ser considerada nesses resultados é que, quanto menor for a distância, mais alto é o risco de morte. O TC6 é utilizado como um dos algoritmos para transplante de pulmão e sua prioridade, sendo necessária sua realização periodicamente com objetivo de detectar possíveis pioras no quadro funcional do paciente (42).

O fator de proteção do aumento da distância do TC6 foi verificado em um estudo retrospectivo com 163 pacientes listados para transplante de pulmão, sendo 39 pacientes portadores de doença pulmonar intersticial. Foi observada uma redução no risco de morte de 0,994 (IC 95% 0,990 a 0,997) para cada metro aumentado no TC6 com uma distância basal de 350 metros, (42).

As variáveis obtidas durante o TC6 são amplamente estudadas para fornecerem valores prognósticos de várias doenças pulmonares. Na FPI alguns desses índices são dessaturação abaixo de 88% ou 4%, menor SpO₂ durante o teste, SpO₂ de repouso, distância percorrida, variabilidade da frequência cardíaca, dispneia, entre outros (40). Um novo marcador foi proposto para pacientes que não utilizam oxigênio suplementar, o produto da distância percorrida pela menor SpO₂ registrada a cada minuto durante o teste de caminhada de seis minutos, recebeu o nome de produto da distância saturação (PDS). Por exemplo, em um paciente que caminhou 200 metros e teve sua menor saturação em 90%, o PDS é 180 m% (200 X 0,90) (36). Comparando preditores clássicos de mortalidade, os autores encontraram uma melhor acuraria para o PDS no ponto de corte de ≤ 200 m% ($p < 0,001$), que foi mais preditivo de mortalidade que uma distância percorrida ≤ 300 metros ou SpO₂ $\leq 88\%$ (36).

O valor do trabalho (DTC6 x peso corporal) desenvolvido durante o TC6 em um estudo japonês teve uma correlação de ($r=0,66$ $p < 0,01$) com o pico do consumo de oxigênio verificado através do teste cardiopulmonar máximo em bicicleta ergométrica (43).

1.4 Reabilitação Pulmonar

Existem poucas opções de tratamento para os pacientes com doença pulmonar intersticial, e como resultado existe um crescente interesse em tratamentos alternativos como a reabilitação pulmonar, que pode aliviar os sintomas sem mudar o curso da doença (31).

Reabilitação pulmonar é uma intervenção multidisciplinar baseada em evidências e indicada para pacientes com doença pulmonar crônica que são sintomáticos e frequentemente têm redução nas atividades de vida diária (AVD) (44). O objetivo da reabilitação pulmonar é reduzir o impacto dos sintomas e da incapacidade nos indivíduos portadores de doença pulmonar crônica, com foco na otimização da sua capacidade funcional (45).

O exercício físico tem um papel fundamental na reabilitação da capacidade funcional do paciente. Além do exercício físico, existem também outros componentes fundamentais a um programa de reabilitação pulmonar, que são: educação específica sobre a doença, mudança de comportamento, técnicas de conservação de energia que são especialmente projetadas para otimização da capacidade funcional, qualidade de vida e melhor autocontrole sobre a condição do paciente (44, 45). O exercício físico é o meio mais eficaz para a melhora da função muscular na DPOC e, provavelmente, em outras doenças pulmonares crônicas, sendo considerado a base da reabilitação pulmonar. É indicado a pacientes com doença respiratória crônica que apresentam diminuição na tolerância ao exercício, dispneia, fadiga e limitação funcional. Embora o programa de exercícios resulte em melhora na função da musculatura esquelética e da capacidade física, não proporciona mudanças na função pulmonar (44).

No cuidado dos pacientes portadores de DPOC, é comum a indicação de reabilitação pulmonar (46). Existem crescentes evidências de que sejam feitas as mesmas indicações para todos os pacientes com doença pulmonar crônica. Em pacientes portadores de doenças intersticiais, estudos preliminares consistentes demonstram que a reabilitação pulmonar pode melhorar a capacidade funcional, a qualidade de vida relacionada à saúde e diminuir a sensação de dispneia (47). Esses achados também são comuns a pacientes com DPOC e a pacientes com FPI, em menor magnitude (46).

Em um estudo comparando os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar em curto prazo (8 semanas) e médio prazo (6 meses), em 45 indivíduos portadores de FPI e com grupo controle de 45 indivíduos portadores de DPOC, os desfechos analisados foram qualidade de vida, força, capacidade funcional, dispneia e atividade de vida diária. Os autores concluíram que, em relação ao grupo controle, foi modesta a melhora na capacidade funcional, na dispneia e na atividade de vida diária, mas parece não melhorar a qualidade de vida (46).

Em um estudo que comparou os efeitos da RP em pacientes portadores de DPOC e FPI, os pesquisadores sugerem que a intensidade da evolução da doença, com um maior comprometimento da função pulmonar, é um importante fator limitante nos ganhos advindos da RP (46). É notável a dificuldade em aumentar a intensidade do treinamento; os pesquisadores perceberam taxas graves de dessaturação, seguidas de crises de tosse e um agravamento na dispneia quando houve tentativa de aumento da intensidade. Assim, possivelmente a intensidade de exercício no grupo FPI foi insuficiente para proporcionar adaptações fisiológicas ao treinamento. Os autores sugerem ainda que a hipoxemia arterial durante o exercício auxilia no acúmulo precoce de ácido láctico na musculatura periférica, esse fator contribui para o aumento da demanda ventilatória e da dispneia (46).

A dispneia é um dos principais limitadores ao exercício, impactando diretamente na qualidade de vida desses pacientes. Estudos realizados buscando classificar os desfechos em grau de dispneia utilizando a escala do *Medical Research Council* (MRC) observaram que pacientes classificados com valores de 2 ou 3 possuíam uma resposta mais favorável parecida com pacientes portadores de DPOC. Entretanto, pacientes com MRC acima de 4 teriam pouco benefício ou nenhum (48). Essa escala foi modificada e validada para uso no Brasil (49). A escala *modified Medical Research Council* (mMRC) é uma escala simples em que os pacientes apontam o quanto a dispneia limita sua atividade de vida diária, escolhendo entre cinco itens pré-estabelecidos (10, 50).

Pacientes em lista de espera para transplante de pulmão são incluídos em programas de reabilitação pulmonar pré-operatória e pós-operatória. Os programas ajudam os médicos a selecionar candidatos apropriados para

cirurgia e ainda preparam o paciente física e psicologicamente para o estresse da cirurgia (20). O risco de mortalidade enquanto o paciente espera na lista de transplante de pulmão é significativamente maior em pacientes portadores de FPI quando comparados a pacientes portadores de enfisema e fibrose cística. Um estudo mostrou a redução de 75% no risco de morte em pacientes com FPI que transplantaram em relação aos que permaneceram na lista de espera pelo órgão. Assim, o transplante de pulmão tem sido uma escolha de tratamento em estágios avançados da fibrose (1).

Ainda não existe padronização quanto ao método de treinamento físico mais indicado para pacientes com fibrose pulmonar idiopática. A intensidade dos sintomas relatada pelo paciente deve ser usada para ajustar a carga de treinamento. Este ajuste pode ser realizado quantificando os sintomas utilizando a escala modificada de Borg [0-10], monitorização da frequência cardíaca e a saturação periférica de oxigênio (44).

2 Justificativa

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a mais comum das pneumonias intersticiais idiopáticas e, infelizmente, carrega o pior prognóstico (31). Nos últimos anos, várias descobertas clínicas e patobiológicas têm sido feitas, mas ainda não existe nenhuma terapêutica eficaz na cura ou na regressão desta doença (8).

