

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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Análise da capacidade pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com Fibrose Cística trinta meses após o transplante pulmonar seguido de um programa de reabilitação cardiopulmonar.**

Daiane Scortegagna

Porto Alegre, 2013

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

**Análise da capacidade pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida em paciente com Fibrose Cística trinta meses após o transplante pulmonar seguido de um programa de reabilitação cardiopulmonar.**

Daiane Scortegagna

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

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio de Abreu e Silva

Porto Alegre, 2013

## CIP - Catalogação na Publicação

Scortegagna, Daiane

Análise da capacidade pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com Fibrose Cística trinta meses após o transplante pulmonar seguido de um programa de reabilitação cardiopulmonar. / Daiane Scortegagna. -- 2013.

84 f.

Orientador: Fernando Antônio de Abreu e Silva.

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. Fibrose Cística. 2. Transplante. 3. Reabilitação. 4. Qualidade de Vida. I. de Abreu e Silva, Fernando Antônio, orient. II. Título.

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

## **MENSAGEM**

*As vezes o ritmo é lento o progresso é difícil, mas a esperança uma vez chegada, já poderá pensar num mundo melhor, e com permanente aperfeiçoamento, sem a eficácia do fim da história, mas com a possibilidade de se viver uma nova história.*

**Betinho**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos os  
meus queridos pacientes e pais pelo  
exemplo de luta e coragem nessa trajetória.

## AGRADECIMENTO

A **Deus** pela oportunidade de viver essa experiência de trabalho com esses pacientes que muito me ensinaram sobre a vida.

A minha amada Mãe **Neusa de Fátima Scortegagna** pelo amor inesgotável, o apoio em todas as horas difíceis e o ensinamento de nunca desistir.

A meu pai *In Memoria* **Valcir Scortegagna** por estar iluminando sempre os meus caminhos. Sinto muito sua falta!

A minha amada irmã **Tatiane Scortegagna Sharp** pela amizade incondicional, por compartilhar comigo a mesma história e pelo incentivo nos momentos de turbulência.

A meu cunhado **Matthew Sharp** pela ajuda e atenção que sempre me dispensou.

Aos meus queridos colegas **Juliessa Florian, Fabricio Fontana e Guilherme Wattes** pela ajuda incansável em todos os momentos dessa pesquisa.

Ao Professor e Mestre Doutor **Fernando Antônio de Abreu e Silva** que tornou possível essa pesquisa me ensinando sempre muito sobre Fibrose Cística e por ter me dado o privilégio de tê-lo como orientador.

A toda **Equipe Multidisciplinar de Transplante da Santa Casa de Porto Alegre e Toda a Equipe multidisciplinar do Serviço de Fibrose Cística do Hospital de Clinicas de Porto Alegre** por terem tornando possível esse trabalho.

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	vii
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Resumo.....	x
Abstract.....	xi
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	01
1.1. FIBROSE CÍSTICA.....	01
1.1.1 Aspectos Históricos.....	01
1.1.2 Descrição da Doença.....	02
1.1.3 Epidemiologia.....	04
1.1.4 Genética.....	05
1.1.5 Fisiopatogenia.....	06
1.1.6 Manifestações do Sistema Digestivo.....	06
1.1.7 Manifestações do Sistema Respiratório.....	07
1.1.8 Diagnóstico.....	09
1.2. TRANSPLANTE DE PULMÃO.....	11
1.2.1 Aspectos Históricos.....	11
1.2.2 Epidemiologia.....	12
1.2.3 Modalidade de Transplante.....	13
1.2.4 Seleção de Candidatos .....	14
1.2.5 Prognóstico.....	16
1.3. REABILITAÇÃO PULMONAR.....	17
1.4. TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS.....	19
1.5. FUNÇÃO PULMONAR.....	20
1.6. QUALIDADE DE VIDA.....	21
2. JUSTIFICATIVA .....	22
3. OBJETIVOS .....	23
3.1. Objetivo Geral.....	23
3.2. Objetivos Específicos.....	23
4. METODOLOGIA.....	24
4.1. Delineamento da Pesquisa.....	24

4.2. População.....	24
4.3. Ética.....	24
4.4. Critérios de Inclusão.....	24
4.5 Critérios de Exclusão.....	25
4.6 Medidas e Instrumentos.....	25
5. Resultados.....	27
6. DISCUSSÃO.....	30
6.1 Capacidade Funcional.....	33
6.2 Capacidade Pulmonar.....	35
6.3 Qualidade de Vida.....	36
7. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....	39
8. ARTIGO.....	45
9. CONCLUSÃO.....	62
10. APÊNDICE.....	63
11. ANEXO.....	65
11.1-Anexo 1 Teste de Caminhada de 6 Minutos.....	65
11.2- Anexo 2 Escala de Borg.....	66
11.3-Anexo 1 Questionário de Qualidade de vida.....	67
11.4 Anexo 4 Termo de Livre Esclarecimento.....	70

## LISTA DE ABREVIACOES

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CVF	Capacidade Vital Forçada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DPN	Diferencial de Potencial Nasal
FC	Fibrose Cística
IMC	Índice de Massa Corporal
IRT	Tripsina Imunorreativa
Kg/m <sup>2</sup>	Quilograma por metro quadrado
OMS	Organização Mundial da Saúde
QV	Qualidade de Vida
RP	Reabilitação pulmonar
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey</i>
TC6M	Teste de Caminhada de 6 Minutos
TXP	Transplante Pulmonar
VEF <sub>1</sub>	Volume Expirado Forçado no Primeiro Segundo
VEF <sub>1</sub> /CVF	Índice de Tiffeneau
VO <sub>2</sub> max	Consumo máximo de Oxigênio
Δ F508	Delta F 508

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Critérios Diagnósticos de Fibrose Cística.....05

**Figura 2** - Indicação de Transplante Pulmonar .....17

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Descrição de média de Idade no momento do transplante, Pressão da Artéria pulmonar, tempo em lista de espera e tempo de Internação. ....32
- Tabela 2.** Espirometria –VEF<sub>1</sub> e CVF e Teste de Caminha de Seis Minutos pré-transplante e pós-transplante. ....44
- Tabela 3.** Questionário de Qualidade de Vida SF-36 - Pós-Transplante Imediato, Pós-reabilitação e Pós-30 meses de transplante. ....55

## RESUMO

**Introdução:** A fibrose cística também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva, crônica, com manifestações sistêmicas, sendo o transplante pulmonar uma das alternativas para o tratamento quando a doença se apresenta em fase terminal. **Objetivos:** Avaliar a função pulmonar, condicionamento físico e qualidade de vida em pacientes com fibrose cística após trinta meses do transplante pulmonar seguido de um programa de reabilitação do cardiopulmonar. **Metodologia:** Estudo de coorte ambispectivo, foram estudados 8 pacientes com fibrose cística (5 mulheres 3 homens com média de idade  $27 \pm 4,62$  anos) no período de dezembro de 2006 a dezembro de 2010. Havido perda de 2 pacientes ao longo do estudo. Foram analisados o teste de caminhada de seis minutos(TC6M), testes de função pulmonar e o questionário SF-36 no pré-transplante, pós-transplante imediato, pós-reabilitação cardiopulmonar e após trinta meses após o transplante. **Resultados:** Tempo de lista de espera de  $883 \pm 571$  dias tempo de internação total  $30,14 \pm 12,6$  dias. Os pacientes apresentaram em média no pré-transplante VEF<sub>1</sub> 25,1% e CVF 38,4%, no pós transplante imediato VEF<sub>1</sub> 52,6% e CVF 54,6%. após reabilitação VEF<sub>1</sub> 60,8% e CVF 65,2% e 30 meses pós transplante VEF<sub>1</sub> 66,6% e CVF 67,2% . No TC6M a média de distância percorrida antes do transplante foi de 488 metros, pós-transplante imediato 510 metros, pós-reabilitação 603 metros e 30 meses pós-transplante 462 metros. Quanto à qualidade de vida os pacientes apresentaram melhora nos momentos pós-alta hospitalar e após reabilitação e piora em alguns domínios 30 meses após o transplante. **Conclusão:** O transplante de pulmão permanece sendo um procedimento de alto risco, no entanto, é uma estratégia terapêutica viável para pacientes com fibrose cística em estágio avançado da doença. Os dados encontrados no estudo sugerem uma tendência positiva a curto prazo na capacidade funcional e qualidade de vida, contudo a médio prazo parecem diminuir, enquanto a função pulmonar apresenta crescente melhora a curto e médio prazo. São necessários mais estudos com um maior número de pacientes para se afirmar com propriedade os benefícios a longo prazo do transplante de pulmão para essa população.

**Palavras Chaves:** Fibrose Cística, Transplante Pulmonar, Reabilitação e Qualidade de Vida

## ABSTRACT

**Introduction:** Cystic Fibrosis, also known as mucoviscidosis, is a chronic autosomal recessive genetic disorder with systemic manifestations, lung transplantation being one of the alternatives for treatment when the disease is in its terminal phase. **Objective:** Evaluate the lung function, physical conditions and the quality of life of the cystic fibrosis patient after 30 months from the lung transplantation following a rehabilitation program of cardiopulmonary therapy. **Methodology:** The study of the ambispective cohort, involved eight patients with cystic fibrosis (5 women and 3 men aged  $27 \pm 4.6$  years) for the period from December 2006 to December 2010, two patients died during the study. Analysis was made of the Six Minutes Walk Test (6MWT), lung function and the SF-36 questionnaire for the pre-transplant, immediately post-transplant, post cardiopulmonary rehabilitation and 30 months after the transplant. **Results:** The waiting list was  $883 \pm 571$  days, hospitalization time totalled  $30.14 \pm 12.6$  days. The patients showed, on average, a pretransplant  $VEF_1$  25.1% and CVF 38.4%, immediately post-transplant  $VEF_1$  66.6% and CVF 54.6%, post cardiopulmonary rehabilitation  $VEF_1$  60.8% and CVF 65.2% end 30 months post-transplant  $VEF_1$  66.6% and CVF 67.2%. In the TC6M, the average distance done before the transplant was 488 meters, immediately post-transplant it was 510 meters, post cardiopulmonary rehabilitation it was 603 meters and 30 months after transplant it was 462 meters. The quality of life of the patients showed improvement from the moment of leaving the hospital and after rehabilitation but did deteriorate in some domains after 30 months from the transplant. **Conclusion:** The lung transplantation continues to be a high risk procedure, however it still is a therapeutic strategy available to patients with cystic fibrosis at the advance stage of the disease. The findings of the study suggest there is a positive trend in the short term functional capacity and quality of life in the medium term however perish decrease, while increasing lung function has improved in the short and medium term. Although it would require further study with a higher number of patients to affirm with confidence the benefit for the long term of lung transplants for this population.

**Keywords:** Cystic Fibrosis, Pulmonary Transplant, Rehabilitation and Quality of Life.

# 1 – REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1 FIBROSE CÍSTICA

### 1.1.1 Aspectos Históricos

A história da Fibrose Cística (FC) teve seu início nos séculos XVIII e XIX quando se encontram as primeiras descrições de suor excessivamente salgado, que no folclore europeu eram associadas à morte precoce de crianças. (1) Landsteiner em 1905 fez a primeira descrição anatomopatológica da FC em recém-nascido falecido no quinto dia de vida por Íleo Meconial. (2)

Em 1936, Fanconi descreveu um caso de um paciente com características clínicas de doença celíaca, porém em sua opinião diferenciava-se da doença celíaca, pois apresentava insuficiência pancreática exócrina e doença pulmonar. (1)

Em 1938, Dorothy Andersen descreveu as características clínicas anatomopatológicas e epidemiológicas da FC. Publicando um artigo magistral, sistematizando o assunto cuja leitura é, ainda hoje, indispensável a todos que estudam FC. Fez considerações sobre o caráter familiar e a patogenia da afecção, ressaltou a necessidade de diferenciar a FC do pâncreas da síndrome celíaca, formulou hipótese da etiologia da doença e propôs normatização do seu tratamento. (3)

Em 1944, Farber formulou a hipótese de que o muco espesso resultava de estímulo excessivo parassimpático e que a secreção anômala assim produzida era responsável pelas lesões pulmonares e pancreáticas, designando o termo “mucoviscidose”. (4)

Durante o verão de 1951 em Nova Iorque, Di Sant’Agnese et al. observaram que um número significativo de pacientes com FC foram internados com prostração térmica, atribuindo tal fato à perda excessiva de sal no suor. Essa observação tornou-se marco no desenvolvimento do teste diagnóstico e orientou o estudo das células secretórias e glândulas exócrinas. (2)

Di Sant’Agnese também estimulou a padronização do teste com coleta do suor estimulado pela iontoforese com pilocarpina, que é, ainda hoje, o padrão áureo no diagnóstico, padronizado por *Gibson e Cooke*, em 1958. (5) Sendo importante referir na história da doença o trabalho de Shwachman & Kulczycki, em 1958, onde foi elaborado um sistema de avaliação da gravidade da doença. (6)

No Brasil, a primeira publicação sobre FC foi de autoria de Gesteira, em 1949, na qual ele revisou os conhecimentos sobre a doença e seus métodos diagnósticos ressaltando sua existência em nosso meio e chamou atenção para a ausência de publicações até aquela data. (7)

Nas décadas seguintes, foram extensas as publicações sobre o tema na literatura, porém só nos anos 80, novos conhecimentos trouxeram contribuição para a compreensão da FC. Em 1981, Knowles et al. documentaram que indivíduos com FC, durante estresse, apresentavam absorção excessiva de sódio do lúmen das vias aéreas para as células epiteliais e vasos sanguíneos adjacentes, acarretando, assim, níveis de água precariamente reduzidos nos pulmões.. Em 1982 e 1983, Quinton et al. descobriram o defeito do íon cloreto nas células epiteliais dos ductos das glândulas sudoríparas dos pacientes. Em 1985, um grupo de pesquisadores, entre os quais Lap-Chee Tsui, John Riordan e Francis Collins localizam no cromossomo 7 o gene da FC. (2)

### **1.1.2 Descrição da Doença**

A FC também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva, crônica, com manifestações sistêmicas, comprometendo os sistemas respiratório, digestivo e reprodutor. Ela também é considerada a enfermidade congênita letal mais frequente da população caucasiana na Europa Central, Estados Unidos e Austrália. (8)

O gene responsável pela FC está localizado no braço longo do cromossomo 7 no locus q31, *exon* 10 e tem a propriedade de codificar uma proteína composta por 1.480 aminoácidos, conhecida como CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). (1)

A CFTR constitui-se de em um canal de cloretos na membrana apical das células epiteliais exócrinas, com a função de regular e participar do transporte de eletrólitos através das membranas celulares. (9)

A fisiopatologia da FC inclui alterações pulmonares, insuficiência pancreática e/ou diabete, comprometimento biliar e infertilidade, sendo as alterações do sistema respiratório a principal causa de morbidade e mortalidade. (10) O efeito da disfunção da proteína CFTR no epitélio respiratório é o aumento da viscosidade das secreções

pulmonares e conseqüentemente a diminuição da habilidade do organismo de combater as infecções respiratórias. (11)

Mais de mil e oitocentas diferentes mutações já foram identificadas, a maioria delas com frequências muito baixas e próprias de determinadas populações. De todas as mutações no gene CFTR, a mais frequente é a mutação  $\Delta F508$ , uma deleção de um códon para a fenilalanina na posição 508 da proteína. (12)

Aproximadamente 70% dos cromossomos de FC, no norte da Europa, têm a mutação  $\Delta F508$ , cuja incidência diminui para o centro e sul da Europa. No Brasil, Martins e col. encontraram 33% em São Paulo, e Raskin e col. Encontraram 49% no Rio Grande do Sul, 27% em Santa Catarina e 52% em São Paulo. (1, 13)

Para que o diagnóstico de FC seja estabelecido, é preciso que o paciente apresente pelo menos um dos achados fenotípico, ou tenha história familiar de FC além de apresente evidências laboratoriais de disfunção da CFTR. Teste do suor positivo ou medida da diferença de potencial nasal (DNP) alterada ou presença de 2 mutações no gene da CFTR são os teste laboratoriais que confirmam o diagnóstico. (14)

A FC é uma doença que acomete múltiplos sistemas no organismo, assim um acompanhamento intensivo e um tratamento adequado para estes pacientes são imprescindíveis para a sua sobrevivência. (15) A intervenção precoce, assim como, estratégias terapêuticas adequadas são consideradas o fator chave para evitar danos respiratórios permanentes. (16)

O tratamento para FC é complexo e sistêmico, baseia-se em antibioticoterapia, terapia anti-inflamatória, uso de agentes mucolíticos (DNAse humana recombinante), solução salina hipertônica, fisioterapia respiratória, broncodilatadores, oxigenoterapia, suplementação pancreática, nutrição adequada e atividade física.