O manejo clínico destes pacientes portadores de FPI é sensível e complexo; em alguns casos, quando preenchem os critérios específicos, são inseridos em programa de transplante de pulmão (TXP), hoje uma terapêutica segura (20,29). Porém, muitos casos são encaminhados tardiamente para avaliação de transplante e sem condições físicas e psicológicas necessárias para o TXP (48).

Corroborando com as ideias expostas acima e a baixa evidência de RP na qualidade de vida e na capacidade funcional de pacientes com FPI grave, faz-se necessário analisar o impacto da RP em pacientes com FPI em lista de espera para transplante de pulmão.

3 Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Verificar a variação da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e dos domínios da qualidade de vida antes e após um programa de reabilitação pulmonar em pacientes portadores de FPI.

3.2 Objetivos Específicos

Analisar e relacionar os seguintes parâmetros antes e após a RP:

- Distância percorrida em metros no teste de caminhada de 6 minutos;
- Sensação subjetiva de dispneia no início e no final do teste de caminhada de 6 minutos;
- Sensação subjetiva de fadiga em membros inferiores no início e no final do teste de caminhada de 6 minutos;
- Frequência Cardíaca (FC) no início e no final do teste de caminhada de 6 minutos;
- Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂) no início e no final do teste de caminhada de 6 minutos;
- Os oito domínios do questionário de qualidade de vida *SF36*.
- Domínios resumidos físicos e mentais do questionário de qualidade de vida *SF36*.

4 Referências da Revisão da Literatura

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. Epub 2011/04/08.
2. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011. *Eur Respir J.* 2011;37(4):743-6. Epub 2011/04/02.
3. Swigris JJ, Brown KK. Idiopathic pulmonary fibrosis: a decade of progress. *J Bras Pneumol.* 2006;32(3):249-60. Epub 2007/02/03.
4. Baldi BG, Pereira CAdC, Rubin AS, Santana ANdC, Costa AN, Carvalho CRR, et al. Destaques das diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2012;38:282-91.
5. Rubin AS MJ, Porto NS, Irion KL, Moreira RF, Scheidt B. Fibrose pulmonar idiopática: características clínicas e sobrevida em 132 pacientes com comprovação histológica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2000;26(2):7.
6. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):967-72. Epub 1994/10/01.
7. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-64. Epub 2000/02/15.
8. Hoo ZH, Whyte MK. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2012;67(8):742-6. Epub 2011/06/24.
9. Ryerson CJ, Donesky D, Pantilat SZ, Collard HR. Dyspnea in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43(4):771-82. Epub 2012/01/31.

10. Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, Kolilekas LF, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, et al. MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a prospective study. *BMC Pulm Med.* 2010;10:32. Epub 2010/06/01.
11. Tzilas V, Koti A, Papandrinopoulou D, Tsoukalas G. Prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci.* 2009;338(6):481-5. Epub 2009/10/15.
12. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, Papakosta D, Kontou PK, Chavouzis N, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology.* 2011;16(3):451-8. Epub 2010/12/03.
13. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304. Epub 2002/01/16.
14. Verma G, Marras T, Chowdhury N, Singer L. Health-related quality of life and 6 min walk distance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J.* 2011;18(5):283-7. Epub 2011/10/05.
15. Silva LCCd, editor. *Pneumologia: Princípios e Prática.* Porto Alegre: ARTMED; 2012.
16. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med.* 2005;99(4):408-14. Epub 2005/03/15.
17. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 1):1172-8. Epub 2000/04/14.
18. De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2001;17(5):954-61. Epub 2001/08/08.

19. Heffner JE. The story of oxygen. *Respir Care*. 2013;58(1):18-31. Epub 2012/12/29.
20. Egan JJ. Follow-up and nonpharmacological management of the idiopathic pulmonary fibrosis patient. *Eur Respir Rev*. 2011;20(120):114-7. Epub 2011/06/03.
21. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum*. 1996;17(4):354-6. Epub 1996/01/01.
22. Ferreira MT, Matsudo SM, Ribeiro MC, Ramos LR. Health-related factors correlate with behavior trends in physical activity level in old age: longitudinal results from a population in Sao Paulo, Brazil. *BMC Public Health*. 2010;10:690. Epub 2010/11/12.
23. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res*. 2004;13(2):299-310. Epub 2004/04/17.
24. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimaraes SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2000;117(6):1627-32. Epub 2000/06/20.
25. Zimmermann CS, Carvalho CR, Silveira KR, Yamaguti WP, Moderno EV, Salge JM, et al. Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(2):179-87. Epub 2007/02/03.
26. Ciconelli RM, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
27. Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, Wilson SR, Gould MK. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax*. 2005;60(7):588-94. Epub 2005/07/05.

28. Kugler C, Fischer S, Gottlieb J, Welte T, Simon A, Haverich A, et al. Health-related quality of life in two hundred-eighty lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(12):2262-8. Epub 2005/12/21.
29. Jastrzebski D, Kozielski J, Banas A, Cebula T, Gumola A, Ziora D, et al. Quality of life during one-year observation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis awaiting lung transplantation. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56 Suppl 4:99-105. Epub 2005/10/06.
30. Coelho AC, Knorst MM, Gazzana MB, Barreto SS. Predictors of physical and mental health-related quality of life in patients with interstitial lung disease: a multifactorial analysis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36(5):562-70. Epub 2010/11/19.
31. Swigris JJ, Brown KK, Make BJ, Wamboldt FS. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: a call for continued investigation. *Respir Med*. 2008;102(12):1675-80. Epub 2008/10/14.
32. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. Epub 2002/07/02.
33. Salzman SH. The 6-min walk test: clinical and research role, technique, coding, and reimbursement. *Chest*. 2009;135(5):1345-52. Epub 2009/05/08.
34. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1150-7. Epub 2005/01/11.
35. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirinda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(1):117-23. Epub 2008/09/13.
36. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2006;100(10):1734-41. Epub 2006/03/21.
37. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2005;25(1):96-103. Epub 2005/01/11.

38. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):803-9. Epub 2006/07/11.
39. Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, du Bois RM, King TE, Raghu G, et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax*. 2010;65(2):173-7. Epub 2009/12/10.
40. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):659-64. Epub 2006/06/17.
41. Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med*. 2005;99(11):1431-9. Epub 2005/05/12.
42. Tuppin MP, Paratz JD, Chang AT, Seale HE, Walsh JR, Kermeeen FD, et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(7):729-34. Epub 2008/06/28.
43. Kozu R, Jenkins S, Senjyu H, Mukae H, Sakamoto N, Kohno S. Peak power estimated from 6-minute walk distance in Asian patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2010;15(4):706-13. Epub 2010/04/23.
44. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1390-413. Epub 2006/06/09.
45. Jenkins S, Hill K, Cecins NM. State of the art: how to set up a pulmonary rehabilitation program. *Respirology*. 2010;15(8):1157-73. Epub 2010/10/06.
46. Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, Mukae H, Sakamoto N, Kohno S. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary

fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011;81(3):196-205. Epub 2010/06/03.

47. Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57 Suppl 4:139-48. Epub 2006/10/31.

48. Kozu R, Jenkins S, Senjyu H. Effect of disability level on response to pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011;16(8):1196-202. Epub 2011/08/04.

49. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-18. Epub 2009/01/31.

50. Papis SA, Daniil ZD, Malagari K, Kapotsis GE, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, et al. The Medical Research Council dyspnea scale in the estimation of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2005;99(6):755-61. Epub 2005/05/10.