Tendo ainda como alternativa para o tratamento o transplante pulmonar que é uma terapia de resgate usada e oferecida em pacientes adultos e pediátricos com doença pulmonar terminal, como forma de proporcionar uma melhor sobrevivência e qualidade de vida. (17)

Outras formas de tratamento vêm sendo realizadas, com estudos provenientes da biologia molecular em genética, transporte iônico e imunologia, clonagem e sequenciamento do gene da FC, favorecendo o conhecimento dos mecanismos bioquímicos responsáveis pela fisiopatogenia da doença, abrindo novos horizontes para o aconselhamento genético e o tratamento de suas complicações. (1)

### 1.1.3 EPIDEMIOLOGIA

A incidência da FC é variável de acordo com as etnias, variando de 1/2.000 a 1/5.000 caucasianos nascidos vivos na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá, 1/15.000 negros americanos, e 1/40.000 na Finlândia. (1)

No Brasil, a incidência estimada para a região sul é mais próxima da população caucasiana centro-européia, 1/2.500 nascidos vivos, enquanto que, para outras regiões, diminui para cerca de 1/10.000 nascidos vivos. Uma hipótese para a semelhança de incidência da região sul com a Europa é a migração dos europeus para essa região. (1)

Raskin et al, em 1985 identificaram a incidência da mutação delta F508 em uma população de recém-nascidos. Utilizando esses achados estimaram por proporção a incidência dos nascimentos de crianças com FC, encontraram uma estimativa de 1/ 2745 nascidos vivos na cidade de Porto Alegre. (18)

Dados informados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística mostram que a média de idade desses pacientes no momento do diagnóstico foi de 5,91 anos. ([http://www.gbefc.org.br/gbefc/estudo\\_gbefc\\_2010.pdf](http://www.gbefc.org.br/gbefc/estudo_gbefc_2010.pdf)) No entanto, dados da *Cystic Fibrosis Foundation* revelam que a média de idade no diagnóstico nos Estados Unidos é de 6 meses, evidenciando que América Latina como um todo, necessita aumentar os esforços para realizar o diagnóstico precoce da FC, como ressalta a *Organização Mundial de Saúde* (OMS). (13)

Até os anos 50, era uma doença devastadora com média de sobrevida de menos de um ano de vida. Antes dos anos 70, a grande maioria dos pacientes não ultrapassava a adolescência. Em 1985, a mediana de sobrevida já atingia 27 anos. A partir de 1996, a mediana de sobrevida em muitos países atingiu 31 anos. A partir de 2005, a mediana de sobrevida atingiu 37 anos. Mais recentemente, a expectativa média de vida para os pacientes que nasceram na década de 90 é 40 anos. (19, 20)

### 1.1.4 GENÉTICA

A FC é uma doença hereditária autossômica recessiva, quando cada um dos pais têm um gene para a FC, em cada gestação, o risco de nascer um filho com e sem a doença é de 25% e 75%, respectivamente. (1)

Indivíduos portadores de uma mutação CFTR, não são afetados pela doença, pessoas com FC (isto é, possuem dois alelos do gene CFTR mutante), em que uma mutação mantém residual (mas reduzida) função CFTR têm fenótipos da doença menos agressiva e melhor sobrevida global do que seus pares que possuem mutações em que a atividade CFTR é muito pouca ou nenhuma. (21)

O gene responsável pela FC foi localizado no braço longo do cromossomo 7 (*locus* 7q31) e identificado por técnicas de clonagem posicional em 1989, sendo denominado (CFTR). O gene CFTR abrange aproximadamente 190 kb de DNA genômico e está dividido em 27 éxons. Esse gene é transcrito em um **mRNA** mensageiro de 6,5 kb cuja tradução dá origem a uma proteína composta por 1.480 aminoácidos. O gene CFTR apresenta um padrão de expressão altamente regulado temporal e espacialmente. Análises dos níveis de mRNA por hibridização *in situ* demonstraram que o CFTR é altamente expresso no epitélio do ducto pancreático e no epitélio intestinal.(19)

A CFTR também chamada de canal de cloro é sintetizada no núcleo, sofrendo maturação em organelas citoplasmáticas (fosforização e glicosilação), localizando-se na membrana apical das células. A CFTR é essencial para o transporte de íons através da membrana celular, estando envolvida na regulação do fluxo de cloro (Cl), sódio (Na) e água (H<sub>2</sub>O). (1)

Segundo o Banco de Dados de Mutações da Fibrose Cística (*Cystic Fibrosis Mutation Database* - <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>), existem hoje 1929 mutações que podem ocasionar a FC.. (acesso em outubro de 2012).

A mutação mais frequente é  $\Delta F$  508, está presente em aproximadamente 70% dos cromossomos de fibrocísticos calcasianos europeus. Entretanto a frequência relativa da mutação  $\Delta F$  508 tem uma variabilidade muito grande entre diferentes regiões geográficas e distintos grupos étnicos. (12)

A população brasileira apresenta alta taxa de heterogenia, tendo como consequências deste fato uma frequência de mutações variável de estado para estado. A mutação  $\Delta F$  508 apresenta, nos estados do Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul,

São Paulo e Minas Gerais entre 45,5 e 50% de frequência, no Rio de Janeiro e Pará, frequências entre 28,4 e 22,7%. (22)

No Rio Grande do Sul identificou-se a incidência de mutação  $\Delta F$  508 em uma população de recém-nascidos e foi encontrado 1 portador para cada 25,3 recém-nascidos. (18)

### **1.1.5 FISIOPATOGENIA DA DOENÇA**

FC é uma doença autossômica recessiva resultante da herança de um alelo mutante do gene da FC CFTR de cada um dos pais. (21)

Em pacientes com FC, o defeito genético acarreta o bloqueio da secreção ativa do íon cloro através da membrana apical das células epiteliais glandulares, resultando no acúmulo intracelular deste íon. Esse processo é normalmente acompanhado pelo movimento passivo de sódio e água para esse compartimento, havendo assim, a desidratação das secreções mucosas da luz dos órgãos epiteliais acometidos. Desta forma, ocorre o acometimento sistêmico de glândulas exócrinas, com alteração na qualidade das secreções respiratórias, digestivas, do aparelho reprodutor, assim como do suor. (23)

As alterações fisiopatológicas da doença ocasionam infecções respiratórias recorrentes por patógenos típicos da FC, tosse e produção de escarro, anormalidades radiológicas torácicas, obstrução de vias aéreas, pólipos nasais e hipocratismo digital, íleo-meconial, prolapso retal, insuficiência pancreática crônica, desenvolvimento inadequado, desnutrição protéico-calórica, hipoproteinemia e edema, síndromes perdedoras de sal e azoospermia obstrutiva. (14)

### **1.1.6 Manifestações do Sistema Digestivo**

Complicações gastrointestinais como má absorção alimentar, esteatorréia, baixo crescimento, aumento do risco de cálculos biliares e doença hepatobiliar são características desta doença. (21)

Nas manifestações digestivas ocorre um quadro de má absorção alimentar tendo com sua tríade característica: desnutrição, distensão abdominal e fezes anormais. As fezes são diarreicas, outras vezes volumosas, gordurosas, brilhantes e muito fétidas. (24)

A má absorção na FC é multifatorial. A principal causa é devido à insuficiência pancreática exócrina. No entanto, pacientes com FC podem continuar a ter má absorção apesar de receberem a terapia de reposição enzimática, acredita-se que isso ocorra devido à presença de um meio ácido intestinal, que prejudica a atividade das enzimas ou por uma inflamação intestinal. (25)

O acometimento pancreático pode iniciar ainda durante a gestação em cerca de 60% dos pacientes com FC, mas pode surgir após o nascimento ou no decorrer da evolução da doença. (26) Mais de 90% das crianças com FC apresentam perda da função pancreática exócrina, além disso, apresentam risco de desenvolver diabetes mellitus com o passar dos anos, ocorrendo em mais de um quarto dos indivíduos acima de 25 anos.(21)

O acometimento hepatobiliar é reconhecido desde a primeira descrição da FC, e está presente em mais de 50% das necropsias. Em estudos prospectivos, 25% dos pacientes apresentam alterações laboratoriais nas provas de função hepática, cerca de 5% são sintomáticos, e 2% morrem por doença hepatobiliar. A secreção anormal de íons liberado pelo epitélio das vias biliares leva a aumento da viscosidade e diminuição do fluxo biliar, predispondo à obstrução biliar e uma reação inflamatória, levando a possível fibrose e cirrose hepática. (1)

O estado nutricional de pacientes com FC é um dos principais determinantes dos resultados da função pulmonares e da sobrevida. Estudos de coorte longitudinais na FC demonstram uma vantagem especial para a sobrevida entre os pacientes com melhor estado nutricional. (25)

### **1.1.7 Manifestações do Sistema Respiratório**

Como resultado da redução da atividade do CFTR tem a depleção de volume do líquido da superfície pulmonar, levando ao aumento da viscosidade das secreções das vias aéreas. (21)

Atualmente, acredita-se que a alteração iônica das secreções pulmonares iniba a função antimicrobiana peptídica e reduza a resistência a patógenos bacterianos, versão esta mais aceita para justificar a colonização/infecção bacteriana crônica nos pulmões dos pacientes com FC. (27)

Bactérias oportunistas migram do trato respiratório superior para o inferior por inalação ou aspiração, aonde seu crescimento e expansão conduzem a uma inflamação

local. Muito cedo, esta tríade de obstrução crônica, infecção e inflamação das vias respiratórias proporcionando uma degradação da anatomia e função pulmonar, contribuindo para as mortes prematuras por conta da insuficiência respiratória (21)

As bactérias mais frequentemente isoladas nos primeiros anos de vida do paciente com FC são *Staphylococcus aureus* seguido de *Haemophilus influenzae*, sendo que há particular predisposição a colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, usualmente surgindo após o aparecimento dos primeiros microorganismos citados. Geralmente, o *Staphylococcus aureus* é encontrado precocemente, mesmo antes de aparecerem os sintomas clínicos. Atualmente, são reconhecidas espécies que coletivamente são designadas como complexo *Burkholderia cepacia*, que possuem características distintas em relação a sua frequência, transmissibilidade e virulência: *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia stabilis*, *Burkholderia vietnamiensis*, *Burkholderia anthina*, *Burkholderia multivorans*, *Burkholderia pyrocinia*, entre outras. Em geral, as espécies mais prevalentes são, *B. cenocepacia* seguida de *B. multivorans*. Além disso, muitos pacientes podem se apresentar colonizados por mais de uma espécie concomitantemente. (28)

A sintomatologia respiratória é geralmente constituída de tosse crônica persistente, excesso de produção de escarro espesso e, muitas vezes, francamente purulento. (2) As alterações funcionais pulmonares mais importantes na FC são obstrução do fluxo aéreo, alçaponamento de ar e ventilação inadequada. (20, 29)

O padrão dessas alterações caracteriza-se por distúrbio ventilatório obstrutivo e na fase final da doença, surge um fator restritivo devido à fibrose pulmonar associada. (30)

Inúmeras alterações pulmonares ocorrem devido às infecções respiratórias crônicas e levam a destruição das vias aéreas periféricas sendo a atelectasia é um achado radiológico comum nesses pacientes e pode comprometer um lobo ou um segmento pulmonar. As bronquiectasias são consequência das infecções crônicas com provocam danos na parede brônquica. Pneumotórax e hemoptise são complicações mais frequentes em pacientes adultos e estão relacionados diretamente com a presença de bronquiectasias. Em estágios mais avançados da doença pulmonar, surge o *Cor Pulmonal* e seu relacionado à hipoxemia grave ou a inadequada relação ventilação-perfusão. (31)

O comprometimento pulmonar é o aspecto mais importante da doença e está presente em praticamente todos os casos, em geral é grave e progressivo e é responsável por mais de 95% das mortes dos pacientes com FC. (32)

### 1.1.8 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce tem se mostrado um fator importante no sentido de retardar o surgimento de lesões graves pulmonares e desnutrição, contribuindo para melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência do paciente. (12) O diagnóstico podendo ser feito através dos critérios descritos na tabela a seguir, sendo necessário um achado de FC mais um achado de evidências laboratoriais.

Figura 1 - Critérios diagnóstico de fibrose cística

Achados de fibrose cística	Evidência laboratorial de disfunção da CFTR
≥ 1 achado fenotípico	Teste do suor positivo
ou	ou
Triagem neonatal positiva	DNP positivo
ou	ou
História familiar positiva	2 mutações na CFTR

CFTR: regulador da condutância transmembrana da fibrose cística.

DNP: diferencial de potencial nasal. Adaptado de Rosenstein & Cutting (14)

Os achados fenotípicos que auxiliam no diagnóstico da doença podem ser divididos em: doença pulmonar crônica, (colonização/infecção persistente com patógenos típicos de FC, tosse e expectoração crônica e anormalidades persistentes no exame radiológico do tórax), anormalidades gastrointestinais e nutricionais (íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal e prolapso retal), pancreática: (insuficiência pancreática e pancreatite recorrente, doença hepática crônica manifesta por evidências clínicas ou histológicas de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular e nutricional), síndromes perdedoras de sal (depleção aguda de sal e alcalose metabólica crônica) e anormalidades urogenitais masculinas como a azoospermia obstrutiva. (14)

Manifestações fisiopatológicas FC aparecem ainda durante a gestação, os recém-nascidos com FC são identificados por um rastreamento pela triagem neonatal através

dos níveis elevados da tripsina imunorreativa (IRT) na circulação onde os mesmos encontram-se elevados. (21)

Porém o IRT tem suscitado muitas controvérsias devido às taxas de falso-positivos (0,5%) e falso-negativos (até 20%), além de ter a desvantagem de que a concentração do tripsinogênio começa a declinar em poucas semanas após o nascimento, tornando-se um método de diagnóstico restrito aos dois primeiros meses de vida. (12)

Desde o nascimento, o paciente com FC apresenta redução na atividade da CFTR nas glândulas sudoríparas. (21) O método para diagnóstico de FC é o teste do suor que até hoje o padrão áureo para diagnóstico de FC, o mesmo foi estabelecido por Gilson e Cooke, é realizado através da dosagem quantitativa de sódio e cloreto no suor. (5, 14) O teste deve ser positivo no mínimo duas vezes, a quantidade de suor deve ser no mínimo 100 mg e os níveis de cloreto fornecem a melhor discriminação diagnóstica, valores de cloreto acima de 60 mEq/L confirmam o diagnóstico de FC.(14, 20)

A realização do diagnóstico molecular de FC não é fácil devido ao grande número de mutações já descritas, sendo necessária a realização de sequenciamento completo do gene. (19)

As anormalidades do transporte iônico no epitélio respiratório na FC estão associadas com um padrão alterado na (DPN). Três características distinguem a FC: uma DPN basal mais elevada, uma maior inibição da DPN após a perfusão nasal com amilorida e pouca ou nenhuma alteração na DPN após a perfusão do epitélio nasal com uma solução livre de cloro – em associação com isoprotereno. Entretanto, essa técnica só está disponível em centros altamente especializados e requer uma padronização rigorosa. (9)

Devido às dificuldades muitas vezes encontradas para a realização do tratamento, torna-se importante um modelo de abordagem multidisciplinar e a formação de centros especializados abrangentes no cuidados da FC. (9)

## 1.2. TRANSPLANTE DE PULMÃO

### 1.2.1 Aspectos Históricos

Em 1900, surgiu a ideia de utilizar um órgão para substituir o outro insuficiente, essa ideia foi impulsionada pelo cirurgião francês Alex Carrel na Universidade de Chicago onde ele padronizou a técnica de anastomose vascular. (33)

Na década de 1940, o cirurgião russo Demikhov realizou inúmeros transplantes de pulmão e coração em cães, sem hipotermia ou circulação extracorpórea. O animal com a maior sobrevida morreu após seis dias do transplante cardiopulmonar; apesar disso, esses experimentos demonstraram a viabilidade técnica do transplante. (34)

O primeiro transplante isolado de pulmão unilateral foi realizado por Metras (1950) em um cão e a primeira tentativa clínica de um transplante único de pulmão em humanos foi realizada por Hardy em 1963, quando o receptor sobreviveu apenas 18 dias. (33, 35)

A ciclosporina enquanto fármaco imunossupressor foi desenvolvido, para oferecer uma esperança real de atenuação da rejeição do enxerto. A substância começou a ser utilizada clinicamente por Calne, na Inglaterra, em transplante de rim em 1977. Ela foi considerada muito nefrotóxica e, segundo o autor, não deveria ser utilizada em humanos, porém em 1978 Starzl empregou o imunossupressor em uma dose menor do que as utilizadas anteriormente, para seres humanos e com isso obteve um bom efeito imunossupressor, com reações adversas menos intensas. Este marco foi considerado o início de uma nova era nos transplantes de órgãos. (36)

Em 1983 o grupo de Toronto liderado pelo Dr. Joel Cooper, realizou o primeiro transplante pulmonar da era pós ciclosporina. Entre novembro de 1986 a outubro de 1987, o grupo realizou 6 transplantes duplos de pulmão em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sendo que todos os pacientes voltaram ao estilo de vida normal entre 9 a 19 meses após o transplante. (33) (34) O primeiro transplante de pulmão relatado em pediatria ocorreu em Toronto em 1987 em um jovem de 16 anos com fibrose pulmonar. (33)

Em 1990 Pasque et al, do departamento de cirurgia cardiotorácica da *Washington University School of Medicine* em St. Louis propõem o transplante sequencial bilateral, através de uma incisão com toracotomia ântero-lateral bilateral

associada à secção transversal do esterno (37) e em 1994, o grupo de cirurgia cardiopulmonar da *University of Southern California School of Medicine* descreve sua experiência com o transplante intervivos, cujo modelo se baseava na doação lobar de dois progenitores para uma criança. (38)

No Brasil, o primeiro transplante pulmonar foi realizado em 1989, na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e pouco depois, em 1990, passaram a ser realizados também em pulmão em São Paulo. (39)

### **1.2.2 Epidemiologia**

Hoje, o transplante pulmonar é realizado em mais de 150 centros em todo o mundo e aumenta progressivamente. (34) No Rio Grande de Sul existem 2 centros que realizam transplante pulmonar.

A FC é a terceira indicação mais comum de transplante pulmonar, sendo a maiorias dos receptores adultos. (40)

O transplante de pulmão tem experimentado uma crescente expansão com uma melhoria significativa nos resultados com a passagem do tempo. O sucesso do transplante de pulmão é confirmado por uma mediana de sobrevida que atualmente ultrapassa os 5 anos. (41)

Entre os anos de 2002 a 2012 foram realizados no Brasil um total 513 transplantes pulmonares, sendo que no primeiro semestre de 2012 aumentou 22% o número de transplantes pulmonares comparando com 2011. No Rio Grande do Sul no primeiro semestre de 2012 foram realizados 30 transplantes; destes 29 de doadores cadáver e um de doador vivo. Dados obtidos (outubro de 2012) do banco de dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - <http://www.abto.org.br>.

No Brasil atualmente há um número crescente de transplantes por ano além de um crescimento no número de grupos e hospitais interessados em estabelecer programas regulares para a realização de transplante. Esta situação é impulsionada pelos bons resultados apresentados ao longo dos últimos anos, e também pelo interesse crescente demonstrado pelo governo e pela sociedade. (39)

### 1.2.3 Modalidades de Transplante

Nos últimos anos, o transplante de pulmão tornou-se um dos meios mais eficazes para a melhora da sobrevida e da qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar na fase final. Entre os fatores que contribuíram para a melhora da taxa de mortalidade e melhora dos resultados após o transplante estão melhores critérios de seleção, de preservação do enxerto e manuseio transoperatório, juntamente com terapia imunossupressora. (32, 42)

Existem atualmente cinco modalidades de transplante pulmonar: unilateral, bilateral em bloco, bilateral sequencial, cardiopulmonar e lobar (intervivos). A escolha do tipo de transplante a ser realizado depende de fatores ligados ao receptor, como a doença de base e a idade, além de fatores como a disponibilidade de órgãos. (34)

O transplante unilateral está indicado para patologias restritivas, traz a possibilidade de dois receptores serem beneficiados por um só doador, o que é muito vantajoso em situações em que há uma baixa disponibilidade de órgãos e uma longa fila de espera. (34) O transplante bilateral em bloco praticamente foi abandonado devido à alta incidência de complicações da anastomose traqueal associadas a uma maior mortalidade. O transplante pulmonar bilateral sequencial é a modalidade mais praticada atualmente, estando indicada em todas as pneumopatias terminais, sendo realizado em doenças supurativas. (34)

O transplante intervivos foi iniciado em 1993 devido à maior demanda do que oferta para os pacientes na lista de espera para transplante de pulmão. A técnica requer dois doadores vivos onde o lobo inferior direito é removido de um doador e um lobo inferior esquerdo do outro, estes lóbulos são implantadas nos receptor respeitando as respectivas posições direita e esquerda. A indicação mais comum para essa modalidade de transplante é a FC. (43)

O transplante intervivos é uma modalidade bem adequada para crianças, porque os doadores devem ser maiores do que os receptores. No entanto, o processo tem algumas considerações éticas devido as possíveis complicações com o doador. (43)

O transplante cardiopulmonar é indicado em pacientes com cardiopatia congênita complexa associada à hipertensão pulmonar severa (p. ex. *Síndrome de Eisenmenger*), bem como pneumopatia grave associada à disfunção cardíaca severa e irreversível (*cor pulmonale*) (34)

A FC é uma doença supurativa, com indicação de transplante pulmonar bilateral, realizado através do procedimento cirúrgico sequencial bilateral, podendo ser de doador cadáver ou vivo demonstrando bons resultados funcionais e de sobrevida. (34)

#### **1.2.4 Seleção de Candidatos**

Idealmente, o candidato deve ser listado para o transplante quando a expectativa de vida é muito reduzida, mas ainda assim maior do que o tempo médio de espera em lista, e o transplante deve ser realizado quando a expectativa de vida após o mesmo excede a expectativa de vida sem o procedimento. (44)

É de extrema importância levar em consideração algumas características dos candidatos, tais como, disponibilidade em se submeter a um tratamento complexo, aderência às orientações fornecidas pelos profissionais envolvidos no processo, comportamento de saúde adequado e adequada estrutura psicossocial e familiar, sempre informando o paciente e a família a real situação. (44)

O candidato a transplante pulmonar deve apresentar, como critérios clínicos gerais, as seguintes condições: doença pulmonar terminal sem ou com pouca resposta terapêutica, um perfil psicossocial adequado, não apresentar outras comorbidades limitantes para a sua recuperação, idade limite de 65 anos, pertencer à classe funcional da New York Heart Association (NYHA) III ou IV, expectativa de vida inferior a 18 meses e possibilidade de acompanhamento ambulatorial.(45) Na tabela abaixo estão descritas as características clínicas de indicação para transplante pulmonar alocado por doenças.(44, 45)

Figura 2. Indicação de Transplante Pulmonar por Doença

<p><b>Enfisema</b></p> <p>Pacientes com Índice BODE 7a10 e pelo menos um dos seguintes itens:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. História de hospitalização por exacerbação associada com hipercapnia (PCO<sub>2</sub> ≥ 50 mmHg)</li> <li>2. Hipertensão Pulmonar ou <i>cor pulmonale a despeito de oxigenoterapia</i></li> <li>3. VEF1 ≤ 20% E DLCO ≤ 20% ou enfisema de distribuição homogênea</li> </ol>
<p><b>Fibrose Interciliar Pulmonar</b></p> <p>Evidência histológica ou radiológica de pneumonite intersticial usual e um dos itens</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DLCO ≥ 39% do previsto</li> <li>2. Uma queda ≥ 10% na cvf durante em seguimento de 6 meses</li> <li>3. Dessaturação ≤ 88% durante o teste decaminhada de seis minutos</li> <li>4. Faveolamento na tomografia de alta resolução</li> </ol>
<p><b>Fibrose Cística</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. VEF1 ≥ 30 % ou rápida deteriorização da função pulmonar</li> <li>2. Necessidade crescente de Oxigeneoterapia</li> <li>3. Hipercapnia</li> <li>4. Hipertensão pulmonar</li> </ol>
<p><b>Hipertensão Arterial Pulmonar</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Classe funcional NYHA III ou IV a despeito de terapia medicamentosa otimizada</li> <li>2. Teste de caminhada de seis minutos com menos de 350 metros ou com piora persistente</li> <li>3. Falha terapêutica com epoprostenol endovenoso</li> <li>4. Índice cardíaco ≥ 2L/min/m<sup>2</sup></li> <li>5. Pressão atrial direita ≥ 15 mmHG</li> </ol>
<p><b>Sarcoidose</b></p> <p>Classe funcional NYHA III ou IV e um dos seguintes itens</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipoxenia em repouso</li> <li>2. Hipertensão Pulmonar</li> <li>3. Pressão atrial direita ≥ 15 mmHG</li> </ol>
<p><b>Linfangioliomiotose</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipoxenia em repouso</li> <li>2. Comprometimento importante da função pulmonar ou da capacidade de exercício</li> </ol>

Legenda: PCO<sub>2</sub>: pressão parcial de dióxido de carbono, VFE1: volume expiratório forçado no primeiro segundo, DLCO: capacidade de difusão de monóxido de carbono, CVF: capacidade vital forçada.

### **1.2.5 Prognóstico**

Definir preditores de mortalidade e os seus limiares é difícil na FC porque o curso e prognóstico da doença é altamente variável entre indivíduos, devido ser uma doença multissistêmica, com um grande número de mutações e combinações. (44)

No entanto, pensando em alternativas terapêuticas para a insuficiência respiratória o transplante pulmonar ganhou ampla aceitação como uma opção terapêutica para a fase final de doenças pulmonares. (46)

A sobrevida pós-transplante é superior na FC em comparação com as outras indicações. Dados recentes indicam sobrevidas de 92,4%, 80,6%, 65,2%, 53,8% e 32,1% respectivamente em 1 mês, 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos. A mediana atual de sobrevida é de aproximadamente sete anos, superior à dos pacientes transplantados por deficiência de alfa-1 anti-tripsina (6 anos), DPOC (5,2 anos) e hipertensão pulmonar idiopática (4,6 anos).(19)

### 1.3 REABILITAÇÃO PULMONAR

De acordo com a *American Thoracic Society (ATS)* a reabilitação pulmonar (RP) é um programa multidisciplinar de cuidados a pacientes portadores de doença respiratória crônica, elaborado de forma individual visando sua autonomia, desempenho físico e social. (47)

Programas de RP são estruturados com a finalidade de provocar melhorias específicas através da aplicação de uma abordagem multidisciplinar. Tem-se como componentes essenciais: treinamento, educação, intervenções e avaliações de resultados. (48)

O sucesso dos programas de RP é atribuído a uma equipe multidisciplinar, a qual envolve fisioterapeuta, nutricionista, enfermeira, assistente social, psicólogo, terapeuta ocupacional, farmacêutico e pneumologista, com envolvimento com a família do paciente e atenção para as necessidades e queixas individuais de cada paciente. (49)

Dentre os objetivos da RP estão inclusos: a redução dos sintomas, a redução da perda funcional causada pela doença pulmonar e otimização das atividades físicas e sociais, traduzidas em melhora da qualidade de vida, proporcionando ao paciente a maximização e manutenção da independência funcional. (50)

Indivíduos com DPOC ainda constituem a maior proporção dos indicados para RP. No entanto, tornou-se claro que, independentemente do tipo de doença respiratória crônica, os pacientes experimentam uma morbidade substancial de afecções secundárias, tais como disfunção do músculo periférico e cardíaco, alterações nutricionais e psicossociais. Portanto, a RP é indicada para todos pacientes nos quais os sintomas respiratórios estão associados à diminuição da capacidade funcional ou qualidade de vida. (47)

Evidências positivas são demonstradas com a RP no tratamento dos pacientes com doença respiratória crônica. Esta intervenção global tem sido claramente demonstrada com a melhora clínica do paciente, diminuindo a sensação de dispneia, aumentando o desempenho do exercício e melhorando a qualidade de vida. Além disso, uma literatura emergente está começando a revelar a sua eficácia na redução dos custos de cuidados de saúde. (47)

Um programa de RP imediatamente após o transplante é considerado com parte fundamental para a melhora do paciente e também sugere resultados de melhora funcional em longo prazo. (42) Estudos vêm levantando a possibilidade de que a RP

melhora a distância percorrida no TC6M e isso parece ter um impacto favorável na sobrevida destes pacientes. (51)

É importante salientar que a atividade física deve ser contínua para que se possa garantir os ganhos do tratamento, sendo isso confirmado no trabalho de Ihle (2011), no qual foi proposto um treinamento físico supervisionado tardio para pacientes transplantados de pulmão, obtendo como resultado uma melhoria do funcional após o treinamento, concluindo-se que um programa de treinamento físico deve ser integrado como parte regular a longo prazo após o transplante.(42)

#### 1.4 Teste de Caminhada de seis Minutos

O TC6M foi adaptado do teste introduzido por Cooper em 1968, onde o indivíduo era estimulado a correr por 12 minutos, com a finalidade de determinar a relação entre aptidão física e o consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$  max). Para usar o teste em pacientes com doença respiratória, nos quais 12 minutos de caminhada eram muito exaustivos, uma versão reduzida, com caminhada de 6 minutos foi desenvolvida com boa aplicabilidade. (52)

Em 1982 foi realizado um estudo com a finalidade de verificar a boa correlação entre a distância percorrida dos testes com a duração de dois, seis e doze minutos onde se observou que não havia diferença significativa entre os tempos de seis e doze minutos. Desta forma, foi sugerido que o TC6M seria o mais adequado na avaliação da capacidade submáxima do exercício e melhor tolerado pelos pacientes. (53)

O TC6M tem emergido como um teste importante e de baixa complexidade, que mede, através da distância que um indivíduo pode caminhar o mais **rápido** possível em um período de seis minutos, sua capacidade funcional sendo útil para avaliar o grau de disfunção e resposta à terapia em pacientes que apresentam moderado ou severo comprometimento cardiopulmonar. (54)

Este teste avalia de forma global e integrada a respostas de todos os sistemas envolvidos durante o exercício, incluindo os sistemas cardiovascular e pulmonar, circulação periférica do sangue, unidades neuromusculares e metabolismo muscular, não fornecendo informações específicas sobre cada uma das diferentes funções dos órgãos e sistemas envolvidos no exercício ou o mecanismo de limitação ao exercício, como é possível com um teste cardiopulmonar máximo. (55)

A maioria dos pacientes não alcança a capacidade máxima de exercício durante o TC6M, em vez disso, eles escolhem o ritmo próprio do exercício e estão autorizados a parar e descansar durante o teste. No entanto, devido à maioria das atividades da vida diária serem realizadas em níveis submáximos de esforço, o TC6M é a maneira que podemos melhor atingir o nível do exercício funcional para atividades físicas diárias. (55) Além de informar a capacidade submáxima do indivíduo para o exercício demonstra uma relação significativa entre o teste e prognóstico de sobrevida nos pacientes que aguardam o transplante, sendo essa relação similar para todas as demais doenças pulmonares. (51)

## 1.5 Teste de Função Pulmonar

A espirometria (do latim spirare = respirar + metrum = medida) é a medida de ar que entra e sai dos pulmões. É o teste que auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios, deve ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios. (56)

O teste espirométrico fornece medidas de volume de ar inspirado e expirado e fluxos pulmonares, predominantemente na fase expiratória e assim quantifica valores de função pulmonar, entre os volumes e fluxos aéreos medidos pela espirometria destacam-se a capacidade vital forçada (CVF) sendo essa uma das medidas mais importantes, pois obtemos o fluxo máximo do paciente, o volume forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) é a medida mais útil clinicamente e a relação  $VEF_1/CVF$  (Índice de Tiffeneau). (56, 57)

É um exame que exige a compreensão e colaboração do paciente, equipamentos exatos e emprego de técnica padronizada aplicada por pessoas especializadas e treinadas. (56)

Para obter a medida da CVF, realiza-se uma inspiração máxima seguida de uma exalação forçada até o alcance do volume residual. É uma porcentagem do volume total expirado, caracterizando a obstrução no fluxo aéreo caso o mesmo apresente valores alterados, podendo ser confirmada pela relação  $VEF_1/CVF$  quando se apresenta abaixo do predito.(58)

O  $VEF_1$  é recomendado para avaliação da gravidade de doença pulmonar obstrutiva e restritiva e também analisado de forma isolada pode ser usado a longo prazo para avaliar a progressão de doenças obstrutivas, no entanto, a correlação entre  $VEF_1$  e outros parâmetros fisiológicos com medidas de qualidade de vida, risco de mortalidade é apenas moderada. Isso levou a um interesse em medidas mais amplas do estado funcional. (54)

Os valores da CVF E  $VEF_1$  podem sofrer alterações quando o paciente apresenta um quadro de exacerbação pulmonar. Portanto, medidas individuais da função pulmonar podem ser úteis para avaliar a extensão da anormalidade, a progressão da doença e a resposta individual ao tratamento. A realização de avaliação sequencial da função pulmonar é obrigatória e tem a finalidade de avaliar a intensidade do envolvimento pulmonar, devendo ser realizada pelo menos uma vez ao ano. (27)

## 1.6 Qualidade de vida

Tradicionalmente, as aferições de resultados após o transplante pulmonar eram principalmente embasadas na sobrevivência e recuperação da função pulmonar. No entanto a incapacidade dos parâmetros clínicos tradicionais de expressar o que as pessoas sentem e pensam, tem levado a um interesse crescente da comunidade científica pelo campo da qualidade de vida (QV) relacionada com a saúde. A fim de captar a perspectiva do paciente durante as avaliações individuais e coletivas do estado de saúde, um grande número de instrumentos de avaliação da QV tem sido produzidos e avaliados. (42, 59)

A definição de QV segundo a OMS é: *"a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações"*.

Atualmente, o SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey*) é o instrumento genérico de qualidade de vida mais amplamente utilizado, com mais de 4.000 publicações e 2.060 citações desde 1988, sendo aplicado em mais de 200 doenças e traduzido em 40 países. (59)

É um questionário genérico de avaliação de QV que apresenta como principais vantagens: 1) versatilidade (podendo ser aplicado como índice discriminativo, avaliativo e preditivo), 2) ser curto (composto de 36 questões e oito escalas) com tempo de aplicação que varia de 5 a 10 minutos, 3) aplicável tanto por entrevista como auto administração. (59)

Sua estrutura é multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 escalas ou componentes: Capacidade Funcional, Aspectos Físicos, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental. Apresenta um escore de zero a cem (0 a 100), no qual zero corresponde a pior estado geral de saúde e 100 a melhor estado de saúde. (60) Cada escala possui de 2 a 10 itens, sendo que o conjunto delas pode ser resumido através das duas medidas sumárias: Componente Físico e Componente Mental. (61)

## **2. Justificativa**

O transplante de pulmão bilateral emerge como uma opção de tratamento viável para os pacientes com FC em estágio terminal, tendo como papel principal prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Nesse contexto podemos entender que os pacientes com FC são excelentes candidatos para transplante de pulmão, por serem geralmente, pacientes jovens com boa perspectiva de vida. No entanto, descrições detalhadas dos resultados do transplante de pulmão para essa população, tanto na QV, quanto na capacidade funcional e pulmonar, antes, após e a longo prazo, são pouco frequentes e pobres na literatura brasileira. Tendo em vista a carência de estudos é que foi proposto esse trabalho com a finalidade de contribuir para o melhor entendimento dos resultados dessa terapia para essa população e um crescimento teórico para os profissionais que trabalham com esses pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar as condições funcionais e QV do paciente com FC trinta meses após ter sido submetido a transplante pulmonar e um programa de reabilitação cardiopulmonar.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Avaliar a função pulmonar em paciente com FC trinta meses após ter sido submetido a transplante pulmonar e a um programa de reabilitação cardiopulmonar.

Avaliar o condicionamento físico em paciente com FC trinta meses após ter sido submetido a transplante pulmonar e a um programa de reabilitação cardiopulmonar.

Avaliar a qualidade de vida em paciente com FC trinta meses após ter sido submetido a transplante pulmonar e a um programa de reabilitação cardiopulmonar.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Delineamento da pesquisa**

Estudo de coorte ambispectivo

### **4.2 População do estudo**

A população do estudo é constituída por pacientes com diagnóstico de FC, que foram submetidos a transplante pulmonar e a um programa de reabilitação cardiopulmonar pós-transplante na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no período de dezembro de 2006 a dezembro de 2010, sendo esse um dos centros de transplante pulmonar do Rio Grande do Sul para pacientes portadores de FC.

### **4.3 Ética**

A pesquisa foi aprovada após avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa parecer nº 456/010 da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Os participantes receberam esclarecimento sobre a realização da pesquisa e convidados a participar do estudo. Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 4), e no caso de pacientes menores de idade foi solicitado o consentimento e a autorização do responsável através da assinatura TCLE.

### **4.4 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos no trabalho os pacientes com diagnóstico de FC, submetidos ao transplante de pulmão e que fizeram acompanhamento no programa de reabilitação cardiopulmonar do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre localizado no Pavilhão Pereira Filho.

#### **4.5 Critérios de Exclusão**

Os pacientes excluídos do projeto foram aqueles que possuíram alguma alteração musculoesquelética que limite a execução dos testes propostos, e os que se recusaram a participar e/ou assinar o TCLE após informações.