5 Artigo Científico

Impacto de um Programa de Reabilitação Pulmonar sobre a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde e na Capacidade Funcional em Indivíduos Portadores de Fibrose Pulmonar Idiopática

Fontoura F. F^a, Moreira J.S^{ab}

^a Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

^b Serviço de Pneumologia, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Correspondência para:

Fisioterapeuta Fabrício Farias da Fontoura

Rua Tarcila Moraes Dutra, 500

CEP 91170-170 – Porto Alegre – RS – Brasil

Telefone: 055(51) 81880499

E-mail: fabricio.fontoura@santacasa.tche.br

Introdução

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) faz parte das doenças intersticiais de causas desconhecidas e é um distúrbio caracterizado histologicamente por pneumonia intersticial usual (PIU). A história natural é variável, alguns pacientes morrem em um ano após o diagnóstico, e outros vivem mais que 10 anos (1). A dispneia progressiva e a tosse não produtiva são sintomas habituais que comprometem a capacidade funcional, a qualidade de vida e podem se tornar incapacitantes em estágios avançados da doença (2-6).

O transplante de pulmão pode ser uma opção em pacientes com idade inferior a 65 anos e sem respostas ao tratamento e que se encaixem nos critérios pré-estabelecidos para a realização da cirurgia (3,4). Atualmente a FPI corresponde a aproximadamente 30% de todos os transplantes realizados no mundo (7). O transplante de pulmão deve ser considerado desde o diagnóstico da doença. Hoje é a única forma de tratamento capaz de prolongar a sobrevida em pacientes com fibrose pulmonar idiopática em estágio avançado (4,7).

Reabilitação pulmonar é uma intervenção multidisciplinar baseada em evidências e indicada para pacientes com doença pulmonar crônica que são sintomáticos e frequentemente têm redução nas atividades de vida diária (AVD) (8). O objetivo da reabilitação pulmonar é reduzir o impacto dos sintomas e da incapacidade nos indivíduos portadores de doença pulmonar crônica, com foco na otimização da sua capacidade funcional (9).

Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto de um programa de reabilitação pulmonar na qualidade de vida relacionada à saúde e na capacidade funcional verificada através da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos de pacientes com diagnóstico de Fibrose Pulmonar Idiopática pertencentes a um programa de transplante de pulmão de um hospital de referência.

Material e Métodos

Este estudo foi submetido ao comitê de ética e pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e recebeu o parecer favorável sob o número 3470/10.

Foram analisados, retrospectivamente, os prontuários de todos os pacientes submetidos à reabilitação pulmonar pré-transplante de pulmão, na referida instituição com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, no período entre janeiro de 2008 e outubro de 2012. Características demográficas, clínicas e diagnósticas foram obtidas através de ficha de ingresso padronizada do paciente em lista de espera para transplante de pulmão, no arquivo do Hospital. Dados como qualidade de vida, teste de caminhada, escala de dispneia e frequência das sessões foram obtidos nos arquivos do Programa de Reabilitação Pulmonar do hospital. Nesse período, foram encaminhados ao serviço de reabilitação 56 pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática através de diagnóstico clínicos, radiológicos e funcionais, 57% dos pacientes tinham se submetidos à biópsia pulmonar prévia e tiveram comprovação histológica da doença.

Seleção dos prontuários

Foram incluídos no estudo prontuários de pacientes de ambos os sexos, portadores de FPI, em lista de transplante de pulmão e encaminhados para o programa de reabilitação pulmonar. Foram considerados como portadores de FPI os pacientes que apresentaram características clínicas, radiológicas, funcionais e/ou histológicas compatíveis com a doença de acordo com os critérios descritos no *Official Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS), the Japanese Respiratory Society (JRS), and the Latin American Thoracic Association (ALAT) 2011*(4). Foram excluídos do estudo prontuários de pacientes que não completaram as 36 sessões de treinamento físico, ou interromperam por mais de duas semanas o tratamento, pacientes que exacerbaram, fizeram o uso de antibioticoterapia por motivação respiratória durante o período da reabilitação.

Registro das variáveis

Todos os testes de caminhada de seis minutos (TC6) foram realizados pelo laboratório de função pulmonar, em pelo menos dois momentos antes do início do programa, uma na avaliação para transplante e outro para início no programa de reabilitação pulmonar. O teste foi realizado de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS) 2002 (10), num corredor de 40 metros, a suplementação de oxigênio foi oferecida sempre que o paciente tinha indicação médica da mesma. Foram registrados os valores fisiológicos basais e finais de: frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto, saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em percentual, dispneia e fadiga em membros inferiores através da escala modificada de BORG [0-10], em que “0” significa nenhuma sensação, e “10” a maior sensação”(11). Dados demográficos para o cálculo da distância prevista foram registrados, tais como o peso em quilogramas, altura em metros, índice de massa corporal (IMC) em quilogramas por metro quadrado, idade em anos, sexo, pressão arterial sistêmica, distância total percorrida, tempo total, uso e fluxo da suplementação de oxigênio e uso de broncodilatadores (12).

O questionário de qualidade de vida relacionado à saúde o *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey* (SF36) (13) e a escala de dispneia *modified Medical Research Council* (mMRC) (14) foram registrados no início e imediatamente após o término das 36 sessões de reabilitação pulmonar. Foi utilizado o sítio <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml> para calcular os componentes resumidos mentais e físicos.

Programa de Exercício

Cada sessão de exercício físico realizada no Programa de Reabilitação Pulmonar foi constituída de quatro etapas, adaptadas as necessidades de cada paciente (Anexo I). O programa de exercício teve duração de uma hora, realizado três vezes por semana, em dias alternados, durante três meses, totalizando trinta e seis sessões. Durante todas as sessões, foram monitoradas constantemente a FC e SpO₂ dos pacientes e, quando necessário, foi ofertado oxigênio suplementar para se manter uma SpO₂ acima de 90%.

Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada no pacotes estatísticos: *IBM Statistical Package For Social Sciences (SPSS) for Windows*, versão 18.0 e *STATA*, versão 11.0. Para a análise descritiva, utilizaram-se médias, desvios padrão, distribuição de frequências, intervalos de confiança a 95% e percentuais. A comparação dos valores médios da DTC6, FC, dispneia, fadiga e SpO₂ e domínios da qualidade de vida antes e depois da RP foi realizada pelo teste paramétrico de *t* de *student* pareado, cuidando respectivos critérios de normalidade (15). Foi utilizada regressão logística para avaliar relação das variáveis: fluxo de oxigênio sendo esta recodificada em dicotômica (0= não usou oxigênio ou sem aumento no fluxo; 1= começou a utilização de fluxo ou aumento no fluxo ambos durante o teste de caminhada de seis minutos) e delta da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos contínua (15). Assumiu-se neste estudo um poder de 82% para a variável fluxo de oxigênio através da média e o desvio padrão antes da reabilitação pulmonar (2 ± 2) e após (4 ± 3), para uma amostra de 27 pacientes com nível de significância $p < 0,05$.

Resultados

Durante o período do estudo, 56 pacientes com diagnóstico de FPI foram encaminhados para a reabilitação pulmonar, 57% com biópsia com padrão de pneumonia intersticial usual (PIU). Ocorreu um óbito, seis exacerbações seguidas de internações e vinte e dois pacientes realizaram transplante de pulmão, sendo excluídos das análises futuras. Na tabela 1, observam-se as características demográficas de todos pacientes.