#### **4.6 Medidas e Instrumentos**

A análise dos dados foi realizada no pacote estatístico IBM *Statistical Package For Social Sciences (SPSS) for Windows*, versão 18.0. As variáveis contínuas foram apresentadas por média, desvio-padrão, intervalos de confiança a 95%, valor mínimo e máximo, já para as variáveis categóricas foram expressas por número absoluto e porcentagem.(62) Os valores referentes aos resultados do TC6M , dos testes de função pulmonar e dos escores do questionário SF-36 foram coletados em quatro momentos, pré-transplante, pós-transplante, pós-reabilitação cardiopulmonar e trinta meses após o transplante. O diagnóstico de FC foi estabelecido na presença de uma ou mais características fenotípicas e/ou evidência laboratorial de anormalidade na função da proteína CFTR, documentado pela elevação do cloro no suor e / ou evidência de mutação. (14)

O TC6M foi executado de forma individual de acordo com as diretrizes da ATS em 2002. (55) Executado no 3º andar do Pavilhão Pereira Filho pela pesquisadora e/ou o fisioterapeuta responsável pelo programa de reabilitação, em um corredor plano e retilíneo com demarcação da distância metro a metro num total de 40 metros, o trajeto foi delimitado por cones, uma prancheta e ficha para anotação dos dados, oxímetro de dedo e cronômetro. Sendo o paciente orientado a “dar o maior número de voltas ou percorrer a maior distância possível” no período de 6 minutos. (Anexo 1 ).

A escala de Borg modificada, com escore de 0 a 10, sendo 0 nenhuma sensação e 10 quantidade máxima de falta de ar sensação suportável, foi utilizada para avaliação da dispneia e fadiga em membros inferiores. (Anexo 2 ).

A espirometria foi realizada no Laboratório de Função Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre que é certificada pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia SBPT, utilizando um padrão de execução e um técnico treinado para a realização do exame. Com o paciente em posição sentada, utilizando o equipamento Collins (Collins

Inc., Braintree, MA, USA) usando os critérios de aceitabilidade técnica das Diretrizes para Teste de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia 2002. (57)

Questionário de QV SF36 auto-administrável, multidimensional, formado por 36 itens, englobado em oito escalas ou domínios: capacidade funcional; aspetos físicos; dor; estado geral de saúde; vitalidade; aspetos sociais; aspetos emocionais; saúde mental. Para cada um dos oito domínios obtém-se um escore ao se aplicar uma escala de medida com valores de 0 (mais comprometido) a 100 (nenhum comprometimento) (60) Sendo prestado auxílio quando solicitado pelo paciente algum esclarecimento para melhor compreensão das perguntas (Anexo 3 )

O programa de RP foi realizado pelo fisioterapeuta responsável pelo programa de reabilitação pulmonar do Hospital Santa Casa de Porto Alegre, para todos os pacientes no pós- transplante de pulmão, seguiu as recomendações gerais da RP, frequência semanal de três vezes, durante um período de três meses e com duração de aproximadamente 1 hora e 30 minutos cada sessão. O programa é composto por treinamento de exercícios aeróbicos, fortalecimento muscular de membros superiores e inferiores, alongamentos, e ainda, uma parte educacional que abrange esclarecimento aos pacientes e familiares com relação aos medicamentos imunossupressores, rejeição, infecções, possíveis complicações e a importância de seguir as orientações fornecidas pela equipe multidisciplinar. (63, 64)

## 5. Resultados

Este estudo foi composto por uma amostra de pacientes com FC que devido às alterações pulmonares que ocorrem com a evolução da doença realizaram transplante pulmonar como uma alternativa para melhora na QV e aumento da sobrevida.

Participaram do trabalho todos os pacientes com FC que realizaram o transplante pulmonar no período de dezembro de 2006 a dezembro de 2009 onde todos os participantes além de realizarem o transplante de pulmão participaram de um programa de reabilitação cardiopulmonar. O total de participantes foram 8 sendo que no decorrer do desenvolvimento do trabalho tivemos 2 perdas assim finalizamos o estudo com 6 pacientes sendo destes 4 do sexo feminino e 2 do sexo masculino.

Neste estudo de coorte acompanhamos os pacientes por um período de 30 meses, analisamos função pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida, para a coleta destes dados utilizamos a espirometria, TC6M e questionário de QV SF 36 respectivamente.

A amostra estudada apresentou média de idade no momento do transplante de  $27,5 \pm 4,62$  anos, pressão na artéria pulmonar de  $47,8 \pm 1,01$  mmHg, tempo de lista de espera de  $883 \pm 571$  dias, tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva  $9,87 \pm 8,23$  dias, tempo de internação em Unidade de Internação  $19,0 \pm 6,16$  dias e tempo de internação total  $30,14 \pm 12,6$  dias . Dados descritos na tabela 1.

**Tabela 1.** Descrição de média de Idade no momento do transplante, Pressão da Artéria pulmonar, tempo em lista de espera e tempo de Internação.

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínima	Máxima
Idade (anos)	27,5	4,62	23	37
Pressão da artéria pulmonar pré-transplante(mmHg)	47,87	1,01	27	58
Tempo de espera na lista de transplante (dias)	883,12	571	101	1877
Tempo de Unidade de Terapia Intensiva (dias)	9,87	8,23	1	27
Tempo de Unidade de Internação (dias)	19,00	6,16	9	28
Tempo de Internação (dias)	30,14	12,60	15	51

Os pacientes apresentaram média de VEF<sub>1</sub> de 25,1% e CVF 38,4% no pré-transplante. Os resultados obtidos no pós-transplante imediato foi de VEF<sub>1</sub> 52,6% e CVF 54,6%, após a RP VEF<sub>1</sub> 60,8% e CVF 65,2% e 30 meses pós-transplante VEF<sub>1</sub> 66,6% e CVF 67,2%. No TC6M os pacientes caminharam em média antes do transplante 488 metros após o transplante imediato 510 metros, pós-reabilitação 603 metros e 30 meses pós-transplante 462 metros. Dados descritos na tabela 2.

**Tabela 2.** Espirometria e Teste de Caminha de seis minutos pré-transplante e pós-transplante.

Variáveis	Pré – Tx <sup>a</sup>		Pós – Tx (imediato) <sup>b</sup>		Pós – Tx (reabilitação) <sup>c</sup>		Pós – Tx (30 meses) <sup>d</sup>	
	Média	(IC95%)	Média	(IC95%)	Média	(IC95%)	Média	(IC95%)
VEF <sub>1</sub> (%)	25,1	(20,1 – 30,2)	52,6	(42,6 – 62,5)	60,8	(41,2 – 80,4)	66,6	(34,5 – 98,7)
VEF <sub>1</sub> (L)	0,89	(0,57 – 1,21)	1,75	(1,01 – 2,50)	1,99	(1,22 – 2,76)	2,09	(0,93 – 3,25)
CVF (%)	38,4	(28,6 – 48,2)	54,2	(45,3 – 63,2)	65,2	(49,9 – 80,6)	67,2	(38,7 – 95,7)
CVF (L)	1,58	(1,07 – 2,08)	2,09	(1,56 – 2,62)	2,49	(1,81 – 3,16)	2,50	(1,17 – 3,83)
DTC6M	488	(422 – 553)	510	(452 – 569)	603	(550 – 655)	462	(231 – 692)

<sup>a</sup> Pré – Tx:

<sup>b</sup> Pós – Tx (imediato):

<sup>c</sup> Pós – Tx (reabilitação):

<sup>d</sup> Pós – Tx (30 meses):

VEF<sub>1</sub> (%):

VEF<sub>1</sub> (L):

CVF (%):

CVF (L):

DTC6M:

Os resultando quanto a QV dos pacientes quantificado pelo questionário SF-36 nos domínios capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, limitações por aspecto social, emocional e saúde mental nos momentos pós-transplante imediato, pós-reabilitação e 30 meses pós-transplante. Dados descritos na tabela 3.

**Tabela 3.** Questionário de Qualidade de Vida SF-36 - Pós-Transplante Imediato, Pós-reabilitação e Pós-30 meses de transplante.

Domínios	Pós – Tx (imediate) <sup>a</sup>		Pós – Tx (reabilitação) <sup>b</sup>		Pós – Tx (30 meses) <sup>c</sup>	
	Média	(IC95%)	Média	(IC95%)	Média	(IC95%)
Capacidade funcional	82,1	(64,4 – 99,8)	94,2	(89,3 – 99,2)	75,0	(36,7 – 113,2)
Aspectos físicos	60,7	(20,9 – 100,4)	85,7	(63,1 – 108,2)	70,8	(22,6 – 118,9)
Dor	66,8	(49,7 – 84,0)	87,4	(80,0 – 94,8)	74,6	(59,1 – 90,1)
Estado geral de saúde	70,7	(49,7 – 91,7)	81,8	(65,0 – 98,6)	69,3	(39,6 – 99,0)
Vitalidade	86,4	(74,2 – 98,5)	89,2	(83,0 – 95,5)	80,0	(68,5 – 91,4)
Limitações por aspectos sociais	82,1	(69,0 – 95,2)	91,0	(80,0 – 102,0)	83,3	(56,2 – 110,4)
Limitações por aspectos emocionais	94,4	(80,1 – 108,4)	100,0	(100,0 – 100,0)	100,0	(100,0 – 100,0)
Saúde mental	90,8	(84,2 – 97,5)	90,8	(89,4 – 96,7)	80,0	(66,9 – 93,0)

<sup>a</sup> Pós – Tx (imediate):

<sup>b</sup> Pós – Tx (reabilitação):

<sup>c</sup> Pós – Tx (30 meses):

## 6. Discussão

A FC é uma doença genética autossômica progressiva que resulta em complicações em diversos órgãos, mais especialmente nos pulmões e no pâncreas. Nas duas últimas décadas se tem observado aumento na sobrevivência e a melhora da saúde como um todo. Este sendo o resultado de uma combinação de fatores, incluindo o desenvolvimento de centros de referências, novos medicamentos e tratamentos desenvolvidos especificamente para esses pacientes. (21)

Para aqueles doentes que não apresentam mais resposta clínica à terapêutica, e evoluem de forma desfavorável quanto a função respiratória, o transplante de pulmão pode ser uma opção de tratamento. Uma seleção cuidadosa e uma avaliação criteriosa pré-operatória, com atenção aos fatores de mau prognóstico da doença e às **contraindicações** para o transplante, ajuda a selecionar os pacientes com real potencial de aumento da expectativa de vida e melhora na QV. (19, 21)

A equipe que trata o paciente de FC deve considerar alguns parâmetros clínicos, fisiológicos e laboratoriais para a inclusão destes na lista de transplante, tais como, estado nutricional, diabetes, microbiologia do escarro, número de exacerbações e função pulmonar, além dessa análise cuidadosa de parâmetros devesse também manter uma estreita comunicação entre a equipe clínica e a equipe cirúrgica. (19, 20)

Mesmo apresentando complicações clínicas multissistêmicas a FC é a terceira indicação mais frequentes para a realização de transplante pulmonar. (44) Com o crescimento exponencial do número de transplantes, criou-se uma demanda crescente de doadores, no entanto o desenvolvimento de políticas de doação de órgãos mais eficazes e escassez de doadores transformam um cenário em descompasso com a demanda gerada pelo aumento de pacientes aguardando o transplante pulmonar e os realizados até o momento. (65) Na amostra estudada os candidatos a transplante permaneceram na espera de um órgão uma média de 883 dias o que representa 2 anos e 4 meses, dados bem diferente da realizada de países como os Estados Unidos onde a média é de 427 dias. (66) Contudo, essa desproporção crescente entre o número de doadores e o número de receptores potenciais em lista de espera gera uma realidade cruel. (65) Frequentemente levando a uma lista de espera muito grande e um tempo de espera muito longos chegando muitas vezes bem mais de 2 ou 3 anos. (67)

A média de idade dos pacientes no momento da entrada em lista de transplante desta pesquisa foi de 25 anos, dados semelhantes apresentados no trabalho de Quattrucci (2005), no qual seus pacientes apresentavam idade média de 25,6 anos. (32) Na amostra, o sexo feminino apresentou-se predominante com 62,5%, vindo ao encontro com os trabalhos de Reinsma (2006) e Aurora (2001). (68) (69)

Os pacientes foram encaminhados para a lista de transplante com média de índice de massa corpórea (IMC) de 21,20 Kg/m<sup>2</sup> que segundo a classificação do OMS são considerados como indivíduos eutrófico. Em um estudo retrospectivo realizado em Toronto, a relação entre o estado nutricional pré-operatório e a mortalidade pós-transplante pulmonar foi analisada, concluiu-se que pacientes com IMC menor que 17 kg/m<sup>2</sup> ou maior de 27 kg/m<sup>2</sup>, antes do transplante, tinham um risco, significativamente, maior de morte após o transplante. Baseado, nessa evidência, sugere-se que esse intervalo de IMC (17-27 kg/m<sup>2</sup>) deva ser considerado como o mais indicado para o paciente ser submetido ao transplante. (70)

Dentro dos critérios de indicação de transplante para pacientes com FC temos também os itens VEF<sub>1</sub> e hipertensão pulmonar, sendo que são indicados para a entrada em lista pacientes com VEF<sub>1</sub> abaixo de 30% e sinais de hipertensão pulmonar. (44, 45) A média de volume expiratório forçado no primeiro segundo dos pacientes antes da realização de transplante encontrado no estudo realizado por Rendina (1998) foi de 25%. (71) Nossa amostra evidenciou uma média de VEF<sub>1</sub> pré-transplante de 24,87% condizendo com os achados no trabalho de Rendina e dentro dos parâmetros de indicação para entrar na lista de transplante. Quanto à hipertensão pulmonar, a amostra apresentou um média de 47,87 mmHg quando avaliada pelo ecocardiográfica o que expressão uma hipertensão de grau moderado.

Neste estudo, a média de CVF foi de 37,75%, vindo ao encontro com os critérios de inclusão publicados por Janete et al. que ressalta como critério de inclusão CVF abaixo de 60 – 70 % do valor previsto. (34)

Como complemento na avaliação de pacientes com doenças pulmonares e cardiovasculares o TC6M é recomendado. O teste é barato e tem grande aplicabilidade, pois pode ser realizado por praticamente todos os pacientes. (72)

Em um estudo realizado com 376 candidatos à transplante de pulmão com diversas patologias de base observou-se a existência de uma relação significativa entre o TC6M e a sobrevida destes candidatos, assim quem caminha uma distância maior no teste, apresenta um possibilidade de sobrevida maior após o transplante (51)

Os pacientes candidatos à transplante, analisados no trabalho, apresentaram uma média de distância percorrida pré-transplante no TC6M de 488 metros. Tendo como preditor de mortalidade em pacientes que são candidatos a transplante de pulmão o TC6M, identificando que uma distância de menos de 300 metros percorrida no teste foi associada à mortalidade mais precoce em paciente na lista de espera para o transplante. (72)

O transplante de pulmão é um procedimento que envolve riscos consideráveis de morbidade e mortalidade, por isso salientamos na discussão acima as características da nossa amostra quanto a clínica e funcionalidade dos pacientes, podemos, assim, afirmar que nossos candidatos foram selecionados dentro das normas e exigências de seleção para transplante.

Buscamos mensurar o sucesso dos resultados funcionais dos pacientes submetidos à transplante analisando as variáveis dos testes funcionais, clínicos e laboratoriais em três diferentes momentos: após alta hospitalar, após um programa de reabilitação cardiopulmonar e após 30 meses de transplante. Os resultados do acompanhamento desta população apresentaram momentos de ganhos funcionais e clínicos e momentos de perda nas modalidades estudadas.

Faz-se necessário salientar antes de iniciarmos a discussão dos resultados, que as médias em todas as variáveis estudadas trinta meses após o transplante sofreram interferência em decorrência de que um paciente da amostra no momento de reavaliação 30 meses após o transplante estar sendo indicado para retransplante. No entanto mantivemos todos os dados desse paciente, pois retransplante não era um critério de exclusão e, além disso, não queríamos criar um viés manipulando os dados. Em decorrência de a amostra ter um número restrito tivemos uma queda de aproximadamente 15% das variáveis que se apresentaram com perda 30 meses após o transplante, no entanto saliento que não teríamos resultados, diferentes dos obtidos, se excluíssemos esse paciente, apenas teríamos resultados com tendência mais positiva.

A taxa de sobrevida após o transplante para 3 meses, 1 ano e 3 anos é respectivamente 88%, 79% e 63%, sendo que na FC apresenta uma taxa melhor quando comparado a outras doenças, em torno de 2% a mais para cada período descrito.(73) No trabalho de Quattrucci realizado na Itália as taxas de sobrevida foram 1 mês 79% , 1 ano 74% , 2 anos 70% e 3 anos 58% (32) Os índices de sobrevida encontrados no contexto estudado até o momento apresentam valores acima das taxas descritas, sendo estes 3 meses 87,5%, 1 ano 87,5% e 2 anos e meio 75% de sobrevida.

Além do maior índice de sobrevida de nossa amostra, 83% dos pacientes estavam vivos 30 meses após o transplante e encontravam-se ativos na sociedade trabalhando e/ ou estudando, achados que coincidem com o trabalho de Vermeulen et al onde 70% dos pacientes de FC trinta e um meses após o transplante encontrava-se socialmente ativos. (74)

Quanto ao período de internação hospitalar os pacientes estudados permaneceram em média 30 dias internados, sendo que destes 10 em Unidade de Tratamento Intensivo e 20 dias em Unidade de Internação. Hospitalização prolongada e efeitos colaterais de medicamentos imunossupressores são responsáveis pela diminuição da força e massa muscular e redução na proporção de fibras do tipo 1, levando a um descondicionamento crônico e limitações persistentes na capacidade de exercício e na função musculoesquelética. Essas alterações foram observadas mais de um ano após o transplante, e pensa-se, que resulta de uma combinação de alterações do pré-operatório e do pós-operatório. (17, 64)

O exercício deve, portanto, ser incluído na gestão regular do paciente antes e após o transplante de pulmão para amenizar o descondicionamento e os efeitos colaterais de medicamentos imunossupressores trazendo efeitos benéficos na saúde global dos mesmos. (64, 75)

A RP nos pacientes em estudo teve início em média trinta dias após o transplante, dado que semelhante ao estudo de Maury (2008), no qual os pacientes estudados iniciaram a reabilitação 37 dias após o transplante.

A RP traz como resultados a melhora da dispneia, da capacidade para o exercício e QV, cada um dos itens são reconhecidos como preditores de mortalidade assim podemos pensar que a reabilitação pode influenciar de forma favorável na sobrevida dos pacientes. (47)

## **6.1 CAPACIDADE FUNCIONAL**

Na avaliação da capacidade funcional o TC6M foi usado como instrumento para verificar a evolução desses pacientes. No primeiro teste de caminhada, após a alta hospitalar, os pacientes apresentaram uma melhora da distância percorrida comparando com os dados do pré-transplante, onde houve uma média de aumento de 5% ou seja, de 488 metros passou para 510 metros. No trabalho realizado por Maury (2008), foram

observados resultados muito semelhantes aos nossos achados, da diferença quanto à distância percorrida no TC6M pré-transplante para o pós-transplante foi de 3%. (64)

Ao analisarmos o período de reabilitação cardiopulmonar os pacientes apresentaram uma média de aumento de 93 metros o que corresponde a 18% da distância percorrida comparando com o início da reabilitação (média de 510 metros) e ao término dos três meses ( média de 603 metros). Esse ganho no TC6M aumenta para 115 metros quando comparamos com a distância percorrida no pré-transplante com pós-reabilitação. Maury também analisou a distância percorrida no TC6M pré-transplante e pós- reabilitação e observou um aumento da distância de 138 metros, ressaltando que os efeitos da reabilitação são clinicamente relevantes, trazendo melhora da funcionalidade, no entanto a fraqueza musculo esquelética ainda é observada.

Em 2012, Langer encontrou resultados ainda maiores que os nossos, na análise do TC6M, seus pacientes apresentaram uma melhora de 177 metros na distância percorrida comparando o pré - transplante e após 3 meses de reabilitação, achados que confirmam que três meses de treinamento físico supervisionado imediatamente após alta hospitalar trazem como resultado recuperação da capacidade funcional e redução da morbidade cardiovascular. (76)

Entretanto, quando analisamos a capacidade funcional dos pacientes, trinta meses depois do transplante, obtivemos um resultado de perda funcional em média de 141 metros o que corresponde a 23% comparado com o momento de alta da reabilitação e de 48 metros ou 8% quando comparado à alta hospitalar. Possíveis fatores que causam a disfunção muscular pós-transplante podem incluir imobilização, atrofia, miopatia, descondicionamento e medicamentos, sendo que a combinação desses fatores levando o importante impacto na tolerância ao exercício. (77) (42)

O estudo realizado por Langer (2009) demonstrou que a atividade física diária do paciente transplantado de pulmão é substancialmente reduzida após o transplante e está relacionada às perdas de força muscular, capacidade de exercício e QV. (46)

No trabalho de Bartels (2011) foi estudada a capacidade funcional dos pacientes em longo prazo, neste estudo não foi utilizado o TC6M, mas sim o ciclo ergômetro. Mesmo utilizando um instrumento diferente para avaliar a capacidade de exercício os resultados no seu trabalho também demonstram um aumento menor do que o esperado na capacidade de exercício no pós-transplante e um limite máximo da capacidade em cerca de 50% do previsto. (77)

A capacidade de exercício demonstrou-se significativamente limitada um ano após o transplante de pulmão. Os mecanismos que contribuem para a limitação da capacidade ao exercício ainda não estão bem esclarecidos, mas parecem estar relacionada a inúmeros fatores, tais como, longo período de inatividade, perda de fibras musculares de ação lenta, fármacos potencialmente tóxicos administrados antes do transplante, por exemplo, os esteroides sistêmicos que podem induzir a atrofia e miopatia da musculatura periférica e também fármacos administrados pós-transplante como a ciclosporina, que pode causar anemia crônica nesses pacientes resultando na redução de transporte de oxigênio no sangue, e também, diminuição da função muscular. Assim, acredita-se que a limitação da capacidade para o exercício seja consequência de disfunções, tanto da capacidade aeróbica, quanto da força muscular. (69)

Inúmeras pesquisas vêm demonstrando que a capacidade de exercício continua a ser prejudicado, mesmo depois transplante apesar da remoção das limitações ventilatórias. Fatores periféricos limitando a capacidade de exercício (anormalidades da circulação periférica, alterações da estrutura neuromuscular) são quase universalmente observados e são atribuídos a múltiplos fatores, incluindo efeitos miotóxicos de imunossupressores e ao descondicionamento físico. (42)

## **6.2 CAPACIDADE PULMONAR E FUNÇÃO PULMONAR**

Neste estudo lançamos mão da espirometria para acompanhar a evolução da capacidade pulmonar dos pacientes investigados. Os resultados mostraram uma curva gradativa e ascendente dos valores do VEF<sub>1</sub> e CVF.

Neste contexto nossos pacientes, no momento da alta hospitalar, apresentavam valores médios de VEF<sub>1</sub> 52,6% e, ao término da reabilitação os valores achados do VEF<sub>1</sub> foram 60,8%. Estes valores demonstram um ganho no VEF<sub>1</sub> no período da reabilitação de 11%. No trabalho de Maury (2008), em um momento de suas análises, foi observado o VEF<sub>1</sub> após alta hospitalar e após reabilitação (3meses) os valores de média foram respectivamente 70% e 78% o que corresponde a um ganho de 11%, resultado espirométrico, que demonstra ganho igual nos dois trabalhos. Treinamento físico supervisionado, iniciado imediatamente após a alta hospitalar, demonstram melhoria na recuperação funcional e redução da morbidade cardiovascular durante o primeiro ano após o transplante. (76)

Ao avaliarmos esse paciente 30 meses depois encontramos VEF<sub>1</sub> 66,6% o que corresponde a um aumento de 27 % da sua função pulmonar comparado com a alta hospitalar. No trabalho de Quattucci (2005) foi acompanhada a função pulmonar após o transplante e os resultados encontrados foram uma melhora de 45% do VEF<sub>1</sub> ao longo de dois anos. Resultado superior, porém ambos demonstram melhora no VFE<sub>1</sub> ao longo do tempo.

O ganho na função pulmonar é significativamente positivo comparando com qualquer momento pós-transplante com a entrada em lista, nossos resultados quando comparados o pré-transplante com 30 meses de pós-transplante, observamos um aumento de função pulmonar de 167% para VEF<sub>1</sub> e de 80% para CVF, no trabalho de Bartels (2011) os resultados encontrados, são semelhantes aos nossos. A sua amostra teve um ganho de 147% para VEF<sub>1</sub> e de 71% para CVF.

A melhora da função pulmonar nos pacientes transplantados é descrita de forma unânime, onde se observa um ganho gradativo e positivo ao longo do tempo, todos os pacientes apresentam valores médios de função pulmonar próxima do valor predito após o transplante de pulmão, tanto quando observamos a CVF quanto o VEF<sub>1</sub>. (32, 77, 78)

### **6.3 QUALIDADE DE VIDA**

O impacto da QV do paciente transplantado é um aspecto fundamental, que deve ser levado em consideração, quando estudamos o resultado de um transplante de pulmão. Diversos instrumentos vêm sendo utilizados para mensurar a QV. Em nosso trabalho usamos o SF-36, que é um questionário versátil, de fácil aplicabilidade e boa confiabilidade. (59) O questionário é dividido em 8 domínios sendo eles: Capacidade Funcional, Aspectos Físicos, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental.

A partir da literatura, pode-se concluir que pacientes com FC representam um grupo especial entre aqueles que irão realizar o transplante pulmonar por serem em sua maioria jovens, terem realizado o diagnóstico precocemente e estarem adaptados à rotina de tratamentos, não terem filhos, geralmente estarem ativos na sociedade trabalhando e/ou estudando antes do transplante, apresentarem baixos níveis de ansiedade e maiores níveis de apoio social. (74)

Os resultados do nosso estudo, quando comparamos a QV no momento da alta hospitalar, com a pós-reabilitação mostram uma melhora em quase todos os domínios

exceto no domínio saúde mental. A média em porcentagem de melhora para capacidade funcional foi de 15%, para aspectos físicos foi de 41%, para dor foi de 31%, para estado geral de saúde foi de 15%, para vitalidade foi de 4%, para aspectos sociais foi de 12%, para aspectos emocionais foi de 17%, e para saúde mental não se obteve diferença. Estes achados são semelhantes ao trabalho desenvolvido por Rodrigue et al na *University of Florida, Gainesville*, o qual observou melhora de todos os domínios exceto no domínio saúde mental, sendo esse achado justificado, pois os pacientes com FC são na maioria jovens e têm uma pontuação no domínio saúde mental já bastante alta antes do transplante pulmonar, assim, não tendo apresentado alteração no pós-transplante. (79)

Observa-se, no primeiro ano após o transplante, uma melhora significativa na QV desses pacientes. (80). Todavia, a longo prazo os pacientes apresentam um declínio em vários domínios no âmbito QV, podendo ser explicado pelo aumento de comorbidades e pelo surgimento da síndrome da bronquiolite obliterante como complicação. (81)

Ao analisamos os resultados 30 meses após o transplante, comparando com a alta hospitalar, podemos observar que nossos resultados condizem com os achados na literatura. Os pacientes estudados apresentaram piora em 50% dos domínios tendo um valor médio de queda na capacidade funcional de 3 %, estado geral de saúde de 2 %, vitalidade 7 % e saúde mental de 14%, sendo esses domínios relacionados à funcionalidade. Podendo assim, essa perda ser reflexo das comorbidades pós-transplante e a queda no domínio saúde mental está relacionado ao escore alto deste domínio no pré-transplante.

Nos outros 50% dos domínios, nossos resultados apresentaram um tendência positiva, estão relacionados mais com a parte emocional, o que nos faz pensar que o transplante contribui de forma favorável, quando olhamos somente para a parte emocional, o ganho em média de porcentagem foram para os aspectos físicos de 16%, dor 12%, aspectos sociais de 3%, aspectos emocionais 3%.

Van den Berg et al afirmam que pacientes, que desenvolvem bronquiolite obliterante, apresentaram restrições quanto a QV significativas nos aspecto mobilidade e dimensão física e não apresentaram restrições nos aspectos social e emocional.(82)

A QV demonstra melhora significativa nos primeiro ano de pós-transplante, no entanto 2 anos após o transplante começam a surgir complicações clínicas, que podem comprometer os pacientes na recuperação de sua autonomia e no declínio novamente de

QV.(42) Pacientes com FC apresentaram melhora substancial na QV e esta permanece mais ou menos estável, até 31 meses após o transplante. (74)

Quando mensuramos os resultados, comparamos dados encontrados 30 meses após o transplante com o melhor momento em que os pacientes se encontravam este feito, no término da reabilitação. Observamos uma piora ainda maior tendo uma queda nas médias em todos os domínios na capacidade funcional de 20%, aspectos físicos de 18%, dor 15%, estado geral de saúde de 15%, vitalidade 10%, aspectos sociais de 8%, aspectos emocionais 12% e saúde mental de 11%.

Apesar das melhorias significativas na QV após o transplante e com a reabilitação, os pacientes continuam a experimentar sintomatologia como angústia afetiva, alterações cognitivas, ansiedade, depressão e mudanças na aparência física, queixas essas relatadas mais fortemente pelos pacientes com 3 ou mais anos de transplante.(79) Estudos sugerem que sintomas relacionados com o uso da medicação imunossupressoras e, também, com a presença da síndrome da bronquiolite obliterante, são possíveis justificativas para a diminuição da QV ao longo do tempo após o transplante. (79, 83)

A queda na qualidade de vida, com o passar do tempo, nesses pacientes, pode ser observada no trabalho de Vermeulen (2003) e colaboradores. O qual realizou um estudo prospectivamente por 55 meses em um grupo de 28 pacientes que realizaram transplante pulmonar. Observou-se que os pacientes, com mais tempo de transplante, apresentavam dispneia, ansiedade, depressão e diminuição da sensação do bem-estar além de um aumento dos efeitos colaterais relacionada ao uso de medicamentos. (80)

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Ribeiro JD, Ribeiro MÂGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *Jornal de Pediatria* 2002; 78, Supl.2, 2002(Supl.2):171-86.
2. Reis FJC, Damaceno N. Fibrose cística. *Jornal de Pediatria - Vol 74, Supl 1, 1998.* 1998;74(1):76-94.
3. Andersen DH. Cystic Fibrosis of the Pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis clild.* 1938;56:344-99.
4. Farber S. Pancreatic function and disease in early. V- Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency. *Arch Pathol.* 1944;37:238.
5. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23(3):545-9. Epub 1959/03/01.
6. Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of 105 patients with cystic fibrosis: Studies made over a five to fourteen year period. *Am J Dis clild.* 1958;96:6-15.
7. Gesteira RM. Fibrose cística do pâncreas-incidência no Brasil. *Bol Inst Pueric.* 1949;12/13:23-62.
8. Neto NL, Barbosa E, Marques EA, Antunes ET, Monteiro F, Luca GD, et al. *Fibrose Cística - Enfoque Multidisciplinar.* 1º ed. Santa Catarina 2008. 624 p. p.
9. Dalcin Pde T, Abreu ESFA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 2008;34(2):107-17. Epub 2008/03/18.
10. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2003;361(9358):681-9. Epub 2003/02/28.
11. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2007;298(15):1787-93. Epub 2007/10/18.
12. Cabello GMK, Cabello PH, Roig SRS, Fonseca A, Carvalho ECD, Fernandes O. Rastreamento da fibrose cística usando-se a análise combinada do teste de IRT neonatal e o estudo molecular da mutação  $\Delta F508$ . *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* 2003;39(1):15-20.
13. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, C.S.Bertuzzo B, J.D.Ribeiro. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com genótipo e gravidade da doença. *Jornal Pediatria.* 2004;80(5):371-9.
14. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *The Journal of pediatrics.* 1998;132(4):589-95. Epub 1998/05/15.
15. Proesmans M, Vermeulen F, De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *European journal of pediatrics.* 2008;167(8):839-49. Epub 2008/04/05.
16. Ratjen F. Recent advances in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews.* 2008;9(2):144-8. Epub 2008/06/03.
17. Adler FR, Aurora P, Barker DH, Barr ML, Blackwell LS, Bosma OH, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2009;6(8):619-33. Epub 2009/12/17.
18. Marostica P, Santos J, Souza W, Raskin S, Silva F. Estimativa da Incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. *Revista da AMRIGS.* 1995;39(3):205- 7.

19. Silva FAA, Dalcin PTR, Veronese FJV, Procianoy EFA, Scortegagna D, Veronezi J, et al. Especial Fibrose Cística. Revista HCPA [Internet]. 2011; 31(2):[121-269 pp.]. Available from: <http://seer.ufrgs.br/hcpa/issue/view/1442>.
20. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(1 Suppl):1S-39S. Epub 2004/01/22.
21. Flume PA, Van Devanter DR. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC medicine*. 2012;10:88. Epub 2012/08/14.
22. Fauz FR, Souza DA, Olandoski M, Raskin S. CFTR allelic heterogeneity in Brazil: historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. *Journal of human genetics*. 2010;55(2):71-6. Epub 2009/11/28.
23. J.Kreindeler, Orestein D. Monitorins adolescents with cystica fibrosis. *JRespir Dis*. 2006;27(7):298-304.
24. Tarantino AB. Doenças Pulmonares. 6º, editor. Guanabara Koogan: São Paulo; 2008.
25. Lee JM, Leach ST, Katz T, Day AS, Jaffe A, Ooi CY. Update of faecal markers of inflammation in children with cystic fibrosis. *Mediators of inflammation*. 2012;2012:948367. Epub 2012/09/19.
26. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2006;41(1):35-49. Epub 2005/11/17.
27. Andrade EF, Fonseca DLO, Silva FAA, Menna-Barreto SS. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *J Pneumol*. 2001;27(3):130-6.
28. Carvalho GM, Carvalho AP, Folescu TW, Higa L, Teixeira LM, Plotkowski MC, et al. Transient isolation of *Burkholderia multivorans* and *Burkholderia cenocepacia* from a Brazilian cystic fibrosis patient chronically colonized with *Burkholderia vietnamiensis*. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2005;4(4):267-70. Epub 2005/11/04.
29. Kang SH, Piovesan DM, Hoffmann CF, Dalcin PDTR, Franciscatto E, Millán T, et al. Características dos pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista AMRIGS*. 2004;48 (3): 162-70.
30. Lyzac JB, Cannon CL, Pier GB. Lunh infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Ver* 2002;15:194-222.
31. Hodson ME. Treatment of cystic fibrosis in the adult. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67(6):595-607. Epub 2000/12/22.
32. Quattrucci S, Rolla M, Cimino G, Bertasi S, Cingolani S, Scalercio F, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: 6-year follow-up. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2005;4(2):107-14. Epub 2005/05/26.
33. Lynch JP, Ross DJ. Lung and heart-lung transplantation. 217º, editor. Taylor & Francis Group: New York 2006.
34. Jatene FB, Fernandes PMP, Medeiros ILd. Transplante pulmonar. *Revista Medica(São Paulo)*. 2009;88(3):111-22.
35. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(9):972-7. Epub 2005/01/25.
36. Borel JF, Feurer C, Magnee C, Stahelin H. Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology*. 1977;32(6):1017-25. Epub 1977/06/01.

37. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *The Annals of thoracic surgery*. 1990;49(5):785-91. Epub 1990/05/01.
38. Cohen RG, Barr ML, Schenkel FA, DeMeester TR, Wells WJ, Starnes VA. Living-related donor lobectomy for bilateral lobar transplantation in patients with cystic fibrosis. *The Annals of thoracic surgery*. 1994;57(6):1423-7; discussion 8. Epub 1994/06/01.
39. Pego-Fernandes PM, Mariani AW. Brazilian lung transplantation: an expanding universe. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2009;127(6):327-8. Epub 2010/06/01.
40. Knoop C, Estenne M. Disease-specific approach to lung transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2009;14(5):466-70. Epub 2009/07/22.
41. Quetant S, Rochat T, Pison C. [Results of lung transplantation]. *Revue des maladies respiratoires*. 2010;27(8):921-38. Epub 2010/10/23. Resultats de la transplantation pulmonaire.
42. Ihle F, Neurohr C, Huppmann P, Zimmermann G, Leuchte H, Baumgartner R, et al. Effect of inpatient rehabilitation on quality of life and exercise capacity in long-term lung transplant survivors: a prospective, randomized study. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2011;30(8):912-9. Epub 2011/04/15.
43. Solomon M, Grasmann H, Keshavjee S. Pediatric lung transplantation. *Pediatric clinics of North America*. 2010;57(2):375-91, table of contents. Epub 2010/04/08.
44. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25(7):745-55. Epub 2006/07/05.
45. Kreider M, Kotloff RM. Selection of candidates for lung transplantation. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6(1):20-7. Epub 2009/01/10.
46. Langer D, Gosselink R, Pitta F, Burtin C, Verleden G, Dupont L, et al. Physical activity in daily life 1 year after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009;28(6):572-8. Epub 2009/06/02.
47. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(12):1390-413. Epub 2006/06/09.
48. Hill NS. Pulmonary rehabilitation. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(1):66-74. Epub 2006/02/24.
49. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation : Pulmonary rehabilitation Thorax. 2001;56(11):827-34. Epub 2001/10/20.
50. Rodrigues SL, Viegas CAA, Lima T. Efetividade da reabilitação pulmonar como tratamento coadjuvante da doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumol*. 2002;28(2):65-70.
51. Martinu T, Babyak MA, O'Connell CF, Carney RM, Trulock EP, Davis RD, et al. Baseline 6-min walk distance predicts survival in lung transplant candidates. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of*

Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2008;8(7):1498-505. Epub 2008/05/31.

52. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *British medical journal*. 1976;1(6013):822-3. Epub 1976/04/03.

53. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6329):1607-8. Epub 1982/05/29.

54. 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.

55. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(1):111-7. Epub 2002/07/02.

56. Pereira CAdC. Espirometria. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2002;28(3):S 1 - 82.

57. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para teste de função pulmonar. *Jornal de Pneumologia*. 2002;28(3):2-81.

58. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005;26(2):319-38. Epub 2005/08/02.

59. Campolina AG, Ciconelli RM. O S F - 36 e o desenvolvimento de novas medidas de avaliação de qualidade de vida. *Acta Reumatológica Portuguesa*. 2008;33:127-33.

60. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36. *Revista Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.

61. Campolina A, Rozana RC. O SF-36 e o desenvolvimento de novas medidas de avaliação de qualidade de vida. *Acta Reumatológica Portuguesa*. 2008;33(2):117-9.

62. Altman DG. *Practical statistics for medical research.*: London: Chapman & Hall; 1991. 611 p. p p.

63. Rochester CL. Pulmonary rehabilitation for patients who undergo lung-volume-reduction surgery or lung transplantation. *Respiratory care*. 2008;53(9):1196-202. Epub 2008/08/23.

64. Maury G, Langer D, Verleden G, Dupont L, Gosselink R, Decramer M, et al. Skeletal muscle force and functional exercise tolerance before and after lung transplantation: a cohort study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(6):1275-81. Epub 2008/05/01.

65. Cardoso PFG. As novas perspectivas do transplante de pulmão: da preservação convencional à perfusão pulmonar ex vivo com condicionamento pulmonar. *J bras pneumol*. 2009;35(11).

66. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2143-52. Epub 2007/11/23.

67. Orens JB, Garrity ER, Jr. General overview of lung transplantation and review of organ allocation. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6(1):13-9. Epub 2009/01/10.

68. Aurora P, Prasad SA, Balfour-Lynn IM, Slade G, Whitehead B, Dinwiddie R. Exercise tolerance in children with cystic fibrosis undergoing lung transplantation

- assessment. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2001;18(2):293-7. Epub 2001/09/01.
69. Reinsma GD, ten Hacken NH, Grevink RG, van der Bij W, Koeter GH, van Weert E. Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25(11):1310-6. Epub 2006/11/14.
70. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, Allard J, Chan C, Hutcheon M, et al. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2001;20(3):288-96. Epub 2001/03/21.
71. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, Guarino E, Ciccone AM, Quattrucci S, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 1998;8(4):208-11. Epub 1998/10/23.
72. Morales-Blanhir JE, Palafox Vidal CD, Rosas Romero Mde J, Garcia Castro MM, Londono Villegas A, Zamboni M. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonary impairment. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2011;37(1):110-7. Epub 2011/03/11.
73. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010;29(10):1104-18. Epub 2010/09/28.
74. Vermeulen KM, van der Bij W, Erasmus ME, Duiverman EJ, Koeter GH, TenVergert EM. Improved quality of life after lung transplantation in individuals with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2004;37(5):419-26. Epub 2004/04/20.
75. Wickerson L, Mathur S, Brooks D. Exercise training after lung transplantation: a systematic review. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010;29(5):497-503. Epub 2010/02/06.
76. Langer D, Burtin C, Schepers L, Ivanova A, Verleden G, Decramer M, et al. Exercise training after lung transplantation improves participation in daily activity: a randomized controlled trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(6):1584-92. Epub 2012/03/07.
77. Bartels MN, Armstrong HF, Gerardo RE, Layton AM, Emmert-Aronson BO, Sonett JR, et al. Evaluation of pulmonary function and exercise performance by cardiopulmonary exercise testing before and after lung transplantation. *Chest*. 2011;140(6):1604-11. Epub 2011/06/18.
78. Kaiser LR, Pasque MK, Trulock EP, Low DE, Dresler CM, Cooper JD. Bilateral sequential lung transplantation: the procedure of choice for double-lung replacement. *The Annals of thoracic surgery*. 1991;52(3):438-45; discussion 45-6. Epub 1991/09/01.
79. Rodrigue JR, Maher A, Baz M, Jr WFK, MacNaughton KL. Does Lung Transplantation Improve Health-Related Quality of Life? The University of Florida Experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005;24(6):155-63.
80. 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. *The Journal of*

heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2005;24(12):2262-8. Epub 2005/12/21.

81. Vermeulen KM, Ouwens JP, van der Bij W, de Boer WJ, Koeter GH, TenVergert EM. Long-term quality of life in patients surviving at least 55 months after lung transplantation. *General hospital psychiatry*. 2003;25(2):95-102. Epub 2003/04/05.

82. van Den BJ, Geertsma A, van Der BW, Koeter GH, de BW, Postma DS, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation and health-related quality of life. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(6):1937-41. Epub 2000/06/14.

83. Smeritschnig B, Jaksch P, Kocher A, Seebacher G, Aigner C, Mazhar S, et al. Quality of life after lung transplantation: a cross-sectional study. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2005;24(4):474-80. Epub 2005/03/31.

## 8 – ARTIGO CIENTÍFICO

Análise da capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com Fibrose Cística trinta meses após o transplante pulmonar seguido de um programa de reabilitação cardiopulmonar.

Scortegagna D<sup>a</sup>, Silva F.A.A e<sup>a,b</sup>, Florian J<sup>a</sup>, Fontoura F.F<sup>a</sup>, Watte G<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul- UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

<sup>b</sup> Professor Adjunto do Departamento de Pediatria e Puericultura da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

Correspondência para:

Daiane Scortegagna

Rua: Mario Behrinh, 1527 Ap: 301

95050-290- Caxias do Sul – RS - Brasil

## RESUMO

**Introdução:** A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, que resulta em manifestações sistêmicas, especialmente, nos pulmões e o pâncreas, sendo o transplante pulmonar uma das alternativas para o tratamento quando a doença se apresenta em fase terminal. **Objetivos:** Avaliar a função pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes com FC trinta meses após o transplante pulmonar, seguido de um programa de reabilitação do cardiopulmonar. **Metodologia:** Estudo de coorte ambispectivo, foram estudados 8 pacientes com FC (5 mulheres e 3 homens com idade média de  $27 \pm 4,62$  anos) no período de dezembro de 2006 a dezembro de 2010, tendo perdas de 2 pacientes ao longo do estudo. Foi analisado o teste de caminhada de seis minutos (TC6M), testes de função pulmonar e o questionário de qualidade de vida SF-36 no pré-transplante, pós-transplante imediato, pós-reabilitação cardiopulmonar, e após trinta meses após o transplante. **Resultados:** Tempo de lista de espera de  $883 \pm 571$  dias, tempo total de internação  $30,14 \pm 12,6$  dias. Os pacientes apresentaram em média no pré-transplante VEF<sub>1</sub> 25,1% e CVF 38,4%, no pós-transplante imediato VEF<sub>1</sub> 52,6% e CVF 54,6%. após reabilitação VEF<sub>1</sub> 60,8% e CVF 65,2% e 30 meses pós transplante VEF<sub>1</sub> 66,6% e CVF 67,2% . No TC6M a média de distância percorrida antes do transplante foi de 488 metros, pós-transplante imediato 510 metros, pós-reabilitação 603 metros e 30 meses pós-transplante 462 metros. Quanto à qualidade de vida, os pacientes apresentaram melhora nos momentos pós-alta hospitalar, e após reabilitação, uma piora em alguns domínios, 30 meses após o transplante. **Conclusão:** O transplante de pulmão permanece sendo um procedimento de alto risco, no entanto, continua sendo uma estratégia terapêutica viável para pacientes com FC em estágio avançado da doença. Os dados encontrados no estudo sugerem uma tendência positiva em curto prazo na capacidade funcional e qualidade de vida, entretanto em médio prazo parecem diminuir, enquanto a função pulmonar apresenta crescente melhora a curto e médio prazo. São necessários mais estudos com um maior número de pacientes para se afirmar com propriedade os benefícios em longo prazo do transplante de pulmão para essa população.

**Palavras Chaves:** Fibrose Cística, Transplante, Reabilitação e Qualidade de Vida.

## Introdução

A Fibrose Cística (FC), também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva, crônica, com manifestações sistêmicas, comprometendo os sistemas respiratório, digestivo e reprodutor, sendo no Brasil sua incidência estimada para a região sul de 1/2.500 nascidos vivos, enquanto que, para outras regiões, a incidência é menor. (1) (2)

As primeiras descrições da FC foram no início dos séculos XVIII e XIX, onde no folclore europeu associavam crianças com suor excessivamente salgado com a morte precoce, Landsteiner, em 1905, fez a primeira descrição anatomopatológica da fibrose cística em recém-nascido falecido no quinto dia de vida por íleo meconial. Em 1938, Dorothy Anderson descreveu as características clínicas anatomopatológicas e epidemiológicas da FC, em 1958 Gibson e Cooke padronizaram o teste para diagnóstico com coleta do suor estimulado pela iontoforese com pilocarpina, que é, ainda hoje, o padrão áureo no diagnóstico e em 1985 um grupo de pesquisadores, entre os quais Lap-Chee Tsui, John Riordan e Francis Collins localizam no cromossomo 7 o gene da FC sendo denominado Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). (2) (3) (4)

Segundo o Banco de Dados de Mutações da Fibrose Cística (Cystic Fibrosis Mutation Database - <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>), existem hoje 1929 mutações que podem ocasionar a FC. (acesso em outubro de 2012), contudo a mutação mais frequente é  $\Delta F 508$ . (5)

As alterações fisiopatológicas da doença ocasionam infecções respiratórias recorrentes por patógenos típicos da FC, tosse e produção de escarro, anormalidades radiológicas torácicas, obstrução de vias aéreas, pólipos nasais e hipocratismo digital, íleo-meconial, prolapso retal, insuficiência pancreática crônica, desenvolvimento inadequado, desnutrição proteico-calórica, hipoproteinemia e edema, síndromes perdedoras de sal e azoospermia obstrutiva. (6)

O comprometimento pulmonar é o aspecto mais importante da doença, e está presente em praticamente todos os casos, em geral é grave e progressivo, e é responsável por mais de 95% da morte dos pacientes com FC. (7)

Assim, pensando em alternativas terapêuticas para a insuficiência respiratória o transplante pulmonar ganhou ampla aceitação como opção terapêutica para a fase final

das doenças pulmonares. (8) Sendo a estimativa de sobrevida em 1 mês, 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos de 92,4%, 80,6%, 65,2%, 53,8% e 32,1% respectivamente.(9)

Evidências positivas são demonstradas com um programa de RP imediatamente após o transplantes, sendo este, considerado com parte fundamental para a melhora do paciente com evidências de melhora dos parâmetros funcionais, também a longo prazo. (10)

Assim, desenvolvemos esse estudo para avaliar a capacidade pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida do paciente portador com FC trinta meses após ter sido submetido a transplante pulmonar e um programa de reabilitação cardiopulmonar.

## **Materiais e Métodos**

### **Seleção dos Pacientes**

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de FC, que foram submetidos a transplante pulmonar e a um programa de reabilitação cardiopulmonar pós-transplante na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no período de dezembro de 2006 a dezembro de 2010. Foram excluídos do estudo pacientes que possuíssem alguma alteração musculoesquelética, que limitasse a execução dos testes propostos. O estudo foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética e Pesquisa parecer nº 456/010 e todos os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Livre e esclarecido antes da inclusão.

### **Delineamento do Estudo**

Foi realizado um estudo de coorte ambispectivo com acompanhamento desses pacientes por um período de 30 meses após o transplante pulmonar, no qual, comparamos a capacidade pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes com FC, que se submeteram a transplante pulmonar e a um programa de reabilitação cardiopulmonar. Foi realizada coleta de dados do perfil da amostra no pré-transplante e os valores referentes aos resultados do TC6M, dos testes de função pulmonar e dos escores do questionário SF-36. Foram coletados em quatro momentos,

pré-transplante, pós-transplante, pós-reabilitação cardiopulmonar e 30 meses após o transplante.

## **Avaliação**

O diagnóstico de FC foi estabelecido na presença de uma ou mais características fenotípicas e/ou evidência laboratorial de anormalidade na função da proteína CFTR, documentado pela elevação do cloro no suor e / ou evidência de mutação. (6)

O programa de RP foi realizado no pós- transplante pulmonar seguiu as recomendações gerais da RP, frequência semanal de três vezes, durante um período de três meses, com duração de aproximadamente 1 hora e 30 minutos cada sessão. O programa é composto por treinamento de exercícios aeróbicos, fortalecimento muscular de membros superiores e inferiores, alongamentos, e ainda, uma parte educacional multidisciplinar que abrange esclarecimento aos pacientes e familiar. (11, 12)

O TC6M foi executado de forma individual de acordo com as diretrizes da ATS em 2002. (13). Executado no 3º andar do Pavilhão Pereira Filho, em um corredor plano e retilíneo, com demarcação da distância metro a metro num total de 40 metros, o trajeto foi delimitado por cones. Usou-se um oxímetro de dedo para verificar sinais vitais.

A escala de Borg modificada, com escore de 0 a 10, sendo 0 nenhuma sensação e 10 quantidade máxima de falta de ar sensação suportável, foi utilizada para avaliação da dispneia e fadiga em membros inferiores.

A espirometria foi realizada no Laboratório de Função Pulmonar Pavilhão Pereira Filho utilizando um padrão de execução e um técnico treinado para a realização do exame. Com o paciente em posição sentada, utilizando o equipamento Collins (Collins Inc., Braintree, MA, USA) usando os critérios de aceitabilidade técnica das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia 2002. (14) Os valores foram expressos em litros e percentagem do previsto para sexo, idade e altura.

Questionário de qualidade de vida SF36 auto-administrável, multidimensional, formada por 36 itens, dividida em oito escalas ou domínios: capacidade funcional; aspectos físicos; dor; estado geral de saúde; vitalidade; aspectos sociais; aspectos emocionais; saúde mental. Para cada um dos oito domínios obtém-se um escore ao se aplicar uma escala de medida com valores de 0 (mais comprometido) a 100 (nenhum comprometimento). (15)

## Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada no pacote estatístico IBM Statistical Package For Social Sciences (SPSS) for Windows, versão 18.0. As variáveis contínuas foram apresentadas por média, desvio-padrão, intervalos de confiança a 95%, valor mínimo e máximo, já para as variáveis categóricas foram expressas por número absoluto e porcentagem. (16).

## Resultados

O total de participantes foi de 8 pacientes com FC, sendo que no decorrer do desenvolvimento do trabalho, tivemos 2 perdas. Então, finalizamos o estudo com 6 pacientes. Desses 4 do sexo feminino e 2 do sexo masculino, com média de idade no momento do transplante de  $27,5 \pm 4,62$  anos, pressão na artéria pulmonar de  $47,8 \pm 1,01$  mmHg, tempo de lista de espera de  $883 \pm 571$  dias, tempo de internação na UTI  $9,87 \pm 8,23$  dias, tempo de internação em Unidade de Internação  $19,0 \pm 6,16$  dias e tempo de internação total  $30,14 \pm 12,6$  dias . Dados descritos na tabela 1.

**Tabela 1.** Descrição de média de Idade no momento do transplante, Pressão da Artéria pulmonar, tempo em lista de espera e tempo de Internação.

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínima	Máxima
Idade (anos)	27,5	4,62	23	37
Pressão da artéria pulmonar pré-transplante(mmHg)	47,87	1,01	27	58
Tempo de espera na lista de transplante (dias)	883,12	571	101	1877
Tempo de Unidade de Terapia Intensiva (dias)	9,87	8,23	1	27
Tempo de Unidade de Internação (dias)	19,00	6,16	9	28
Tempo de Internação (dias)	30,14	12,60	15	51

Os pacientes apresentaram média de VEF<sub>1</sub> de 25,1% e CVF 38,4% no pré-transplante. No pós-transplante imediato foi de VEF<sub>1</sub> 52,6% e CVF 54,6%, após a reabilitação VEF<sub>1</sub> 60,8% e CVF 65,2% e 30 meses pós-transplante VEF<sub>1</sub> 66,6% e CVF

67,2%. No TC6M os pacientes caminharam em média antes do transplante 488 metros, após o transplante imediato 510 metros, pós-reabilitação 603 metros e 30 meses pós-transplante 462 metros. Dados descritos na tabela 2.