Vinte e sete pacientes foram incluídos no estudo, 16 (61%) gênero masculino com idade média de 53 ± 13 anos. Dezoito pacientes (68%) tinham diagnóstico por biópsia pulmonar com padrão PIU, com tempo médio de diagnóstico de $3 \pm 1,7$ anos. O uso de corticoide foi comum em dos pacientes com uma dose média de $26,67 \pm 15,81$ mg. Quanto às comorbidades, a mais prevalente foi a osteopenia presente em 54% dos pacientes, seguida da

hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*, com 20% e 4%, respectivamente. Quarenta e quatro por cento dos pacientes foram tabagistas com tempo médio de exposição de 19,3 anos, e 57% utilizavam suplementação de oxigênio contínua com um fluxo médio de 4 ± 1 litros por minuto. As variáveis clínicas e fisiológicas estão resumidas na tabela 2.

O padrão restritivo grave fica evidente na prova de função pulmonar espirométrica com um percentual da capacidade vital forçada (%CVF) de $47,48 \pm 16,23$ %, seguida de uma baixa difusão do monóxido de carbono (DCO) de $49,3 \pm 15,9$ %. Quanto à classificação da dispneia pelo mMRC basal, 59% dos pacientes ficaram classificados entre 3-4. Uma alta prevalência de hipertensão pulmonar foi observada: 56% dos pacientes tinham uma pressão sistólica da artéria pulmonar acima de 40 mmHg verificados por ecocardiograma.

Na figura 1, encontram-se as distâncias percorridas no teste de caminhada de seis minutos antes e após o programa de reabilitação pulmonar. Houve aumento significativo ($p < 0,001$) na distância percorrida de 393 ± 88 metros para 453 ± 90 metros, com uma mediana da variação de 49 (IC95%: 40-79) metros; foi excluído desta análise um paciente que percorreu uma distância inicial de 728 metros e final de 760 metros, apresentando valores discrepantes da média do grupo.

Na tabela 3, observam-se as variáveis clínicas e fisiológicas do TC6, sendo que as medianas basais de dispneia sofreram diminuição significativa ($p = 0,01$) no BORG basal e na escala do mMRC de 2 (IC95%: 1-4) para 1 (1-4), a intensidade de dispneia no final do TC6 foi menor, com uma mediana de 5 (1-10) para 3 (0-10).

Apesar de caminharem maiores distâncias, a fadiga em membros inferiores foi significativamente menor, com uma mediana de 2 (1-4) contra 1 (1-4) ($p = 0,02$). A distância relativa (DR) e o produto da distância saturação (PDS), ambos sofreram aumento significativos de $29,41 \pm 9,32$ Km/Kg para $33,25 \pm 10,20$ km/kg ($p < 0,001$) e de 307 ± 78 m% para 438 ± 89 m% ($p < 0,001$) respectivamente.

Houve aumento no fluxo de oxigênio de 2 ± 2 para 4 ± 3 ($p < 0,001$) litros/minutos após o programa de RP, todavia esse aumento não refletiu em diferenças significativas na capacidade funcional e nos sintomas como dispneia e fadiga nos pacientes que aumentaram o fluxo de O₂ em relação aos demais

paciente. Foi criada uma variável dicotômica com aumento e sem aumento do fluxo de oxigênio, para avaliar a interferência no aumento da distância percorrida, segundo a regressão logística apresentou uma *Odds Ratio*: 0,99 IC (0,97 – 1,01), valor $p=0,275$. Não ocorreu variação estatisticamente significativa na distancia percorrida entre os grupos. O efeito da suplementação de O_2 pode ser observado na tabela 4.

Na tabela 5, podemos observar as variáveis de QVRS verificadas através do questionário SF36, antes e após o programa de reabilitação pulmonar. Três prontuários estavam sem o registro do SF36. Houve aumento em 5 de 8 domínios, porém somente a capacidade funcional foi significativa ($p<0,05$), os demais domínios, como vitalidade, limitação por aspectos sociais, limitação por aspectos emocionais e saúde mental não tiveram significância estatística; os domínios dor e estado geral de saúde tiveram piora, e o domínio limitações por aspectos físicos não teve alteração após o programa de reabilitação pulmonar. Ambos componentes resumidos mentais e físicos tiveram aumento, porém não significativo.

Discussão

Este é o primeiro estudo nacional que avaliou a resposta da reabilitação pulmonar na capacidade submáxima de exercício e na qualidade de vida em pacientes com fibrose pulmonar idiopática em lista de espera para transplante de pulmão. Nossos achados são consistentes com alguns estudos que se propuseram a avaliar repercussões de um programa de reabilitação pulmonar em pacientes com FPI (16-20). Em um estudo retrospectivo com 163 pacientes listados para transplante de pulmão, sendo 39 pacientes portadores de doença pulmonar intersticial, foi observada para uma distância basal de 350 metros uma redução no risco de morte de 0,994 (IC 95% 0,990 - 0,997) para cada metro aumentado no TC6 (21). O presente estudo observou um aumento de 49 (IC95% 40 -79) metros na DTC6; estudos semelhantes encontram 16,2 (IC95% 7,1-25,4) metros após 8 semanas de reabilitação, e uma diminuição de -21,7 (IC95% de -30 a -13,4) metros nos seis meses seguintes (16). Os valores médios em metros da DTC6 reportados na literatura variam de 323 ± 109 (16), 383 ± 115 (22), 276 ± 148 (20), 348 ± 88 (23), 406 ± 71 (24), e nós encontramos valores similares. A nossa média de idade foi menor que a média dos outros

estudos (20), devido ao fato de a idade inferior a 65 anos ser um dos critérios para o transplante pulmonar (21); isso pode explicar DTC6 basais maiores, já que a idade tem uma correlação negativa com essa variável (10,12,25). Dados obtidos do TC6 não auxiliam somente na determinação da necessidade de suplementação de oxigênio, mas também têm se mostrado como um forte marcador independente de mortalidade (24,26-29), tanto para distâncias inferiores a 350 metros (30) como para distâncias inferiores a 207 metros (27).

Swigris et al. realizaram um estudo com objetivo de verificar as mudanças na distância percorrida no TC6' ao longo de 12 meses e estimar a diferença minimamente importante em pacientes com FPI. Os autores encontraram uma distância de 28 metros com uma variação de 10,8 – 58,5 metros, utilizando a pontuação total do questionário *Saint George* da doença respiratória como referência para as mudanças (31). Em nosso estudo, 69% dos pacientes atingiram uma variação superior a 28 metros após 3 meses de reabilitação pulmonar. Um estudo randomizado controlado com 30 pacientes portadores de FPI, Nishiyama et al. observou um aumento de 46 metros na DTC6 após um programa de exercício físico de 10 semanas; o grupo controle apresentou diminuição média de 4 metros na distância da caminhada. Houve também aumento significativo na qualidade de vida, mensurado pelo questionário *Saint George* no grupo que realizou o programa de exercício (32). Holland et al. observaram um aumento médio de 25 metros na DTC6 após um programa curto de exercícios, porém foi percebida uma diminuição de 19 metros após 6 meses de seguimento sem exercício, totalizando uma diminuição de 44 metros em 6 meses após o programa (33). O presente estudo encontrou uma mediana da variação da DTC6 pré e pós-reabilitação pulmonar de 49 (IC95%: 40-79) metros, semelhante aos demais estudos. Um declínio na DTC6 entre 24-54 metros foi apresentado como uma diferença mínima clinicamente importante verificada em dados retrospectivos de 826 pacientes com FPI. (34)

As variáveis obtidas durante o TC6 são amplamente estudadas na busca de novos valores prognósticos para muitas doenças pulmonares. Na FPI alguns dessas variáveis são: dessaturação abaixo de 88% ou 4%, a menor SpO₂ durante o teste, SpO₂ de repouso, distância percorrida, variabilidade da frequência cardíaca, dispneia, entre outros (24, 27, 28, 35). Um novo marcador

foi proposto para pacientes que não utilizam oxigênio suplementar: o produto da distância percorrida pela menor SpO₂ registrada a cada minuto durante o teste de caminhada de seis minutos recebeu o nome de produto da distância saturação (PDS) (24). No presente estudo, foi utilizada a SpO₂ final como menor valor registrado, e foi observado um aumento na PDS de 307 ±78 m% para 438 ±89 m% (p< 0,001), valores superiores aos observados por Lettieri, Nathan et al., que, comparando preditores clássicos de mortalidade, encontraram uma acurácia maior para o PDS no ponto de corte de ≤ 200 m% (p<0,001), que foi melhor preditivo de mortalidade que uma distância percorrida ≤ 300 metros ou SpO₂ ≤ 88%(24).

O trabalho ou distância relativa (DR) (DTC6 (km) x peso corporal (kg)) desenvolvida durante o TC6 teve uma correlação moderada de (r=0,66 p< 0,01) com o pico do consumo de oxigênio verificado através do teste cardiopulmonar máximo em bicicleta ergométrica (36). Foi observado em nosso estudo um aumento significativo na DR de 29,41 ±9,32 Km/Kg para 33,25 ±10,20 km/kg (p<0,001), juntamente com uma redução clinicamente significativa da mediana da fadiga em membros inferiores de 2 (Mín/Máx:0-10) para 1 (Mín/Máx:0-9) (p=0,02) antes e após a reabilitação (37). As adaptações ao treinamento de força não foram avaliadas neste estudo; contudo, o aumento na DTC6 e a diminuição significativa da fadiga e da dispneia permitem inferir um menor consumo de oxigênio durante o exercício submáximo, sendo essa uma das adaptações ao treinamento físico aeróbico e de resistência dos programas de reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC (38,39). Estudos que relacionaram a capacidade de exercício com fraqueza muscular do quadríceps encontram uma correlação significativa de r²= 0,69 (p<0,001) naqueles pacientes que interromperam o teste cardiopulmonar por fadiga em membros inferiores (40). Algumas causas, como: o descondicionamento imposto pela doença, a limitação das atividades de vida diária, o processo inflamatório, a diminuição dos níveis de hormônios anaeróbicos e a miopatia associada à FPI similar à observada na DPOC, têm sido associadas a possíveis mecanismos de fraqueza muscular periférica em pacientes portadores de FPI (40,41). Existe uma forte evidência de que a reabilitação pulmonar e a pirfenidona aumentam a DTC6 observada em uma meta-análise que avaliou 34 artigos com 19 intervenções com 3635 pacientes inclusos (42).

Em nosso estudo 18 (75%) dos pacientes utilizavam terapia com corticoide com uma dose diária média acima de 25 mg. A miopatia induzida por corticoide tem sido relatada como potencializadora da fraqueza muscular periférica e respiratória, podendo afetar a tolerância ao exercício (43,44).

Harris-Eze et al. relataram que pacientes com doença intersticial pulmonar são capazes de aumentar tanto a ventilação de pico como a performance de exercício com suplemento de oxigênio (45), sugerindo uma hipótese de que a limitação do exercício seria por hipoxemia arterial, e não só por limitação ventilatória (41). Visca et al. observaram um aumento na DTC6 com suplementação de oxigênio ambulatorial em pacientes com doença intersticial pulmonar (46). No presente estudo, houve aumento no fluxo de oxigênio de 2 ± 2 para 4 ± 3 ($p < 0,001$) litros/minutos após o programa de RP, todavia esse aumento não refletiu em diferenças superiores da capacidade funcional nos pacientes que aumentaram o fluxo de O₂ em relação aos demais pacientes, com uma variação na DTC6 de 51 ± 44 para 73 ± 53 metros ($p = 0,30$), respectivamente e com uma *odds ratio*: 0,99 ($p = 0,275$). O aumento do fluxo de oxigênio diminuiu a sensação de dispneia avaliada pela escala modificada de BORG em um estudo retrospectivo, no qual 41 pacientes com FPI aumentaram a DTC6 em 16,9 metros com 2 litros a mais de fluxo de oxigênio suplementar aos usuais, em dois testes proximamente consecutivos (47). Em nosso estudo, os pacientes esperaram 12 semanas para a realização de um novo TC6, após o término de 36 sessões. O aumento do oxigênio foi efetuado a fim de evitar à hipoxemia apresentada durante a realização das sessões de exercício. Uma adequada concentração de oxigênio suplementar deve ser escolhida para pacientes com FPI, com base no grau de sua deficiência ventilatória, porque a hipoventilação alveolar pode causar acidose respiratória em uma fase tardia do exercício, podendo aumentar a dispneia, interrompendo o mesmo (38).

As mudanças na DTC6, dispneia, fraqueza muscular, hipoxemia e uso de oxigênio contínuo estão diretamente relacionadas com a qualidade de vida em pacientes com FPI (5, 17, 29, 32, 40, 48). Estudos demonstram um comprometimento no padrão da qualidade de vida, mensurada através do SF36; porém, após um programa de exercício, é percebido um leve aumento em cada domínio, ainda que os domínios que avaliam a capacidade física pareçam sofrer aumentos mais significativos (16, 18, 20, 32, 49). Essa melhora

na QVRS ocorre em maior magnitude em outras doenças como a doença pulmonar obstrutiva crônica (16) e outras doenças pulmonares intersticiais (50) do que na fibrose pulmonar idiopática.

A dispneia é um dos principais limitadores ao exercício, impactando diretamente na qualidade de vida desses pacientes (5). Estudos realizados buscando classificar os desfechos em grau de dispneia utilizando a escala do *Medical Research Council* (MRC) observaram que pacientes classificados com valores de 2 ou 3 possuíam uma resposta mais favorável, parecida com pacientes portadores de DPOC. Entretanto, pacientes com MRC acima de 4 teriam pouco benefício ou nenhum, além de utilizarem altos fluxos de oxigênio durante o exercício (17). Em nosso estudo, utilizamos a escala modificada do MRC, e 10 (59%) dos pacientes estavam entre 3-4. Ferreira et al. avaliaram de forma retrospectiva 100 prontuários de pacientes com doença pulmonar intersticial, sendo 50 com diagnóstico de FPI, antes e após um programa de RP com duração de 8 semanas, e encontraram diferenças significativas na DTC6 de 335 ± 131 metros para 391 ± 118 metros ($p=0,005$) na dispneia final do TC6 avaliada com a escala de BORG, com uma diminuição de $3,6 \pm 2$ para $2,7 \pm 1,7$ pontos, tendo sido considerada clinicamente significativa a diferença de uma unidade nesta escala (37,51). Nós encontramos uma variação no grau de dispneia de 5 (1-10) para 3 (0-10) ($p < 0,01$) no BORG final do TC6.