**Tabela 2.** Espirometria –VEF<sub>1</sub> e CVF e Teste de Caminha de seis minutos pré-transplante e pós-transplante.

Variáveis	Pré – Tx <sup>a</sup>		Pós – Tx (imediato) <sup>b</sup>		Pós – Tx (reabilitação) <sup>c</sup>		Pós – Tx (30 meses) <sup>d</sup>	
	Média	(IC95%)	Média	(IC95%)	Média	(IC95%)	Média	(IC95%)
VEF <sub>1</sub> (%)	25,1	(20,1 – 30,2)	52,6	(42,6 – 62,5)	60,8	(41,2 – 80,4)	66,6	(34,5 – 98,7)
VEF <sub>1</sub> (L)	0,89	(0,57 – 1,21)	1,75	(1,01 – 2,50)	1,99	(1,22 – 2,76)	2,09	(0,93 – 3,25)
CVF (%)	38,4	(28,6 – 48,2)	54,2	(45,3 – 63,2)	65,2	(49,9 – 80,6)	67,2	(38,7 – 95,7)
CVF (L)	1,58	(1,07 – 2,08)	2,09	(1,56 – 2,62)	2,49	(1,81 – 3,16)	2,50	(1,17 – 3,83)
DTC6M	488	(422 – 553)	510	(452 – 569)	603	(550 – 655)	462	(231 – 692)

<sup>a</sup> Pré – Tx:

<sup>b</sup> Pós – Tx (imediato):

<sup>c</sup> Pós – Tx (reabilitação):

<sup>d</sup> Pós – Tx (30 meses):

VEF<sub>1</sub> (%):

VEF<sub>1</sub> (L):

CVF (%):

CVF (L):

DTC6M:

Os resultados, quanto à qualidade de vida dos pacientes, quantificado pelo questionário SF-36 nos domínios capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, limitações por aspecto social, emocional e saúde mental nos momentos pós-transplante imediato, pós-reabilitação e 30 meses pós-transplante. Dados descritos da tabela 3

**Tabela 3.** Questionário de Qualidade de Vida SF-36 - Pós-Transplante Imediato, Pós-reabilitação e Pós-30 meses de transplante.

Domínios	Pós – Tx (imediatO) <sup>a</sup>		Pós – Tx (reabilitação) <sup>b</sup>		Pós – Tx (30 meses) <sup>c</sup>	
	Média	(IC95%)	Média	(IC95%)	Média	(IC95%)
Capacidade funcional	82,1	(64,4 – 99,8)	94,2	(89,3 – 99,2)	75,0	(36,7 – 113,2)
Aspectos físicos	60,7	(20,9 – 100,4)	85,7	(63,1 – 108,2)	70,8	(22,6 – 118,9)
Dor	66,8	(49,7 – 84,0)	87,4	(80,0 – 94,8)	74,6	(59,1 – 90,1)
Estado geral de saúde	70,7	(49,7 – 91,7)	81,8	(65,0 – 98,6)	69,3	(39,6 – 99,0)
Vitalidade	86,4	(74,2 – 98,5)	89,2	(83,0 – 95,5)	80,0	(68,5 – 91,4)
Limitações por aspectos sociais	82,1	(69,0 – 95,2)	91,0	(80,0 – 102,0)	83,3	(56,2 – 110,4)
Limitações por aspectos emocionais	94,4	(80,1 – 108,4)	100,0	(100,0 – 100,0)	100,0	(100,0 – 100,0)
Saúde mental	90,8	(84,2 – 97,5)	90,8	(89,4 – 96,7)	80,0	(66,9 – 93,0)

<sup>a</sup> Pós – Tx (imediatO):

<sup>b</sup> Pós – Tx (reabilitação):

<sup>c</sup> Pós – Tx (30 meses):

## Discussão

Para aqueles doentes que não apresentam mais resposta clínica à terapêutica proposta, e evoluem de forma desfavorável quanto a função respiratória, o transplante de pulmão pode ser uma opção de tratamento. (9, 17) Mesmo apresentando complicações clínicas multissistêmicas a FC é a terceira indicação para a realização de transplante pulmonar. (18)

Os pacientes da série estudada permaneceram em média 30 dias internados, sendo destes 10 dias em Unidade de Tratamento Intensivo e 20 dias em unidade de internação. Hospitalização prolongada e efeitos colaterais de medicamentos imunossupressores revelam diminuição da força e massa muscular e redução na proporção de fibras do tipo 1, levando a um descondicionamento crônico e limitações persistentes na capacidade de exercício e na função musculoesquelética.

Essas alterações foram observadas mais de um ano após o transplante e, pensa-se que resultam de uma combinação de alterações do pré-operatório e do pós-operatório. (12, 19) O exercício deve, portanto, ser incluídos no manejo regular do paciente antes e

após o transplante de pulmão para amenizar o descondicionamento e os efeitos colaterais de medicamentos imunossupressores trazendo efeitos benéficos na saúde global dos mesmos. (12, 20)

Nos nossos pacientes, foi inserida a atividade física pós-transplante, o mais precoce possível, em uma média de 30 dias após o transplante; dado semelhante ao estudo de Maury (2008) onde os pacientes estudados iniciaram a reabilitação 37 dias após o transplante. (12). A RP traz como resultados a melhora da dispneia, da capacidade para o exercício e qualidade de vida. Estes são fatores reconhecidos como preditores de mortalidade, assim podemos pensar que a RP pode influenciar de forma favorável na sobrevida dos pacientes. (21)

A taxa de sobrevida após o transplante para 3 meses, 1 ano e 3 anos é respectivamente 88%, 79% e 63%, sendo que na FC apresenta uma taxa melhor quando comparado a outras doenças, em torno de 2% a mais para cada período descrito. (22) No trabalho de Quattrucci realizado na Itália as taxas de sobrevida foram 1 mês 79% , 1 ano 74% , 2 anos 70% e 3 anos 58% (7) Os índices de sobrevida encontrados no contexto estudado até o momento apresentam valores acima das taxas descritas, sendo estes 3 meses 87,5%, 1 ano 87,5% e 2 anos e meio 75% de sobrevida.

Além do bom resultado de índice de sobrevida de nossa amostra, 83% dos pacientes, que estavam vivos 30 meses após o transplante, encontravam-se ativos na sociedade trabalhando e/ou estudando, achados que coincidem com o trabalho holandês onde 70% dos pacientes de FC trinta e um meses após o transplante encontravam-se socialmente ativos. (23)

### **Capacidade Funcional**

Na avaliação da capacidade funcional TC6M foi usado como instrumento para verificar a evolução desses pacientes, no primeiro TC6M após a alta hospitalar os pacientes apresentaram uma melhora de distância percorrida comparando com os dados do pré-transplante, onde houve uma média de aumento de 5% ou seja, de 488 metros passou para 510 metros. No trabalho realizado por Maury (2008) foram observados resultados semelhantes aos nossos achados, onde o aumento da distância percorrida no TC6M foi de 3%. (12)

Ao analisarmos o período de reabilitação cardiopulmonar os pacientes apresentaram uma média de aumento de 93 metros o que corresponde a 18% da

distância percorrida comparando com o início da reabilitação (510 metros média) e ao término dos três meses (603 metros de média). A resposta clínica observada com a reabilitação cardiopulmonar é extremamente relevante, trazendo melhora da funcionalidade, no entanto a fraqueza muscular esquelética ainda pode ser observada. (12)

Langer encontrou resultados positivos também ao analisar o TC6M seus pacientes reforçando então que três meses de treinamento físico supervisionado imediatamente após alta hospitalar trazem como resultado recuperação da capacidade funcional e redução da morbidade cardiovascular. (24)

Entretanto, quando analisamos a capacidade funcional dos pacientes trinta meses depois do transplante obtivemos um resultado de perda funcional em média de 141 metros o que corresponde a 23% comparado com o momento de alta da reabilitação e de 48 metros, ou 8%, quando comparado à alta hospitalar. Possíveis fatores que causam a disfunção muscular pós-transplante podem incluir imobilização, atrofia, miopatia, descondicionamento e medicamentos, sendo que a combinação desses fatores levaria a um importante impacto na tolerância ao exercício. (25) (10)

A capacidade de exercício demonstrou-se significativamente limitada 1 ano após o transplante de pulmão, apesar de a função pulmonar estar quase normal. Acredita-se que os mecanismos que contribuem para a limitação da capacidade ao exercício ainda não estão bem esclarecidos, mas parecem estar relacionados a inúmeros fatores, tais como, longo período de inatividade, perda de fibras musculares de ação lenta, fármacos potencialmente tóxico administrados antes do transplante. E, também, pós. Disfunções tanto da capacidade aeróbica, quanto da força muscular, acredita-se que sejam a causa da limitação da capacidade para o exercício pós-transplante. (26)

O estudo realizado por Langer (2009) demonstrou que a atividade física diária do paciente transplantado de pulmão é substancialmente reduzida após o transplante e está relacionada às perdas de força muscular, capacidade de exercício e qualidade de vida. (8) No trabalho, de Bartels (2011), foi analisada a capacidade funcional dos pacientes em longo prazo, no ciclo ergômetro, obtendo resultados da capacidade de exercício pós o transplante cerca de 50% do previsto para seu limite máximo. (25)

Inúmeras pesquisas vêm demonstrando que a capacidade de exercício continua a ser prejudicada, mesmo depois do transplante, apesar da remoção das limitações ventilatórias. Fatores periféricos limitando a capacidade de exercício (anormalidades da circulação periférica, alterações da estrutura neuromuscular) são quase, universalmente,

observados e são atribuídos a múltiplos fatores, incluindo efeitos miotóxicos do uso de imunossupressor e descondicionamento físico. (10)

### **Capacidade Pulmonar**

Nesse contexto, nossos pacientes no momento da alta hospitalar apresentavam valores médios de  $VEF_1$  52,6% e, ao término da reabilitação, os valores achados do  $VEF_1$  foram 60,8%. Estes valores demonstram um ganho no  $VEF_1$  no período da reabilitação de 11% No trabalho de Maury (2008), em um momento de suas análises, foi observado o  $VEF_1$  após alta hospitalar e após reabilitação (3meses) os valores de média foram respectivamente 70% e 78% o que corresponde a um ganho de 11%, resultado espirométrico, que demonstra ganho igual nos dois trabalhos. Treinamento físico supervisionado, iniciado, imediatamente, após a alta hospitalar demonstra melhoria na recuperação funcional e redução da morbidade cardiovascular durante o primeiro ano após o transplante. (24)

Ao avaliarmos esse paciente 30 meses depois encontramos  $VEF_1$  66,6% o que corresponde a um aumento de 27% da sua função pulmonar comparado com a alta hospitalar. No trabalho de Quattucci (2005) foi acompanhada a função pulmonar após o transplante e os resultados encontrados foram uma melhora de 45% do  $VEF_1$  ao longo de dois anos. Resultado superior, porém ambos demonstram melhora no  $VEF_1$  ao longo do tempo.

O ganho na função pulmonar é significativamente positivo comparando com qualquer momento pós-transplante com a entrada em lista, nossos resultados quando comparados o pré-transplante com 30 meses de pós-transplante observamos um aumento de função pulmonar de 167% para  $VEF_1$  e de 80% para CVF, no trabalho de Bartels (2011) os resultados encontrados são semelhantes aos nossos a sua amostra teve um ganho de 147% para  $VEF_1$  e de 71% para CVF.

A melhora da função pulmonar nos pacientes transplantados é descrita de forma unânime, no qual se observa um ganho gradativo e positivo. Ao longo do tempo, todos os pacientes apresentam valores médios de função pulmonar próxima do valor predito após o transplante de pulmão, tanto quando observamos a CVF quanto o  $VEF_1$ . (7, 25, 27)

## Qualidade de Vida

O impacto da qualidade de vida do paciente transplantado é um aspecto fundamental que deve ser levado em consideração quando estudamos o resultado de um transplante de pulmão.

Os resultados do nosso estudo, quando comparamos a qualidade de vida no momento da alta hospitalar, com o pós-reabilitação mostram uma melhora em quase todos os domínios exceto no domínio saúde mental. A média em porcentagem de melhora para capacidade funcional foi de 15%, para aspectos físicos foi de 41%, para dor foi de 31%, para estado geral de saúde foi de 15%, para vitalidade foi de 4%, para aspectos sociais foi de 12%, para aspectos emocionais foi de 17% e para saúde mental não se obteve diferença, estes achados são confirmados, quando observamos o trabalho desenvolvido por Rodrigue et al da University of Florida, Gainesville, no qual se observou resultados de qualidade de vida ao longo do tempo e foi encontrado melhora de todos os domínios exceto no domínio saúde mental, sendo esse achado justificado, pois os pacientes com FC são, na maioria, jovens e tem uma pontuação no domínio saúde mental já bastante alta antes do TXP assim não tendo apresentado alteração no pós-transplante. (28)

Observa-se, no primeiro ano após o transplante, uma melhora significativa na qualidade de vida desses pacientes. (29) Porém, em longo prazo os pacientes apresentam um declínio em vários domínios no âmbito qualidade de vida, podendo ser explicado pelo aumento de comorbidade e a síndrome da bronquiolite obliterante. (30)

Ao analisamos os resultados 30 meses após o transplante, comparando com a alta hospitalar, podemos observar que nossos resultados condizem com os achados na literatura, os pacientes em estudo apresentaram piora em 50% os domínios tendo um valor médio de queda na capacidade funcional de 3 %, estado geral de saúde de 2 %, vitalidade 7 % e saúde mental de 14% sendo esses domínios relacionados à funcionalidade podendo assim essa perda ser reflexo das comorbidades pós-transplante e a queda no domínio saúde mental esta relacionado ao escore alto deste domínio no pré-transplante.

Nos outros 50% dos domínios, nossos resultados apresentaram um tendência positiva. Estão relacionados mais com a parte emocional o que nos remete pensar que o transplante contribui de forma favorável quando olhamos somente para a parte

emocional, o ganho em média de porcentagem foram para os aspectos físicos de 16%, dor 12%, aspectos sociais de 3%, aspectos emocionais 3%.

Van den Berg et al afirmam que pacientes que desenvolvem bronquiolite obliterante apresentaram restrições quanto à qualidade de vida significativas nos aspectos mobilidade e dimensão física e não apresentaram restrições nos aspectos social e emocional.(31)

A qualidade de vida demonstra melhora significativa nos primeiro ano de pós-transplante, no entanto 2 anos após o transplante começam a surgir complicações clínicas, que podem ameaçar os pacientes na recuperação de sua autonomia e no declínio novamente de qualidade de vida.(10) Pacientes com FC apresentaram melhora substancial na qualidade de vida e esta permanece mais ou menos estável, até 31 meses após o transplante. (23)

Confirmando a tendência de que existe uma queda na qualidade de vida, com o passar do tempo, nestes pacientes, podemos demonstrar os resultados encontrados no trabalho de Vermeulen (2003) e colaboradores onde foi realizado um estudo prospectivamente por 55 meses em um grupo de 28 pacientes que realizaram transplante pulmonar e, observou-se que os pacientes, com mais tempo de transplante, apresentavam dispneia, ansiedade, depressão e diminuição da sensação do bem-estar além de um aumento dos efeitos colaterais relacionada ao uso de medicamentos. (29)

Quando mensuramos os resultados, comparamos dados encontrados 30 meses após o transplante com o melhor momento em que os pacientes se encontravam, este sendo, no término da reabilitação observamos uma piora ainda maior tendo uma queda nas médias em todos os domínios na capacidade funcional de 20%, aspectos físicos de 18%, dor 15%, estado geral de saúde de 15%, vitalidade 10%, aspectos sociais de 8%, aspectos emocionais 12% e saúde mental de 11%.

Apesar das melhorias significativas na qualidade de vida após o transplante e com a reabilitação, os pacientes continuam a experimentar sintomatologia como angústia afetiva, alterações cognitivas, ansiedade, depressão e mudanças na aparência física, queixas essas relatadas mais fortemente pelos pacientes com 3 ou mais anos de transplante.(28) Estudos sugerem que sintomas relacionados com o uso da medicação imunossupressoras e, também, com a presença da síndrome da bronquiolite obliterante, são possíveis justificativas para a diminuição da qualidade de vida ao longo do tempo após o transplante. (28, 32)

## **Conclusão**

O transplante de pulmão permanece sendo um procedimento de alto risco. Contudo, continua sendo uma estratégia terapêutica viável para os pacientes com FC em estágio avançado da doença, sendo importante realizar uma seleção consciente e detalhada dos candidatos para que se possa obter melhores resultados a longo prazo.

São necessários mais estudos com um maior número de pacientes para se afirmar com propriedade os benefícios, em longo prazo, do transplante de pulmão para essa população, no entanto podemos afirmar com os obtidos uma tendência positiva quanto a sobrevida, a funcionalidade a curto prazo e a necessidade de refletirmos sob a possibilidade de proporcionar ao paciente um acompanhamento multidisciplinar a longo prazo. Incentivando, supervisionando e orientando a rotina de vida diária e a atividade física regular, para assim mantermos ou melhorarmos os resultados ganhos no processo de transplante e reabilitação.

## **Limitações do estudo**

O presente estudo apresenta algumas limitações metodológicas importantes devido ao número de indivíduos estudados ser limitado, assim não nos permitindo ter conclusões estatísticas. Não tínhamos um grupo controle para parear os dados, isso se torna um viés para os achados. Assim nossos achados não devem ser generalizados, mas sim entendidos como uma fotografia dos achados funcionais e clínicos desses pacientes após o transplante.