O grau de dispneia mostrou uma forte influência sobre a QVRS de pacientes com FPI. Fatores como tosse, tolerância ao exercício, produção de secreção e nível de atividade física parecem influenciar a QVRS, porém não são explorados em questionários genéricos (18, 49). Em 3 estudos realizados no Brasil avaliando QVRS em pacientes portadores de FPI, a capacidade funcional, a limitação por aspectos emocionais e a saúde mental mostraram-se significativamente piores no grupo portador de FPI do que no grupo controle, segundo o SF36. Esses estudos apontam para uma alta prevalência de sintomas depressivos (49,50,52). No presente estudo, houve aumento em 5 dos 8 domínios, porém somente a capacidade funcional foi significativa de 26 (IC95%: 19-33) para 37 (IC95%: 27-48) ($p < 0,05$). Considera-se uma melhora clínica quando o aumento é superior a 20 pontos (19). Em estudo nacional com pacientes com doença intersticial pulmonar, foram encontrados valores basais superiores a 45 (IC95%: 20-70) (50). Em outro estudo controlado com

pacientes portadores de FPI e indivíduos hígidos, os valores médios foram semelhantes: $42,79 \pm 4,4$ com uma mediana de 37,5 e $86 \pm 2,47$ com uma mediana de 90, respectivamente (49). Os demais domínios, como vitalidade, limitação por aspectos sociais, limitação por aspectos emocionais e saúde mental não tiveram significância estatística, enquanto que os domínios dor e estado geral de saúde tiveram piora, e o domínio limitações por aspectos físicos não teve alteração após o programa de reabilitação pulmonar, semelhantemente a achados de outros estudos, nos quais a QVRS mostrou uma melhora inferior à capacidade de exercício e dispneia (16,19,20).

Limitações do estudo

Nosso estudo teve as limitações inerentes a todos os estudos retrospectivos - o controle da qualidade dos dados. Foram perdidos alguns dados, diminuindo a amostra e consequentemente perdendo poder. Outra limitação foi a falta de um grupo controle. Os pacientes incluídos nesse estudo tinham FPI avançada e estavam em lista de transplante de pulmão, sendo já um grupo sem algumas comorbidades comuns à FPI; portanto, esses resultados não podem ser aplicados para toda a população de FPI. Dados como ecocardiograma e cateterismo cardíaco nem sempre se encontravam completos nas pastas, podendo ter passado despercebida uma prevalência maior de HAP no grupo estudado. Não foi utilizado o grau de gravidade por TCAR. Quanto à avaliação da qualidade de vida o questionário específico Saint George se mostrou um instrumento melhor que o SF36, isto pode ter sido a causa da diminuição a magnitude da melhora da qualidade de vida em nosso estudo. O tipo de treinamento aeróbico e de força não foi totalmente padronizado devido às características funcionais individuais de ingresso na reabilitação. Todavia, o presente estudo foi realizado em um único centro, um complexo hospitalar de referência na América Latina em transplante de pulmão que possui um serviço de reabilitação pulmonar de referência no Brasil, com protocolos de exercícios e avaliações sistemáticas padronizados. Este estudo soma-se ao crescente número de artigos que indicam a reabilitação pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, não como tratamento paliativo, mas sim como coadjuvante ao tratamento clínico, buscando um melhor manejo da doença.

Conclusões

Na população estudada foi observada a melhora da capacidade funcional com aumento na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, diminuição significativa na dispneia e fadiga em membros inferiores. A qualidade de vida apresenta tendência de melhora, porém em menor proporção que a capacidade funcional de exercício em pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática em lista de transplante de pulmão.

Considerações Finais

Mais estudos são necessários para identificar os benefícios da reabilitação pulmonar nesta população, bem como quais as intervenções no sentido de treinamento físico, com melhores resultados proporcionando assim maiores benefícios na capacidade funcional e na qualidade de vida de pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática.

Referências

1. Hoo ZH, Whyte MK. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2012 Aug;67(8):742-6.
2. Baldi BG, Pereira CAdC, Rubin AS, Santana ANdC, Costa AN, Carvalho CRR, et al. Destaques das diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012;38:282-91.
3. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):646-64.
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824.
5. Ryerson CJ, Donesky D, Pantilat SZ, Collard HR. Dyspnea in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2012 Apr;43(4):771-82.
6. Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, Kolilekas LF, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, et al. MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:32.
7. Egan JJ. Follow-up and nonpharmacological management of the idiopathic pulmonary fibrosis patient. *Eur Respir Rev*. 2011 Jun;20(120):114-7.
8. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 15;173(12):1390-413.
9. Jenkins S, Hill K, Cecins NM. State of the art: how to set up a pulmonary rehabilitation program. *Respirology*. 2010 Nov;15(8):1157-73.

10. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111-7.
11. Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J Emerg Nurs.* 2000 Jun;26(3):216-22.
12. Salzman SH. The 6-min walk test: clinical and research role, technique, coding, and reimbursement. *Chest.* 2009 May;135(5):1345-52.
13. Ciconelli RM FM, Santos W, Meinão I, Quaresma MR Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999;39(3):143-50.
14. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2008 Dec;34(12):1008-18.
15. Altman DG. *Practical statistics for medical research.* London: Chapman & Hall; 1991.
16. Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, Mukae H, Sakamoto N, Kohno S. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2011;81(3):196-205.
17. Kozu R, Jenkins S, Senjyu H. Effect of disability level on response to pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2011 Nov;16(8):1196-202.
18. Jastrzebski D, Kozielski J, Banas A, Cebula T, Gumola A, Ziora D, et al. Quality of life during one-year observation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis awaiting lung transplantation. *J Physiol Pharmacol.* 2005 Sep;56 Suppl 4:99-105.

19. Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J Physiol Pharmacol*. 2006 Sep;57 Suppl 4:139-48.
20. Swigris JJ, Fairclough DL, Morrison M, Make B, Kozora E, Brown KK, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*. 2011 Jun;56(6):783-9.
21. Tuppin MP, Paratz JD, Chang AT, Seale HE, Walsh JR, Kermeeen FD, et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Jul;27(7):729-34.
22. Rammaert B, Leroy S, Cavestri B, Wallaert B, Grosbois JM. Home-based pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir*. 2011 Sep;28(7):e52-7.
23. Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, Budev MM, McCarthy K. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2012 Nov;106(11):1613-21.
24. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2006 Oct;100(10):1734-41.
25. Jenkins S, Cecins NM. Six-minute walk test in pulmonary rehabilitation: do all patients need a practice test? *Respirology*. 2010 Nov;15(8):1192-6.
26. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2005 Jan;25(1):96-103.
27. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 15;174(6):659-64.
28. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirinda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009 Jan;103(1):117-23.

29. Verma G, Marras T, Chowdhury N, Singer L. Health-related quality of life and 6 min walk distance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J*. 2011 Sep-Oct;18(5):283-7.
30. Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med*. 2005 Nov;99(11):1431-9.
31. Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, du Bois RM, King TE, Raghu G, et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax*. 2010 Feb;65(2):173-7.
32. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008 May;13(3):394-9.
33. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008 Jun;63(6):549-54.
34. Pallas O, Corominas J, Gea J. [Is myxoid degeneration in the peripheral skeletal muscles of patients with severe COPD related to peripheral myopathy?]. *Arch Bronconeumol*. 1999 Mar;35(3):143.
35. Tzilas V, Koti A, Papandrinopoulou D, Tsoukalas G. Prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci*. 2009 Dec;338(6):481-5.
36. Kozu R, Jenkins S, Senjyu H, Mukae H, Sakamoto N, Kohno S. Peak power estimated from 6-minute walk distance in Asian patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2010 May;15(4):706-13.
37. Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *COPD*. 2005 Mar;2(1):105-10.
38. Puhan MA, Schunemann HJ, Frey M, Scharplatz M, Bachmann LM. How should COPD patients exercise during respiratory rehabilitation? Comparison of

exercise modalities and intensities to treat skeletal muscle dysfunction. *Thorax*. 2005 May;60(5):367-75.

39. Calvert LD, Singh SJ, Morgan MD, Steiner MC. Exercise induced skeletal muscle metabolic stress is reduced after pulmonary rehabilitation in COPD. *Respir Med*. 2011 Mar;105(3):363-70.

40. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2028-33.

41. Watanabe F, Taniguchi H, Sakamoto K, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, et al. Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia. *Respiratory medicine*. 2013.

42. Dekhuijzen PN, Decramer M. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur Respir J*. 1992 Sep;5(8):997-1003.

43. Janssens S, Decramer M. Corticosteroid-induced myopathy and the respiratory muscles. Report of two cases. *Chest*. 1989 May;95(5):1160-2.

44. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Sep;146(3):800-2.

45. Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG, Marciniuk DD. Role of hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Oct;154(4 Pt 1):994-1001.

46. Visca D, Montgomery A, de Lauretis A, Sestini P, Soteriou H, Maher TM, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2011 Oct;38(4):987-90.

47. Frank RC, Hicks S, Duck AM, Spencer L, Leonard CT, Barnett E. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J*. 2012 Jul;40(1):269-70.

48. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med*. 2005 Apr;99(4):408-14.
49. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimaraes SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2000 Jun;117(6):1627-32.
50. Coelho AC, Knorst MM, Gazzana MB, Barreto SS. Predictors of physical and mental health-related quality of life in patients with interstitial lung disease: a multifactorial analysis. *J Bras Pneumol*. 2010 Oct;36(5):562-70.
51. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest*. 2009 Feb;135(2):442-7.
52. Zimmermann CS, Carvalho CR, Silveira KR, Yamaguti WP, Moderno EV, Salge JM, et al. Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Braz J Med Biol Res*. 2007 Feb;40(2):179-87.

6 Anexo I

Programa de Exercício

Cada sessão de exercício físico realizada pelo Programa de Reabilitação Pulmonar foi constituída de quatro etapas, adaptadas as necessidades de cada paciente. O programa de exercício teve duração de uma hora, realizado três vezes por semana, em dias alternados, durante três meses totalizando trinta e seis sessões.

1) Aquecimento: Exercícios sem carga, para a região cervical e membros superiores associados ao ciclo respiratório, com duração de 5 a 10 minutos;

2) Fortalecimento muscular: Exercícios para membros superiores e inferiores realizados, inicialmente, com 50% da carga máxima atingida pelo paciente no teste de uma repetição máxima (1RM). Realizado 1 série de 10 repetições, com um minuto de intervalo entre elas. O aumento da carga e das repetições foram de acordo com a capacidade individual de cada paciente.

3) Exercício aeróbio: Realizados em esteira ergométrica e/ou bicicleta ergométrica horizontal. As adaptações dos exercícios na bicicleta e na esteira foram de acordo com a capacidade individual de cada paciente com o objetivo de completar 30 minutos continuamente. A intensidade do exercício foi limitada pelos sinais e sintomas apresentados pelo paciente, buscando se exercitar entre o BORG 3 – 5.

4) Alongamento: Exercícios de alongamento para musculatura da região cervical, cintura escapular, membros superiores e inferiores. Cada exercício de alongamento muscular é mantido durante 30 segundos.

Durante todas as sessões foram monitoradas constantemente a FC e SpO₂ dos pacientes e quando necessário, foi ofertado oxigênio suplementar para se manter uma SpO₂ acima de 90%. O componente educacional foi composto com os seguintes temas: cuidados pessoais, técnicas de conservação de energia, técnicas respiratórias, medicações, cuidados alimentares, uso de oxigênio terapia e educação sobre o processo do transplante de pulmão. Durante as sessões os pacientes foram monitorados antes de iniciar, na metade do treino aeróbico e no final da sessão. Os

parâmetros monitorados foram: a dispneia e fadiga nos membros inferiores, a frequência cardíaca e a saturação periférica de oxigênio.

Tabela 1. Características basais demográficas, clínicas e fisiológicas dos pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática encaminhados à reabilitação pulmonar. (N=56)

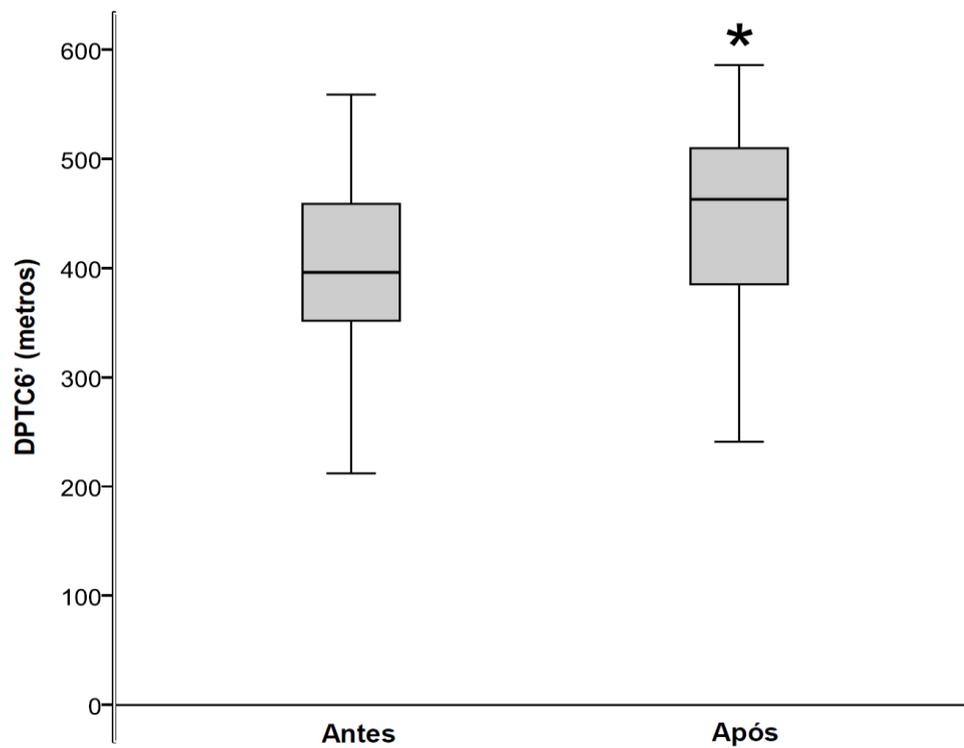
Variáveis	(n)	Média ± DP	(n)	%
Gênero masculino	(56)		(37)	66
Idade (anos)	(56)	55 ± 11		
IMC (kg/m ²)	(56)	26,8 ± 5,05		
VEF ₁ (Litros)	(52)	1,52 ± 0,60		
% VEF ₁		50,08 ± 17,15		
CVF (Litros)	(52)	1,77 ± 0,72		
% CVF		47,22 ± 14,96		
VEF ₁ /CVF (Litros)	(52)	0,86 ± 0,14		
% VEF ₁ /CVF		1,07 ± 0,17		
DCO (%)	(40)	47,2 ± 15,9		
PSAP (mmHg)	(48)	43,4 ± 14,23		
DTC6 (metros)	(55)	380 ± 133		
mMRC	(24)	3 ± 1		
Tempo diagnóstico (anos)	(44)	3 ± 1,51		
Uso de Corticoide	(49)		(39)	80
Dose de Corticoide (mg)	(39)	20,42 ± 15,70		
HAS	(50)		(09)	18
Diabetes <i>Mellitus</i>	(50)		(05)	10
Osteopenia	(45)		(28)	62
Tabagismo	(44)		(22)	50
Tempo de Tabaco (anos)	(22)	9,4 ± 13,01		
Uso de Oxigênio Contínuo	(54)		(31)	58
Fluxo de Oxigênio (litros/minuto)	(31)	4 ± 1		