## BIBLIOGRAFIA

1. Neto NL, Barbosa E, Marques EA, Antunes ET, Monteiro F, Luca GD, et al. Fibrose Cística - Enfoque Multidisciplinar. 1º ed. Santa Catarina 2008. 624 p. p.
2. Ribeiro JD, Ribeiro MÂGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *Jornal de Pediatria* 2002; 78, Supl.2, 2002(Supl.2):171-86.
3. Reis FJC, Damaceno N. Fibrose cística. *Jornal de Pediatria - Vol 74, Supl 1, 1998.* 1998;74(1):76-94.
4. Andersen DH. Cystic Fibrosis of the Pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child.* 1938;56:344-99.
5. Cabello GMK, Cabello PH, Roig SRS, Fonseca A, Carvalho ECD, Fernandes O. Rastreamento da fibrose cística usando-se a análise combinada do teste de IRT neonatal e o estudo molecular da mutação  $\Delta F508$ . *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* 2003;39(1):15-20.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *The Journal of pediatrics.* 1998;132(4):589-95. Epub 1998/05/15.
7. Quattrucci S, Rolla M, Cimino G, Bertasi S, Cingolani S, Scalercio F, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: 6-year follow-up. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2005;4(2):107-14. Epub 2005/05/26.
8. Langer D, Gosselink R, Pitta F, Burtin C, Verleden G, Dupont L, et al. Physical activity in daily life 1 year after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2009;28(6):572-8. Epub 2009/06/02.
9. Silva FAA, Dalcin PTR, Veronese FJV, Procianoy EFA, Scortegagna D, Veronezi J, et al. Especial Fibrose Cística. *Revista HCPA [Internet].* 2011; 31(2):[121-269 pp.]. Available from: <http://seer.ufrgs.br/hcpa/issue/view/1442>.
10. Ihle F, Neurohr C, Huppmann P, Zimmermann G, Leuchte H, Baumgartner R, et al. Effect of inpatient rehabilitation on quality of life and exercise capacity in long-term lung transplant survivors: a prospective, randomized study. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2011;30(8):912-9. Epub 2011/04/15.
11. Rochester CL. Pulmonary rehabilitation for patients who undergo lung-volume-reduction surgery or lung transplantation. *Respiratory care.* 2008;53(9):1196-202. Epub 2008/08/23.
12. Maury G, Langer D, Verleden G, Dupont L, Gosselink R, Decramer M, et al. Skeletal muscle force and functional exercise tolerance before and after lung transplantation: a cohort study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2008;8(6):1275-81. Epub 2008/05/01.
13. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2002;166(1):111-7. Epub 2002/07/02.
14. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para teste de função pulmonar. *Jornal de Pneumologia.* 2002;28(3):2-81.

15. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36. *Revista Bras Reumatol.* 1999;39(3):143-50.
16. Altman DG. *Practical statistics for medical research.*: London: Chapman & Hall; 1991. 611 p. p p.
17. Flume PA, Van Devanter DR. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC medicine.* 2012;10:88. Epub 2012/08/14.
18. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2006;25(7):745-55. Epub 2006/07/05.
19. Adler FR, Aurora P, Barker DH, Barr ML, Blackwell LS, Bosma OH, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2009;6(8):619-33. Epub 2009/12/17.
20. Wickerson L, Mathur S, Brooks D. Exercise training after lung transplantation: a systematic review. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2010;29(5):497-503. Epub 2010/02/06.
21. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2006;173(12):1390-413. Epub 2006/06/09.
22. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2010;29(10):1104-18. Epub 2010/09/28.
23. Vermeulen KM, van der Bij W, Erasmus ME, Duiverman EJ, Koeter GH, TenVergert EM. Improved quality of life after lung transplantation in individuals with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology.* 2004;37(5):419-26. Epub 2004/04/20.
24. Langer D, Burtin C, Schepers L, Ivanova A, Verleden G, Decramer M, et al. Exercise training after lung transplantation improves participation in daily activity: a randomized controlled trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2012;12(6):1584-92. Epub 2012/03/07.
25. Bartels MN, Armstrong HF, Gerardo RE, Layton AM, Emmert-Aronson BO, Sonett JR, et al. Evaluation of pulmonary function and exercise performance by cardiopulmonary exercise testing before and after lung transplantation. *Chest.* 2011;140(6):1604-11. Epub 2011/06/18.
26. Reinsma GD, ten Hacken NH, Grevink RG, van der Bij W, Koeter GH, van Weert E. Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2006;25(11):1310-6. Epub 2006/11/14.
27. Kaiser LR, Pasque MK, Trulock EP, Low DE, Dresler CM, Cooper JD. Bilateral sequential lung transplantation: the procedure of choice for double-lung replacement. *The Annals of thoracic surgery.* 1991;52(3):438-45; discussion 45-6. Epub 1991/09/01.

28. Rodrigue JR, Maher A, Baz M, Jr WFK, MacNaughton KL. Does Lung Transplantation Improve Health-Related Quality of Life? The University of Florida Experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005;24(6):155-63.
29. 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. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2005;24(12):2262-8. Epub 2005/12/21.
30. Vermeulen KM, Ouwens JP, van der Bij W, de Boer WJ, Koeter GH, TenVergert EM. Long-term quality of life in patients surviving at least 55 months after lung transplantation. *General hospital psychiatry*. 2003;25(2):95-102. Epub 2003/04/05.
31. van Den BJ, Geertsma A, van Der BW, Koeter GH, de BW, Postma DS, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation and health-related quality of life. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(6):1937-41. Epub 2000/06/14.
32. Smeritschnig B, Jaksch P, Kocher A, Seebacher G, Aigner C, Mazhar S, et al. Quality of life after lung transplantation: a cross-sectional study. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2005;24(4):474-80. Epub 2005/03/31

## **9. Conclusão**

O transplante de pulmão permanece sendo um procedimento de alto risco, no entanto, continua sendo uma estratégia terapêutica viável para os pacientes com fibrose cística em estágio avançado da doença, sendo importante realizar uma seleção consciente e detalhada dos candidatos para que se possa obter melhores resultados a longo prazo.

Nossos resultados demonstram que o transplante de pulmão trás resultados positivos quanto a perspectiva de vida, apresentando significativa melhora na capacidade funcional, pulmonar e qualidade de vida a curto prazo, no entanto quando analisamos os dados a longo prazo encontramos perda gradativa dessas funções a longo dos 30 meses após o transplante.

Apesar destas limitações demonstradas quanto a capacidade de exercício e qualidade de vida a longo prazo, nossos pacientes não apresentaram limitações funcionais nas atividades diárias, e estavam vivendo inseridos na comunidade com suas famílias, superando seus próprios limites e vencendo obstáculos trazidos pela doença e o tratamento.

Os achados do nosso estudo nos remete a refletirmos sob a possibilidade de proporcionar ao paciente um acompanhamento multidisciplinar a longo prazo, incentivando, supervisionando e orientando a rotina de vida diária e a atividade física regular, para assim mantermos ou melhorarmos os resultados ganhos no processo de transplante e reabilitação.

São necessários mais estudos com um maior número de pacientes para se afirmar com propriedade os benefícios a longo prazo do transplante de pulmão para essa população, no entanto podemos afirmar com os dados obtidos uma tendência positiva quanto a sobrevida e a funcionalidade a curto prazo.

### **Limitações do estudo.**

O presente estudo apresenta algumas limitações metodológicas importantes devido ao número de indivíduos estudados ser limitado, assim não nos permitindo ter conclusões estatísticas. Não tínhamos um grupo controle para parear os dados isso se torna um viés para os achados. Assim nossos achados não devem ser generalizados, mas sim entendidos como uma fotografia dos achados funcionais e clínicos desses pacientes após o transplante.

**10 - Apêndice**

**FICHA DE DADOS**

**PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA PÓS - TRANSPLANTE PULMONAR -  
BILATERAL**

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** \_\_\_\_\_

**Data nascimento:** \_\_\_\_\_

**Idade (dia transplante):** \_\_\_\_\_

**Nº prontuário:** \_\_\_\_\_

**Dia do TX:** \_\_\_\_\_

**Data da alta hospitalar:** \_\_\_\_\_

**Tempo de internação:** \_\_\_\_\_

**Tempo de internação na UTI:** \_\_\_\_\_

**Tempo de Intubação(em horas):** \_\_\_\_\_

**Tempo de Internação Andar:** \_\_\_\_\_

**Peso:** \_\_\_\_\_ kg      **Altura:** \_\_\_\_\_ cm      **IMC:** \_\_\_\_\_

**Teste de qualidade de vida SF – 36**

<b>Pré-Transplante</b>	<b>Pró-Transplante</b>	<b>Após 30meses</b>

## Espirometria:

**Pré-Transplante**

**Data:**

	<b>REF</b>	<b>%</b>	<b>Litros</b>	<b>REF</b>
<b>VEF<sub>1</sub></b>				
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b>				

**Pós-Transplante e Reabilitação**

**Data:**

	<b>REF</b>	<b>%</b>	<b>Litros</b>	<b>REF</b>
<b>VEF<sub>1</sub></b>				
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b>				

**Pós 30 meses de reabilitação**

**Data:**

	<b>REF</b>	<b>%</b>	<b>Litros</b>	<b>REF</b>
<b>VEF<sub>1</sub></b>				
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b>				

## Teste de Caminhada de seis minutos

<b>Pré-Transplante</b>	<b>Pró-Transplante</b>	<b>Após 30 meses</b>
Distância percorrida:	Distância percorrida:	Distância percorrida:
Borg de Dispneia	Borg de Dispneia	Borg de Dispneia

## 11 – Anexos

### 11.1 Anexo 1

#### Teste de Caminhada de 6 Minutos



# Pavilhão Pereira Filho

## FISIOTERAPIA

### TESTE DA CAMINHADA DOS 6 MINUTOS

(Teste cardiopulmonar fase I)

Nome:

Sexo:

Masculino

Diagnóstico:

Data do exame:

Hora do exame:

Idade (anos):

IH:

Peso (kg):

DN:

Altura (m):

IMC:

#DIV/0!

Pressão arterial:

Convênio:

Médico-assistente:

**DISTÂNCIA PERCORRIDA (m):**

DISTÂNCIA TEÓRICA PREVISTA (m):

#DIV/0!

% do Prev.

#DIV/0!

LIMITE DA NORMALIDADE (m):

#DIV/0!

% do Prev.

#DIV/0!

Variáveis	FC (bpm)	FR (mpm)	BORG	Desconforto MI	SpO2 (%)
Antes do teste					
Após o teste					

O paciente caminhou menos de 6 minutos? ( x ) não ( ) sim. Motivo:

Se sim, indicar o início e o final das paradas (mm:ss):

Início da 1ª parada:

Início da 2ª parada:

:

Início da 3ª parada:

:

Final da 1ª parada:

Final da 2ª parada:

:

Final da 3ª parada:

:

Diferença 1ª parada

Diferença 2ª parada

#VALOR!

Diferença 3ª parada

#VALOR!

Início da 4ª parada:

:

Início da 5ª parada:

:

Início da 6ª parada:

:

Final da 4ª parada:

:

Final da 5ª parada:

:

Final da 6ª parada:

:

Diferença 4ª parada

#VALOR!

Diferença 5ª parada

#VALOR!

Diferença 6ª parada

#VALOR!

PAROU DEFINITIVAMENTE O TESTE AOS (mm:ss):

00:06:00

TOTAL DE MINUTOS E SEGUNDOS CAMINHADOS (hh:mm:ss)

00:06:00

Fez o teste com oxigênio suplementar? ( x ) não ( ) sim

Se sim, qual foi o fluxo de oxigênio utilizado? \_\_\_\_\_ litros por minuto

Que tipo de acessório utilizou? ( ) óculos nasal ( ) cateter nasal ( ) cateter em traqueostomia ( ) outro:

Quem transportou a fonte de oxigênio durante teste? ( ) paciente ( ) técnico ( ) outro

## 11.2 Anexo 2

### Escala de Borg

SELECIONE A OPÇÃO ABAIXO QUE MELHOR DESCREVE A INTENSIDADE DA FADIGA OU FALTA DE AR QUE VOCÊ ESTÁ SENTINDO AGORA.

**0** (Nenhuma)

**0.5** (Bem, bem leve)

**1** (Bem leve)

**2** (Leve)

**3** (Moderada)

**4** (Um pouco grande forte)

**5** (Forte)

**6**

**7** (Muito forte)

**8**

**9** (Muito, muito forte)

**10** (Quantidade máxima possível)

### 11.3 Anexo 3

## Questionário de Qualidade de Vida

### *Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey (SF-36)*

Nome:

Data:

Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor solicite ajuda e tente responder o melhor que puder.

1 – Em geral, você diria que a **sua saúde é**:

( 1 ) Excelente ( 2 ) Muito Boa ( 3 ) Boa ( 4 ) Ruim ( 5 ) Muito ruim

2 – Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

( 1 ) Muito melhor agora do que a um ano atrás.  
( 2 ) Um pouco melhor agora do que há um ano.  
( 3 ) Quase a mesma de um ano atrás.  
( 4 ) Um pouco pior agora do que a um ano atrás.  
( 5 ) Muito pior agora do que a um ano atrás.

3 – Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem **dificuldade para fazer essas atividades**? Neste caso, **quanto**?

ATIVIDADES	Sim, muita dificuldade	Sim, um pouco de dificuldade	Sem Dificuldade
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos			
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa			
c) Levantar ou carregar compras do supermercado			
d) Subir vários lances de escada			
e) Subir um lance de escada			
f) Curvar-se, ajoelhar,-se ou dobrar-se			
g) Andar mais de um quilômetro			
h) Andar vários quarteirões			
i) Andar um quarteirão			
j) Tomar banho ou vestir-se			

4 - Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, em consequência de sua saúde física?

	SIM	NÃO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?		
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?		
d) Teve dificuldade de executar seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra)?		

5 - Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de **algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	SIM	NÃO
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?		
c) Não trabalhou ou não fez qualquer suas atividades com tanto cuidado como geralmente faz?		

6 – Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua **saúde física ou problemas emocionais interferiram** nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

- ( 1 ) De forma alguma      ( 2 ) Um pouco      ( 3 ) Moderadamente  
 ( 4 ) Bastante      ( 5 ) Extremamente

7 – Quanta **dor no corpo** você teve durante as últimas 4 semanas?

- ( 1 ) Nenhuma      ( 4 ) Moderada  
 ( 2 ) Muito leve      ( 5 ) Grave  
 ( 3 ) Leve      ( 6 ) Muito grave

8 – Durante as últimas 4 semanas, **quanto a dor interferiu** no seu trabalho normal (incluindo trabalho, fora e dentro de casa)?

- ( 1 ) De forma alguma      ( 2 ) Um pouco      ( 3 ) Moderadamente  
 ( 4 ) Bastante      ( 5 ) Extremamente

9 – Para cada questão abaixo dê uma resposta que mais se aproxima da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	As vezes	Poucas vezes	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?						
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?						
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?						
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?						
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?						
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?						
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?						
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?						
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?						

10-Durante as últimas 4 semanas, por quanto tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

- |                              |                    |
|------------------------------|--------------------|
| ( 1 ) Sempre                 | ( 4 ) Poucas vezes |
| ( 2 ) A maior parte do tempo | ( 5 ) Nunca        |
| ( 3 ) Boa parte              |                    |

11 – O quanto é **verdadeiro ou falso** cada um das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente Falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas					
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço					
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar					
d) Minha saúde é excelente					

## 11.4 Anexo 4

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Este projeto faz parte da linha de pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Título: Análise da capacidade pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes portadores de Fibrose Cística após 30 meses de transplante pulmonar seguido de um programa de reabilitação cardiopulmonar.

Objetivo da pesquisa: Avaliar as condições funcionais e qualidade de vida do paciente portador de fibrose cística submetido a transplante pulmonar após trinta meses do término de um programa de reabilitação cardiopulmonar.

Responsáveis: Daiane Scortegagna aluna mestranda do programa de pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Professor Doutor Fernando Antonio de Abreu e Silva Professor associado da faculdade de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul orientador da mestranda.

Antes de autorizar a participação neste Projeto de Pesquisa é necessário que o Senhor (a) leia atentamente e compreenda as explicações sobre os procedimentos, benefícios, riscos e desconfortos da pesquisa.

A pesquisa será realizada no Serviço de Reabilitação do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre no Pavilhão Pereira Filho, todos os participantes do estudo passarão pelos mesmos procedimentos, não havendo diferenciação entre os participantes.

Todos os exames e testes que você irá realizar fazem parte da rotina de consultas de pacientes que realizam transplante pulmonar e reabilitação cardiopulmonar.

Para realizar o teste de caminhada de seis minutos será necessário que você caminhe por seis (6) minutos em seu ritmo normal. Este teste será realizado no Pavilhão Pereira Filho. Durante o teste você poderá interromper a caminhada a qualquer momento que desejar, caso manifeste cansaço, queda de saturação de oxigênio ou qualquer sensação de desconforto na caminhada. No local de teste haverá aparelho para a verificação de como estão seus batimentos cardíacos e sua saturação de oxigênio durante a realização do mesmo.

Será aplicado um questionário para coletar algumas informações relacionadas a internação hospitalar durante o transplante e dados físicos como altura e peso e o questionário de qualidade de vida SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey*).

Além do teste de caminhada de seis minutos explicado acima e os questionário de qualidade de vida, será coletado informações no seu prontuário tais como (idade, peso, altura, tempo de internação, tempo de ventilação mecânica e valores de VFE1 E CVF de sua espirometria).

**Benefícios:** Os resultados desse estudo ajudarão a verificar se o paciente portador de fibrose cística submetido a transplante pulmonar após trinta meses do término do programa de reabilitação cardiopulmonar apresenta melhora na sua função pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida mesmo ainda persistindo com a doença genética e necessitando de frequente tratamento sistêmico.

**Possíveis Riscos:** O estudo não oferece riscos, já que, não há nenhum procedimento invasivo aos participantes.

**Participação:** Você não é obrigado a participar e não gastará e nem receberá nenhum valor em dinheiro para participar do estudo. Você poderá desistir de participar a qualquer momento durante a coleta de dados.

O pesquisador tem a responsabilidade pelo anonimato e privacidade dos dados, a pesquisa tem caráter científico e não revelará a identidade dos participantes.

Li e entendi as informações acima. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando que concordo em participar do estudo.

Pesquisador Responsável: Daiane Scortegagna  
Telefone de Contato: (51) 92029373

Professor Responsável:  
Prof. Dr. Fernando Antônio Abreu e Silva  
Telefone para Contato: (51) 98060753

Este documento foi assinado e revisado pelo Comitê de Ética que deu origem a essa pesquisa.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 20\_\_

---

Assinatura do Responsável