DP= desvio-padrão; %= percentual; () n da amostra; IMC= Índice de Massa Corporal; VEF₁= Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; CVF= Capacidade Vital Forçada; VEF₁/CVF= Índice de *Tiffeneau*; DCO= Difusão do Monóxido de Carbono; PSAP= Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar (ecocardiograma); DTC6= Distância Percorrida no Teste de Caminhada de seis minutos; mMRC= Índice de Dispneia Modificada da *Medical Research Council*; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica;

Tabela 2. Características basais fisiológicas e clínicas dos pacientes que completaram o programa de reabilitação pulmonar. (N=27)

Variáveis	n	Média ± DP
Função pulmonar		
VEF ₁ (Litros)	(27)	1,55 ± 0,65
% VEF ₁		51,59 ± 18,52
CVF (Litros)	(27)	1,72 ± 0,74
% CVF		47,48 ± 16,23
VEF ₁ /CVF (Litros)	(27)	0,91 ± 0,09
% VEF ₁ /CVF		1,08 ± 0,11
DCO (%)	(18)	49,3 ± 15,9
Dispneia		
Grade do mMRC	(17)	3 ± 1
1 – 2	(7)	41%
3 – 4	(10)	59%

DP= desvio-padrão; () n da amostra; VEF₁ = Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; CVF= Capacidade Vital Forçada; VEF₁/CVF= Índice de *Tiffeneau*; DCO= Difusão do Monóxido de Carbono; mMRC= Índice de Dispneia Modificada da *Medical Research Council*.



DPTC6': Distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos

Figura 1. Representação por meio gráfico (*Boxplot*), da comparação entre as médias da DPTC6' antes e após o período reabilitação pulmonar. (N=26)

**Teste t de student pareado*, $p < 0,001$.

Tabela 3. Variáveis do teste de caminhada de seis minutos antes e após o programa de reabilitação pulmonar. (n=27)

Variáveis	Antes	Após	<i>p</i>
	Média ± DP	Média ± DP	
DTC6 (metros)	393 ± 88	453 ± 90	< 0,001
IMC (kg/m ²)	27,91 ± 5,21	26,52 ± 4,23	0,08
FC basal (bpm)	90 ± 20,81	87,25 ± 17,60	0,23
FC final (bpm)	132 ± 22,79	130 ± 20,27	0,60
SpO ₂ basal	95 ± 2	97 ± 2	< 0,01
SpO ₂ final	77 ± 8	79 ± 9	0,41
Fluxo Oxigênio (L/min)	2 ± 2	4 ± 3	< 0,001
PDS (metros/ SpO ₂)	307 ± 78	438 ± 89	< 0,001
DR (Km/kg)	29,41 ± 9,32	33,25 ± 10,20	< 0,001
	Mediana (Mín-Máx)	Mediana (Mín-Máx)	
BORG basal	0 (0-3)	0 (0-2)	0,01
BORG final	5 (1-10)	3 (0-10)	< 0,01
Fadiga basal	0 (0-3)	0 (0-3)	0,90
Fadiga final	2 (0-10)	1 (0-9)	0,02
mMRC	2 (1-4)	1 (1-4)	0,01

DTC6= Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; FC= Frequência Cardíaca; Basal: em repouso minuto 0 do teste de caminhada; Final: minuto 6 do teste de caminhada; SpO₂= Saturação Periférica de Oxigênio; BORG e Fadiga: escore de percepção subjetiva de dispneia e fadiga em membros inferiores variação [0-10]; PDS= Produto da Distância Saturação (m%); DR= Distância relativa ou trabalho (DTC6 em quilômetros x massa); (Mín-Máx)= Valor mínimo e valor máximo;

Teste t de *student* *p*<0,05.

Tabela 4. Efeito do aumento no fluxo de oxigênio sobre a variação dos desfechos avaliados através do teste de caminhada de seis minutos.

Variáveis	Aumento do fluxo de oxigênio – TC6		p*
	Não (n=10)	Sim (n=16)	
DPTC6 basal, m	405 ±98	386 ±84	0,60
Δ DPTC6, m	73 ±53	51 ±44	0,30
Δ Saturação Final, %	1,20 ± 1,75	1,50 ±2,54	0,71
Δ Dispneia Basal, [0-10]	- 0,50 (-3 – 1)	-0,59 (-3 – 1,5)	0,84
Δ Dispneia Final, [0-10]	- 1,10 (-5 – 1)	-1,37 (-5 – 3)	0,70
Δ Fadiga Final, [0-10]	-1,5 (-5 – 0)	- 0,53 (-6 – 3)	0,24

Valores expressos em média, ± desvio padrão, ()= valor mínimo e máximo, []= intervalo de confiança 95%, Δ= delta (valor final – valor basal), DPTC6= Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; Basal: em repouso minuto 0 do teste de caminhada; Final: minuto 6 do teste de caminhada; SpO₂= Saturação Periférica de Oxigênio; BORG e Fadiga: escore de percepção subjetiva de dispneia e fadiga em membros inferiores variação [0-10].

* Teste t de *student* p <0,05.

Tabela 5. Variáveis da qualidade de vida relacionada à saúde verificada através do questionário SF36, antes e após o programa de reabilitação pulmonar. (N=24)

Variáveis	Antes	Após
	Média (IC95%)	Média (IC95%)
Domínios		
Capacidade Funcional ^a	26 (19-33)	37 (27-48)
Limitações Por Aspectos Físicos	31 (19-44)	31 (14-48)
Dor	70 (60-81)	65 (55-75)
Estado Geral de Saúde	48 (39-57)	44 (34-54)
Vitalidade	59 (49-69)	62 (52-71)
Limitação Por Aspectos Sociais	62 (48-76)	64 (52-76)
Limitação Por Aspectos Emocionais	54 (37-71)	60 (41-79)
Saúde Mental	78 (72-84)	80 (75-85)
Componentes Resumidos		
Mental	47 (42-51)	48 (44-52)
Físico	35 (32-38)	37 (34-41)

^aTeste t de *student* p<0,04.

7 Conclusões

Após um programa de 12 semanas de reabilitação pulmonar em pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática em lista de transplante de pulmão, foi concluído que:

- A distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos teve aumento significativo após a reabilitação pulmonar.

- Tanto a dispneia quanto a fadiga em membros inferiores tiveram uma diminuição.

- Não houve diferenças na frequência cardíaca basal e final.

- Houve diferença na saturação periférica de oxigênio basal, porém não foi observada diferença na final.

- Somente o domínio capacidade funcional da qualidade de vida relacionada à saúde teve aumento significativo.

8 Considerações Finais

Na população estudada foi observada a melhora da capacidade funcional com aumento na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, diminuição significativa na dispneia e fadiga em membros inferiores. A qualidade de vida parece melhorar, porém em menor proporção que a capacidade funcional de exercício em pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática em lista de transplante de pulmão. Contudo, mais estudos são necessários para identificar os benefícios da reabilitação pulmonar nesta população, bem como quais as intervenções no sentido de treinamento físico, com melhores resultados proporcionando assim maiores benefícios na capacidade funcional e na qualidade de vida de pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática.