

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

– UFCSPA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Mônica Pruss Pereira

**Uso de Terapia Antifibrótica em
Candidatos a Transplante de Pulmão
com Fibrose Pulmonar Idiopática
Submetidos à Reabilitação Pulmonar**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2021

Mônica Pruss Pereira

Uso de Terapia Antifibrótica em Candidatos a Transplante de Pulmão com Fibrose Pulmonar Idiopática Submetidos à Reabilitação Pulmonar

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Patologia da Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dra. Gisele Branchini

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Fernanda Bordignon Nunes

Porto Alegre

2021

Catálogo na Publicação

Pereira, Monica

Uso de Terapia Antifibrótica em Candidatos a Transplante de Pulmão com Fibrose Pulmonar Idiopática Submetidos à Reabilitação Pulmonar / Monica Pereira. -- 2021.

48 p. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2021.

Orientador(a): Gisele Branchini ; coorientador(a): Fernanda Nunes.

1. Idiopathic pulmonary fibrosis. 2. Lung transplantation. 3. Rehabilitation. I. Título.

Agradecimentos

Agradeço pela família maravilhosa que a vida me deu, ao meu pai dedicado e zeloso, à minha mãe amorosa, ao meu irmão esforçado e à minha grande, mas pequena irmã, muito companheira, compreensiva e pacienciosa. Saibam que amo muito todos vocês, e agradeço todos os dias por fazer parte desta família.

Agradeço a um grande amigo e companheiro, incentivador a nunca desistir dos meus sonhos. Àquele que nos momentos mais difíceis me confortou e me passou segurança, que indiretamente batalhou junto a mim para que este desejo se realizasse. Serei eternamente grata a essa pessoa tão maravilhosa que ao meu lado por onze anos só somou junto a mim. Amo-te muito Alexandre F. Menezes.

Meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que de alguma forma doaram um pouco de si para que a conclusão deste trabalho se tornasse possível, a todas as pessoas maravilhosas que o destino fez cruzar na minha vida:

Às minhas professoras, orientadora Dra. Gisele Branchini e coorientadora Dra. Fernanda Bordignon Nunes, pelos ensinamentos, auxílio, simpatia, humildade, disponibilidade e pela amizade construída ao longo desses anos. À coordenadora do PPG, professora Julia Pereira Lima, pelo incentivo a finalizar. Ao professor Guilherme Watte, por ter oportunizado a realização desse trabalho.

Resumo da Dissertação

Introdução: A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar progressiva e irreversível. Os sintomas de falta de ar progressiva aos esforços e tosse seca persistente são as principais manifestações clínicas, juntamente com crepitações basais bilaterais em mais de 70% dos casos. A FPI compromete a capacidade respiratória, interferindo e restringindo o funcionamento físico do indivíduo, com cicatrizes e espessamento do tecido alveolar e do espaço intersticial adjacente ao exame tomográfico, o que leva à redução da complacência pulmonar. **Objetivo:** Avaliar o impacto da reabilitação pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática em lista de espera para transplante pulmonar, tratados e não tratados com antifibróticos. **Método:** Foram incluídos 32 pacientes com FPI em lista de espera para transplante pulmonar, os quais foram submetidos ao Programa de Reabilitação Pulmonar (PRP) entre janeiro de 2018 e março de 2020. Destes 32, 16 faziam uso de terapia antifibrótica, e 16 não, compondo o grupo controle. O PRP consistiu em 36 sessões, realizadas 3 vezes por semana durante 12 semanas, orientadas e supervisionadas por dois fisioterapeutas. Os dados foram revisados retrospectivamente de prontuários médicos, incluindo avaliações pré e pós-PRP. **Resultados:** Os componentes físicos avaliados foram melhores entre os grupos e dentro do grupo, antes e após o PRP. O grupo AFT apresentou aumento da distância percorrida no TC6 ao final do PRP de 12 semanas (tamanho do efeito de Cohen de 0,77; $p < 0,05$). **Conclusão:** Foi demonstrado que o uso da terapia antifibrótica associada ao PRP é capaz de melhorar a capacidade física, bem como o desempenho do TC6 após o PRP.

Palavras-chave: Fibrose pulmonar idiopática. Reabilitação Pulmonar.

Exercício.

Abstract

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive and irreversible lung disease. Symptoms of progressive shortness of breath on exertion and persistent dry cough are the main clinical manifestations, together with bilateral basal crackles in more than 70% of cases. IPF compromises the respiratory capacity, interfering and restricting the individual's physical functioning, with scars and thickening of alveolar tissue and the adjacent interstitial space on a tomographic examination, which leads to a reduction in lung compliance. **Objective:** To assess the impact of the Pulmonary Rehabilitation Program (PRP) on patients with or without the use of antifibrotic therapy (AFT) on the waiting list for lung transplantation. **Method:** Were included 32 patients with IPF on the waiting list for lung transplantation, who underwent a Pulmonary Rehabilitation Program (PRP) between January 2018 and March 2020, which consisted of 36 sessions, held 3 times a week for 12 weeks, guided and supervised by two physiotherapists. Sixteen patients were using AFT and sixteen were not using AFT, being considered the control group. Data were reviewed retrospectively from medical records, including pre- and post-PRP assessments. **Results:** The physical components evaluated were better between groups and within the group, before and after PRP. The AFT group showed an increase in the distance covered in the 6MWT at the end of the 12-week PRP (Cohen effect size of 0.77; $p < 0.05$). **Conclusion:** It has been shown that the use of antifibrotic therapy associated with PRP is able to improve physical capacity, as well as the performance of the 6MWT after PRP.

Keywords: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Pulmonary. Rehabilitation. Exercise.

Lista de abreviaturas

Anti-CCL2 – Anticorpo contra a proteína *C-C motif chemokine ligand 2* (também conhecida como MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*, Proteína Quimiotática de Monócitos)

Anti-IL-13 – Anticorpo contra Interleucina-13

Anti-TGF – Anticorpo contra o Fator de Crescimento Transformante (do inglês, *Transforming Growth Factor*)

CPT – Capacidade Pulmonar Total

CVF – Capacidade Vital Forçada

DLCO – Disfunção do pulmão por monóxido de carbono

DPI – Doenças Intersticiais do Pulmão

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECMO – Oxigenação por Membrana Extracorpórea

FPI – Fibrose Pulmonar Idiopática

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IMC – Índice de Massa Corpórea

MRC – escala de dispneia *Medical Research Council*

mMRC – escala de Dispneia Modificada *Medical Research Council*

PaO₂ – Pressão parcial de oxigênio

PIU – Pneumonia Intersticial Usual

QVRS – Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

RGE – Refluxo Gastro Esofágico

RP – Reabilitação Pulmonar

SF-36 – Questionário *Short Form 36*

SGRQ – Questionário Respiratório de *Saint George*

SITCP – Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão

StO₂ – Saturação de Oxigênio

TC6 – Teste de Caminhada de 6 Minutos

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VEF – Volume Expiratório Final

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	8
Exames complementares.....	9
Uso de terapia antifibrótica.....	10
Transplante pulmonar	12
Paciente em lista de espera.....	13
Complicações.....	16
Características e comorbidades do paciente com fibrose pulmonar idiopática.....	17
Qualidade de vida	19
Reabilitação Pulmonar	20
Teste de caminhada de 6 minutos (TC6)	22
Questionário SF-36	23
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
3. OBJETIVOS	27
4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS	28
5. CONCLUSÕES	43
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
7. ANEXO	45
Parecer de aprovação do Comitê de Ética da ISCMPA.....	45

1. REFERENCIAL TEÓRICO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença pulmonar progressiva e irreversível, com predominância no sexo masculino, em idade avançada, sendo esta potencialmente fatal e representando a segunda indicação para transplante pulmonar. Para diagnóstico da doença, a tomografia computadorizada é fundamental, sendo assertiva, o que torna desnecessária a biópsia em cerca de 50%, porém o diagnóstico deve ser feito em conjunto com o clínico, o radiologista e o patologista (1). É uma doença caracterizada por cicatrizes e espessamento do tecido alveolar e do espaço intersticial adjacente, o que leva à redução da complacência pulmonar, comprometimento da capacidade respiratória, interferindo e restringindo o funcionamento físico do indivíduo (2).

A dispnéia de esforço progressiva e a tosse seca persistente são as apresentações clínicas primárias da FPI, além de crepitações basais bilaterais em mais de 70% dos casos e hipocratismo digital em cerca de 20% presentes no exame físico. O histórico de tabagismo, encontrado na maioria dos casos investigados, demonstrou ter forte associação com a presença da doença. Além disso, se faz relevante a associação com as atividades ocupacionais dos pacientes, como atividades agrícolas, exposição a pó de metal e madeira, entre outros. A etiologia exata da doença não é bem definida, embora tenham sido sugeridas ligações com distúrbios tanto de origem inflamatória quanto autoimunes (3).

O prognóstico para a FPI é ruim, com uma expectativa de vida média após o diagnóstico de 2 a 5 anos. A progressão da doença é linear e os pacientes, em geral, vivenciam episódios agudos de enfraquecimento pulmonar, necessitando de internação hospitalar para conforto (2).

A progressão da doença se manifesta através do aumento dos sintomas respiratórios, piora dos índices de função pulmonar, progressão das áreas de fibrose nas imagens tomográficas e presença de insuficiência respiratória. Tais exarcebações ocasionam mais da metade do total de óbitos por FPI(4).

Devido à variabilidade dos parâmetros e manifestações citados em estudos anteriores, é difícil estimar os principais fatores de riscos de mortalidade para FPI (2,5,6).

Exames complementares

O diagnóstico diferencial da FPI é extenso e difícil. Deve-se levar em consideração o histórico médico detalhado do indivíduo (medicamentos, hereditariedade), histórico de exposição ocupacional, social e de lazer (com o que trabalha, onde mora e quais passatempos praticados no tempo livre). Além destes, a investigação através de exames de imagem é imprescindível (7).

O padrão apresentado em exames radiológicos como a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax é característico da Pneumonia Intersticial Usual (PIU), com opacidades reticulares frequentemente associadas à bronquiectasia de tração (brônquios dilatados pelo encolhimento do tecido pulmonar circundante) e favo de mel, um elemento crítico para o diagnóstico, com distribuição basal e periférica. Pode também se observar opacidades extensas em vidro fosco, áreas de consolidação, presença de cistos, granulomas ou microgranulomas. Nestes casos, se o padrão apresentando for característico de PIU, a biópsia pulmonar não se faz necessária (5,8).

O termo favo de mel consiste em espaços aéreos císticos de diâmetros comparáveis entre 3-10 mm (ocasionalmente até 2,5 cm), subpleurais, com

paredes definidas, podendo apresentar aspecto de vidro fosco, mas em menor extensão que o reticulado. Também pode ocorrer a presença de linfadenopatia mediastinal, geralmente menor que 1,5 cm (5).

Com relação à análise da progressão da FPI, o melhor método é através do declínio da Capacidade Vital Forçada (CVF), realizando verificações regulares, com intervalos recomendados de três a seis meses em média (8).

Os resultados da função pulmonar devem ser sugestivos de um distúrbio restritivo, estando a CVF e a Capacidade Pulmonar Total (CPT) diminuídas, com uma relação entre o volume expiratório forçado e a capacidade vital forçada (VEF1/CVF) normal ou até mesmo aumentada. O declínio de 5% a 10% da CVF, em exames, indica uma progressão relevante, já se o declínio for maior que 10%, há um forte indicativo no aumento do risco de morte em quatro a oito vezes, em período de doze meses (3,8). Além disso, a dessaturação durante exercícios, o aumento da falta de ar ao longo dos dias (período de 30 dias) e uma tomografia computadorizada de alta resolução mostrando nova infiltração dos pulmões sem causas identificáveis, é característico nos pacientes com FPI em exacerbação aguda e progressiva, acarretando óbito em cerca de 80 a 90% dos casos após um ano. Já nos estágios iniciais da doença, em condições basais, não há indícios de hipoxemia (3).

Uso de terapia antifibrótica

O primeiro consenso internacional de diagnóstico e tratamento para FPI foi publicado em 1999 e, somente no ano de 2004, foi realizado o primeiro estudo randomizado de terapia para FPI (10). Em 2011, a Sociedade de Doenças Respiratórias da Europa, AUA, Ásia e América Latina publicaram as

recomendações terapêuticas baseadas em evidências para diagnóstico e tratamento da FPI (9). Apesar de diversas drogas terem sido investigadas ao longo dos anos, em inúmeros estudos como agentes potenciais para o tratamento da FPI, as propriedades antifibróticas vêm sendo investigadas em diferentes modelos animais. O uso de antifibrótico em roedores demonstra inibir a deposição de colágeno e gera um mecanismo de proteção da função e capacidade pulmonar (9,10).

Algumas moléculas vêm sendo estudadas atualmente, como é o caso do anticorpo contra interleucina 13 (Anti-IL-13), um potente estimulador da proliferação de fibroblastos e da síntese da matriz extracelular, assim como o anti-CCL2 (ou anti-MCP1), uma proteína quimiotática de monócitos, basófilos, células T, células dendríticas imaturas e fibrosantes. Existem também interessantes ensaios em andamento envolvendo moléculas anti-TGF, uma citocina pró-fibrótica presente em todas as células pulmonares, com múltiplas funções intimamente relacionadas ao fenômeno fibrótico (11).

Alguns estudos demonstraram resultados positivos em ensaios terapêuticos com dois novos fármacos, pirfenidona e nintedanibe, que demonstraram desacelerar a progressão da FPI, reduzindo o declínio da capacidade vital forçada em comparação com pacientes que não fizeram uso da medicação. Já a clássica estratégia da prednisona, azatriopina e acetilcisteína se mostra ineficaz (9,10,11).

Além das estratégias farmacológicas, outros recursos podem ser utilizados como suplementos úteis na doença, como o uso de oxigenioterapia, reabilitação pulmonar, terapias antirrefluxo e controle sintomático da tosse (13).

Transplante pulmonar

Estudos apontam que a melhor escolha terapêutica para tratamento da FPI progressiva é o cirúrgico, o paciente elegível deverá ser encaminhado precocemente para um centro especializado, conforme recomendado nas diretrizes atuais da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (SITCP) para a seleção de candidatos a transplante (12).

O tratamento cirúrgico permanece como a melhor opção nesta patologia, para garantir a sobrevida e melhorar a qualidade de vida do paciente com FPI. Devido ao curso imprevisível do processo da doença e ao prognóstico ruim, os portadores de FPI são recomendados para avaliação das condições de transplante logo que o diagnóstico é confirmado (8).

Indivíduos com FPI recebem transplante de ambos ou de apenas um pulmão, dependendo da gravidade da doença e da idade do paciente. As complicações pós-transplante são inúmeras e incluem rejeição do enxerto, infecções frequentes e efeitos adversos à medicação imunossupressora. De todos os receptores de transplantes de órgãos sólidos, os receptores de transplante pulmonar apresentam o mais elevado índice de mortalidade, com taxas que atingem 49% a 75% em 5 e 10 anos pós-transplante, respectivamente (1).

Embora o transplante de um único pulmão seja realizado em cerca de 63% dos transplantes por FPI, as evidências parecem favorecer o transplante pulmonar duplo, e apresenta melhor prognóstico e maior taxa de sobrevida dos pacientes. Os receptores de um único pulmão encontram-se em maior risco de sofrerem complicações como dor, infecções e distúrbios de ventilação/perfusão no pulmão nativo (não transplantado) (14).

Pacientes submetidos a transplante pulmonar devem realizar reabilitação pulmonar pré- e pós-operatória. Os protocolos de reabilitação também auxiliam na seleção dos potenciais candidatos ao procedimento cirúrgico, da mesma forma preparam os pacientes fisicamente para o estressante processo cirúrgico (13).

Paciente em lista de espera

O transplante pulmonar é uma alternativa de tratamento que proporciona aumento da sobrevida aos pacientes com FPI. Em virtude da progressão rápida que ocorre na maioria dos pacientes, pela idade avançada e pelas comorbidades associadas, a FPI é a doença que determina a maior taxa de mortalidade entre os pacientes em lista de espera para transplante pulmonar (15). Deve-se, portanto, estar atento ao momento correto de encaminhamento desses pacientes para avaliação por um centro de transplantes, uma vez que frequentemente o transplante pulmonar acaba ocorrendo tardiamente. O ideal é que os pacientes sejam encaminhados para uma avaliação inicial no momento do diagnóstico de FPI, independentemente do grau de disfunção (2,14). Apesar do transplante de pulmão ser uma opção que melhora o prognóstico dos pacientes com FPI, o número de procedimentos realizados neste meio é limitado e não atende toda a demanda necessária, uma vez que existem poucos centros de referência capazes de realizá-los, associado ao fato do número de doadores ainda ser bastante restrito (16). Além disso, deve-se levar em consideração as indicações e, principalmente, as contraindicações para a transplante (1):

Indicações

- Idade inferior a 65 anos;
- Medida da capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLCO) abaixo de 40% do previsto;
- Capacidade Vital Forçada (CVF) < 80%;
- Queda da (CVF) de, pelo menos, 10% e/ou queda da DLCO de, pelo menos, 15%, em seis meses de seguimento;
- Distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6) < 250 m ou queda > 50 m na distância do TC6 em 6 meses de seguimento;
- Queda da Saturação de Oxigênio (StO₂) abaixo de 88% e/ou teste de caminhada de 6 minutos (TC6) menor que 250m;
- Surgimento de hipertensão pulmonar secundária.

Contraindicações relativas

- Idade maior que 65 anos;
- Obesidade grau I (Índice de Massa Corpórea (IMC) de 30 < 35 kg/m²);
- Má nutrição (IMC < 20kg/m²);
- Osteoporose grave;
- Ventilação mecânica;
- Colonização ou infecção por micro-organismos resistentes;
- Infecção por *Burkholderia cepacia*;
- Comorbidades como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus (o transplante pode ser realizado se essas situações estiverem controladas).

Contraindicações absolutas

- Neoplasia nos últimos 5 anos;

- Disfunção importante em outro órgão: rim, fígado, coração e cérebro;
- Doença arterial coronariana não passível de correção;
- Tuberculose ativa;
- Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV);
- Infecção pulmonar crônica que não pode ser tratada;
- Deformidade importante da coluna ou da parede torácica;
- Índice de Massa Corpórea (IMC) $\geq 35\text{kg/m}^2$;
- Histórico de não aderência a tratamento;
- Distúrbio psiquiátrico não controlado;
- Ausência de suporte social;
- Estado funcional ruim, sem potencial para reabilitação;
- Abuso de substâncias, como álcool, tabaco e drogas.

Considerando os graus de limitação do paciente com FPI, e por se tratar de uma população muito debilitada, observa-se que os parâmetros físico-funcionais, com o passar do tempo, comprometem a qualidade de vida do paciente com FPI. O tempo recorrido entre o diagnóstico e o transplante pode ser longo e desgastante, acarretando declínio das capacidades funcionais do paciente, intensificando de maneira progressiva os sinais e sintomas da doença. Desta forma, estudos ressaltam a importância da execução da reabilitação, não apenas na fase pós-transplante, mas também no período pré-transplante, fase em que o paciente está em lista de espera, aguardando um órgão compatível para o transplante pulmonar (14,17,18).

Complicações

Alguns estudos apontam que os medicamentos antifibróticos utilizados em pacientes com FPI, a fim de minimizar os efeitos deletérios da doença, podem interferir negativamente na fase de cicatrização da ferida pós-cirurgias, ainda mais se tratando de cicatrizes grandes e extensas, ou aumentar o sangramento local (9,10,12). Estes fármacos impedem a formação suficiente de anastomose brônquica após o transplante de pulmão (1). Como o transplante pulmonar é realizado assim que um pulmão doador compatível estiver disponível, não se consegue a interrupção programada desta terapia. Os protocolos dos centros especializados prevêem a continuidade da terapia antifibrótica enquanto os pacientes estão na lista de espera para o transplante, visto que não há estimativa do tempo de espera até a chegada de um órgão compatível para realização do procedimento cirúrgico de substituição (5,12).

Leuschner (2018) e colaboradores demonstraram que o aumento do risco de sangramento ou de desordem na cicatrização cirúrgica de pacientes submetidos a transplante pulmonar, que receberam tratamento medicamentoso antifibrótico anteriormente à cirurgia, não influenciou negativamente nos resultados pós-operatórios em termos de dias em que estiveram hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Também não apresentou associação negativa com as horas de ventilação mecânica ou de terapia com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (12). O tratamento medicamentoso com pirfenidona ou nintedanibe não demonstrou, risco de hemorragias ou danos na cicatrização da ferida operatória, tampouco piorou a sobrevida a longo prazo em pacientes com FPI submetidos a transplantes. Esses resultados sugerem que a

terapia antifibrótica pode ser seguida durante o tempo em lista de espera para o transplante (11,12).

Características e comorbidades do paciente com fibrose pulmonar idiopática

A hipoxemia é uma característica bastante comum nos pacientes com FPI e muitos necessitam de oxigênio suplementar durante a evolução da doença. Os pacientes são periodicamente avaliados quanto à ocorrência de hipoxemia ao repouso e principalmente durante o esforço (11).

Apesar da ausência de evidências do impacto da suplementação de oxigênio na mortalidade em pacientes com FPI, recomenda-se sua utilização nas seguintes situações:

- $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg e/ou Saturação de Oxigênio (SatO_2) $\leq 88\%$ em repouso;
- $\text{PaO}_2 = 56-59$ mmHg e/ou $\text{SatO}_2 = 89\%$, em repouso, se evidência de hipertensão pulmonar e/ou hematócrito $> 55\%$;
- Durante os esforços ou durante o sono, na presença de $\text{SatO}_2 \leq 88\%$.

Sugere-se utilizar suplementação de oxigênio para manter a SatO_2 entre 90% e 92%, podendo-se observar inclusive melhora do desempenho aos esforços. A necessidade de suplementação de oxigênio está relacionada ao prognóstico, quanto maior o fluxo de oxigênio necessário ao repouso, menor a sobrevida (2,13).

Algumas comorbidades são identificadas com frequência em pacientes com FPI, pelo fato de serem, com frequência, idosos e ex-fumantes. A identificação e o tratamento de comorbidades poderão contribuir para a melhora da qualidade de vida e sobrevida do paciente (15). A relação entre a FPI e

eventos de microaspiração de conteúdo gástrico é frequente e vem sendo reforçada por dados biológicos e clínicos. Substâncias presentes no conteúdo gástrico já foram encontradas em níveis elevados em amostras de lavado bronco alveolar de pacientes com FPI (18). A presença de hérnia de hiato em estudos tomográficos do tórax parece ser mais frequente em FPI do que em outras doenças pulmonares, como asma e DPOC (15).

A hipertensão pulmonar é uma complicação bem presente em pacientes com FPI, principalmente nas fases avançadas da doença. Em pacientes aguardando transplante pulmonar, a prevalência é de cerca de 46,1%. Na maioria das vezes, o grau da hipertensão é moderado, porém, em cerca de 9% ela pode ser grave (pressão média da artéria pulmonar $\geq 35\text{mmHg}$ ou $\geq 25\text{mmHg}$ com índice cardíaco $< 2 \text{ L/min/m}^2$). Níveis elevados de hipertensão pulmonar estão associados com pior sobrevida do paciente com FPI (19,20).

A FPI e o enfisema compartilham o tabagismo como fator de risco e a prevalência de enfisema em pacientes com FPI varia entre 30% e 55% (15). Embora já descrita anteriormente, persiste o debate se essa seria uma condição clínica específica, com base genética distinta, ou uma coincidência em pacientes tabagistas (19). Pacientes com a combinação FPI e enfisema exibem um prognóstico pior do que pacientes com FPI isolada. Neles, a frequência de hipertensão pulmonar é maior e cursa com maior influência na sobrevida que a redução dos volumes pulmonares. A condução terapêutica específica para esses pacientes ainda é incerta pela falta de dados na literatura, baseando-se na suplementação de oxigênio, cessação do tabagismo e medidas gerais (19,20).

O risco de aparecimento de doenças cardiovasculares parece ser maior em pacientes com FPI, apontando um risco elevado de angina, trombose venosa

profunda e eventos coronarianos agudos antes do diagnóstico (20). Após o diagnóstico, trombose venosa profunda e doença coronariana aguda apresentaram riscos relativos especialmente elevados. Contudo, a avaliação regular do paciente do FPI se faz necessária e importante, a fim de minimizar complicações adjacentes (21,22).

Qualidade de vida

O tratamento médico convencional da FPI inclui glicocorticoides para controle inflamatório e/ou terapia imunossupressora para controlar a proliferação de fibroblastos. As consequências secundárias das terapias farmacológicas de longa duração podem ser graves e gerar redução da qualidade de vida (QV) dos pacientes (1).

A tosse é um sintoma bastante frequente e seu controle pode se tornar difícil nos pacientes com FPI, contribuindo de modo significativo para a piora da qualidade de vida. Ela pode estar relacionada ao refluxo gastroesofágico (RGE), porém, na maioria das vezes, é secundária à própria FPI, sendo mais comum nos indivíduos com doença mais avançada (8,23).

A dispneia progressiva também é bastante comum nos pacientes com FPI, relacionam-se com pior qualidade de vida e maior risco de depressão e óbito e frequentemente é de difícil controle (23). A origem da dispneia na FPI envolve a própria evolução da doença, além da contribuição de outros fatores, como depressão, ansiedade e fraqueza muscular. Para pacientes hipoxêmicos, a suplementação de oxigênio ao repouso ou durante o esforço pode determinar alívio da dispneia. A Reabilitação Pulmonar (RP) também pode contribuir para a redução do grau de dispneia (11,24).

Reabilitação Pulmonar

A Reabilitação Pulmonar (RP) vem sendo amplamente utilizada nos tratamentos sintomáticos de pacientes com doença pulmonar crônica, isso devido à eficácia das técnicas e terapias empregadas no alívio da dor e dispneia, diminuindo o tempo de duração das internações hospitalares, aumento da tolerância na realização de exercícios e nas atividades básicas de vida diária, promovendo conseqüente melhora e aumento na capacidade funcional dos pacientes. Além disso, a RP também apresenta associação positiva nos resultados psicoemocionais e sociais, reduzindo a ansiedade e os sinais e sintomas de depressão (18,23,25).

Alguns estudos mostram que o manejo da FPI apresenta recomendações fracas para Reabilitação Pulmonar (RP) e que alguns pacientes são incapazes de realizar a terapia proposta em decorrência dos sintomas da doença (15).

Evidências acerca dos benefícios da RP são documentadas em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), na qual a RP promove benefícios clinicamente significativos, como melhora da capacidade de realização de exercício, melhora dos sintomas de dispneia e conseqüente melhora da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) (27). Embora os mecanismos de limitação respiratória na DPOC e nas doenças intersticiais do pulmão (DPI) sejam diferentes, há algumas semelhanças nos achados clínicos, como intolerância ao exercício, disfunção muscular, dispneia e QV comprometida, sugerindo que a RP também possa beneficiar pacientes com FPI, sendo que nos últimos anos há uma progressão nos benefícios clínicos da RP em pacientes com DPI em geral, incluindo pacientes com FPI (5).

As limitações ao realizar exercícios de níveis variados são frequentemente observadas nos pacientes com FPI, apresentando múltiplas causas, atuando de maneira isolada ou combinada, como dificuldade ventilatória, alterações nas trocas gasosas, hipertensão pulmonar e disfunções da musculatura periférica (27). Um programa de RP envolve não apenas o treinamento na melhora da força muscular, mas também condicionamento aeróbico de forma gradual, respeitando as limitações individuais de cada paciente, além de orientações e educação sobre a doença, sobre cuidados nutricionais e suporte psicossocial (26). Em estudo recente, constatou-se que os benefícios da RP podem ser mantidos a longo prazo, possibilitando realizar essa estratégia terapêutica por períodos mais prolongados em indivíduos com FPI (24). A RP é descrita em estudos anteriores como um procedimento seguro e com baixo risco de eventos adversos (27). Na indisponibilidade de acesso a um programa formal de RP, seguindo protocolos validados, os pacientes podem ser estimulados a realizarem caminhadas com duração entre 20 e 30 minutos, por pelo menos três vezes por semana, com suplementação de oxigênio quando necessário e sob supervisão de um profissional habilitado (2).

Em alguns dos estudos que avaliam, o impacto da RP em pacientes com FPI, se pode notar que a RP pode reduzir o grau de dispneia e melhorar a qualidade de vida, bem como aumentar do tempo da prática de exercícios, sendo estes mais bem tolerados, aumentando também a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos nos pacientes com FPI (26,27,28).

Assim, considerando que a FPI é conhecida como um distúrbio heterogêneo em se tratando da progressão da doença e que o curso da doença ainda é desconhecido e requer elucidação adicional, o encaminhamento precoce

para RP deve ser avaliado e levado em consideração, de forma a minimizar os sintomas progressivos da doença e proporcionar uma melhor qualidade de vida durante o tempo de espera para transplante (17).

A reabilitação pulmonar também exige mudanças comportamentais do paciente como: perda de peso, um regime regular de exercícios físicos com supervisão, o uso de técnicas e padrões respiratórios, adoção de estratégias de estimulação e conservação de energia, uso de oxigênio suplementar, uso de equipamentos associados no intuito de melhorar a performance do paciente e sua resistência e tolerância às práticas físicas, além do correto uso das medicações indicadas (27).

Teste de caminhada de 6 minutos (TC6)

Pesquisas apontam que a reabilitação pulmonar na FPI tem impacto significativo na melhora funcional dos pacientes. Esta melhora vem sendo observada através da análise da distância que o paciente percorre dentro de um determinado tempo, observando-se concomitantemente o grau de dispneia apresentado. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é um teste de avaliação em que se pode observar estas variáveis com confiabilidade (17,18).

O caminhar é uma das principais atividades básicas de vida diária. O TC6 tem como propósito mensurar a capacidade funcional, através da avaliação da distância percorrida em uma superfície plana e rígida em um tempo pré-determinado de seis minutos. O teste define o grau de tolerância à atividade física, monitorando os índices de saturação de oxigênio sanguíneo durante a realização do percurso. Estudos apontam que o TC6 apresenta segurança na

sua execução, assim como demonstra ser bem tolerado pelos pacientes que realizam a caminhada (8,24).

Conforme descrito pela *American Thoracic Society* (ATS), a execução do TC6 é recomendada, ganhando reconhecimento na área de reabilitação e médico-científica, como sendo um método efetivo e seguro na análise do condicionamento e da capacidade funcional respiratória, além das condições cardíacas do indivíduo (21,25).

A ATS recomenda que o TC6 seja feito em pacientes com doença pulmonar ou cardíaca leve ou moderada, para mensurar a resposta ao tratamento, possibilitando predizer se há riscos de morbidade (25). Demonstra as limitações que o paciente tem nas suas atividades de vida diária, com mais sensibilidade do que o teste em esteira ergométrica. O TC6, mensura e compara o nível de dispneia (dessaturação de oxigênio) durante o exercício em pacientes com doença pulmonar, avaliando o consumo de oxigênio (VO_2) demandado durante a realização do TC6 (22,29).

Questionário SF-36

Alguns pesquisadores veem a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) como um dado importante a ser usado para determinar a eficácia de uma intervenção terapêutica específica. O questionário *Short-Form-36* (SF-36) é utilizado como ferramenta de avaliação do estado de saúde de pacientes de forma individual, pesquisando a relação custo-efetividade de um tratamento, ou monitorando e comparando o impacto da doença (23).

O SF-36 é um questionário constituído de 36 itens que avalia a saúde e o bem-estar funcional. É compreendido pelos aspectos de saúde física e mental,

dispostos em oito domínios (capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental). A pontuação de cada domínio varia de 0 a 100, sendo que quanto mais alta for a pontuação, melhor o estado de saúde ou bem-estar do avaliado, e quanto menor a pontuação, maior a incapacidade. Sendo uma pontuação zero equivalente à incapacidade máxima e uma pontuação de 100 equivalente a nenhuma comorbidade (23).

As técnicas e terapias empregadas para alívio da dor e dispneia diminuem o tempo de duração das internações hospitalares, aumentando a tolerância às atividades básicas de vida diária com conseqüente melhora e aumento da capacidade funcional dos pacientes. Além disso, a prática de exercícios regulares proporciona associação positiva nos resultados psicoemocionais e sociais, reduzindo a ansiedade e os sinais e sintomas de depressão (24).

Assim, torna-se relevante avaliar os benefícios de um programa de reabilitação pulmonar, por meio do TC6 e do questionário de qualidade de vida relacionada à saúde, nos pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática, tratados ou não com terapia antifibrótica, em lista de espera para transplante pulmonar.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jobst EE. Casos clínicos em fisioterapia de cuidados intensivos. AMGHassoci. Porto Alegre; 2015. 496p.
2. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Henrique C, Jezler S, Lima MS, Rufino R, et al. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):1–13.
3. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1382–9.
4. Xaubet A, Ancochea J, Molina-Molina M. Fibrosis pulmonar idiopática. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;148(4):170–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775316305772>
5. Undurraga A. Fibrosis pulmonar idiopática. *Rev Med Clin Condes*. 2015;26(3):292–301.
6. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby T V., Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138–53.
7. de Oliveira MR, Pereira DAS, Dias OM, Kairalla RA, Carvalho CRR, Baldi BG. Fibrose pulmonar idiopática pode ser um diagnóstico transitório. *J Bras Pneumol*. 2016;42(1):74–5.
8. Behr J. Diagnostik und therapie möglichkeiten bei idiopathischer lungenfibrose. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(51–52):875–81.
9. Raghu G, Selman M. Nintedanib and pirfenidone: New antifibrotic treatments indicated for idiopathic pulmonary fibrosis offer hopes and raises questions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):252–4.
10. Noble PW , Albera C , Bradford WZ , Costabel U , Glassberg MK , Kardatzke D , King TE Jr , Lancaster L , Sahn SA , Szwarzberg J , *et al.*; CAPACITY Study Group. Pirfenidona em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (CAPACITY): dois ensaios clínicos randomizados . *Lancet* 2011 ; 377: 1760 - 1769 .
11. Pereira CA de C, Baddini-Martinez JA, Baldi BG, Jezler SF de O, Rubin AS, Alves RLR, et al. Segurança e tolerabilidade de Nintedanibe em pacientes com fibrose pulmonar idiopática no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):1–7.
12. Leuschner, G., Stocker, F., Veit, T., Kneidinger, N., Winter, H., Schramm, R., & Neurohr, C. (2018). Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 37(2), 268–274.
13. Egan JJ. Follow-up and nonpharmacological management of the idiopathic pulmonary fibrosis patient. *Eur Respir Rev*. 2011;20(120):114–7.
14. Rubin AS, Nascimento DZ, Sanchez L, Watte G, Holand ARR, Fassbind DA, et al. Functional improvement in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing single lung transplantation. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):299–304.
15. Da Fontoura FF, Berton DC, Watte G, Florian J, Marcelo Schio S, Camargo JJP, et al. Pulmonary rehabilitation in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(2):131–4.
16. Florian J, Rubin A, Mattiello R, Farias Da Fontoura F, Camargo JJP, et al. Impacto da reabilitação pulmonar na qualidade de vida e na capacidade funcional de pacientes em lista de espera para transplante pulmonar* Impact of pulmonary rehabilitation on quality of life and functional capacity in patients on waiting lists for lung . *J Bras Pneumol*. 2013;39(3):349–56.

17. Eduardo DS, Gonçalves NT, Garcia LCC, Rosa T da S, Côrrea R de A, Mancuzo EV. Effect of pulmonary rehabilitation on exercising tolerance in patients with advanced lung disease in waiting list for lung transplant. *Rev Med Minas Gerais*. 2015;25(1):46–50.
18. Mateus, A. P., de Mello Troncoso, E. A., & Mendonça, L. G. (2016). Reabilitação pulmonar em paciente com fibrose pulmonar idiopática: relato de caso. *Arquivos de Ciências da Saúde*, 23(4), 03–07.
19. Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: Connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):875–80.
20. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007;30(4):715–21.
21. Morales-Blanhir, J. E., Palafox Vidal, C. D., Rosas Romero, M. D. J., García Castro, M. M., Londoño Villegas, A., & Zamboni, M. (2011). Teste de caminhada de seis minutos: uma ferramenta valiosa na avaliação do comprometimento pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 37(1), 110–117.
22. Mancuzo EV, Soares MR. Distância no teste de caminhada de seis minutos e sobrevida na fibrose pulmonar idiopática no Brasil. 2018;44(4):267–72.
23. Swigris, J. J., Brown, K. K., Behr, J., du Bois, R. M., King, T. E., Raghu, G., & Wamboldt, F. S. (2010). The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF. *Respiratory medicine*, 104(2), 296–304.
24. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, Winterkamp S, Schönheit-Kenn U, Neurohr C, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013;42(2):444–53.
25. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44–68.
26. Vainshelboim B. Exercise training in idiopathic pulmonary fibrosis: Is it of benefit? *Breathe*. 2016;12(2):130–8.
27. Florian J, Rubin A, Mattiello R, da Fontoura FF, Camargo JJP, Teixeira PJZ. Impacto da reabilitação pulmonar na qualidade de vida e na capacidade funcional de pacientes em lista de espera para transplante pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2013;39(3):349–56.
28. Eves ND, Koelwyn GJ. Short of breath, short of benefit: Important considerations for the rehabilitation of IPF patients. *Respirology*. 2011;16(8):1163–4.
29. Holland AE, Hill CJ, Dowman L, Glaspole I, Goh N, Lee AL, et al. Short-and long-term reliability of the 6-minute walk test in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*. 2018;63(8):994–1001.

3. OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar o impacto da reabilitação pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática em lista de espera para transplante pulmonar, tratados e não tratados com antifibróticos.

Objetivos Específicos

Avaliar o desempenho no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) de pacientes com FPI submetidos a um programa de reabilitação pulmonar, em uso de terapia antifibrótica, comparados a um grupo controle sem terapia;

Avaliar os componentes físico e mental do questionário de qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36) de pacientes com FPI submetidos a um programa de reabilitação pulmonar, em uso de terapia antifibrótica, comparados a um grupo controle sem terapia.

4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

Anti-fibrotic therapy in idiopathic pulmonary fibrosis candidates for lung transplantation undergoing pulmonary rehabilitation: a real-world study

Monica Pruss Pereira; Gisele Branchini; Fernanda Bordignon Nunes;
Stephan Altmayer; Iveth Romero; Adalberto Sperb Rubin; Juliessa Florian;
Douglas Zaione Nascimento; Guilherme Watte.

Enviado para publicação na Revista Thorax

Anti-fibrotic therapy in idiopathic pulmonary fibrosis candidates for lung transplantation undergoing pulmonary rehabilitation: a real-world study

Monica Pruss Pereira¹; Gisele Branchini, PhD¹; Fernanda Bordignon Nunes, PhD¹; Stephan Altmayer, MD²; Iveth Romero, MD¹; Adalberto Sperb Rubin MD PhD²; Juliessa Florian, PhD³; Douglas Zaione Nascimento, MD PhD^{1,3}; Guilherme Watte, PhD^{1,2}.

1. Graduate Program in Pathology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre - R. Sarmento Leite, 245, Porto Alegre, Brazil, Postcode 90050170.
2. Department of Respiratory Medicine, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Av. Independência, 75, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90020160.
3. Department of Lung Transplantation, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Av. Independência, 75, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90020160.

E-mails (in authorship order):

monicapruss@hotmail.com; giseleb@ufcspa.edu.br; fernandabn@ufcspa.edu.br;
stephanaltmayer@gmail.com; romeroiveth90@gmail.com; arubin@terra.com.br;
juliessa.florian@santacasa.tche.br; douglas.zn@bol.com.br; g.watte@gmail.com

Correspondence:

Guilherme Watte, PhD

Address: Department of Respiratory Medicine, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Av. Independência, 75, Porto Alegre, Brazil. Postcode: 90020-160. Telephone: +55 51 3228-2789. Mobile: +55 51 98194-2649.

E-mail: g.watte@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6948-3982

Abstract

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive and irreversible lung disease. Symptoms of progressive shortness of breath on exertion and persistent dry cough are the main clinical manifestations, together with bilateral basal crackles in more than 70% of cases. IPF compromises the respiratory capacity, interfering and restricting the individual's physical functioning, with scars and thickening of alveolar tissue and the adjacent interstitial space on a tomographic examination, which leads to a reduction in lung compliance. **Objective:** To assess the impact of the Pulmonary Rehabilitation Program (PRP) on patients with or without the use of antifibrotic therapy (AFT) on the waiting list for lung transplantation. **Method:** Were included 32 patients with IPF on the waiting list for lung transplantation, who underwent a Pulmonary Rehabilitation Program between January 2018 and March 2020, which consisted of 36 sessions, held 3 times a week for 12 weeks, guided and supervised by two physiotherapists. Sixteen patients were using AFT and sixteen were not using AFT, being considered the control group. Data were reviewed retrospectively from medical records, including pre- and post-PRP assessments. **Results:** The physical components evaluated were better between groups and within the group, before and after PRP. The AFT group showed an increase in the distance covered in the 6MWT at the end of the 12-week PRP (Cohen effect size of 0.77; $p < 0.05$). **Conclusion:** It has been shown that the use of antifibrotic therapy associated with PRP is able to improve physical capacity, as well as the performance of the 6MWT after PRP.

Keywords: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Pulmonary Rehabilitation. Exercise.

Key messages: The use of anti-fibrotic therapy during the Pulmonary Rehabilitation Program is safe and able to improve the quality of life while the patients are in the waiting list for lung transplantation.

Introduction

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a progressive and irreversible lung disease, predominant in old age men, which is potentially fatal, representing the second indication for lung transplantation. IPF is characterized by scarring and thickening of the alveolar tissue and the adjacent interstitial space, which leads to a reduction in lung compliance, compromising of the respiratory capacity, interfering and restricting the individual's physical functioning [1].

The first international consensus on diagnosis and treatment for IPF was published in 1999 and, only in 2004, the first randomized study of IPF therapy was carried out. Antifibrotic properties have been investigated over the years in different animal models, demonstrating an inhibition of collagen deposition in a rodent model, causing a protective mechanism of lung function and capacity [3]. Two drugs have shown positive results in therapeutic trials, pirfenidone and nintedanib. These have been shown to slow the progression of IPF, reducing the decline in forced vital capacity compared to patients who did not use the medication, once the classic strategy of administration of Prednisone, Azatriopine and Acetylcysteine showed to be ineffective in patients with IPF [5]. In addition to pharmacological strategies, other resources can be used as useful supplements in the disease, such as the use of oxygen therapy, pulmonary rehabilitation, and symptomatic cough control [6].

The aim of this study was to evaluate the impact of the Pulmonary Rehabilitation Program (PRP) performed on patients with IPF on a waiting list for lung transplantation, using or not the antifibrotic therapy.

Methods

Study sample

This study included patients with IPF who underwent PRP while on the waiting list for Lung Transplantation (LTx) between January 2018 and March 2020. IPF was diagnosed by multidisciplinary group discussions based on high-resolution computed tomography and/or surgical lung biopsy before PRP, or in the explanted lung showing a UIP pattern according to the 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT guidelines [7]. Sixteen patients were in use of AFT with pirfenidone or nintedanib and were included in the “anti-fibrotic therapy” group, and 16 patients without AFT were considered “control” group. All patients completed the PRP program, with a standardized clinical and functional evaluation. Patients with clinically significant resting hypoxemia (resting peripheral oxygen saturation $[SpO_2] \leq 88\%$) received prescription of long-term oxygen therapy (LTOT). Data were retrospectively reviewed from medical records, including pre- and post-PRP assessments when available. Completion of PRP was defined as participation in at least 36 sessions [8,9] and attendance of post-PRP evaluations (6-min walk distance test – 6MWD – and the HRQoL questionnaire) [10,11]. This study was approved by the Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre human ethics committee/internal review board with waiver of consent.

Pulmonary rehabilitation program

The PRP consisted of medical appointments with the PRP team every 2 months, psychiatric evaluations, nutritional counseling, social assistance, and monthly educational lectures [8]. The physical training component of the PRP was administered by two physical therapists, with sessions three times a week, totaling 36 sessions. During this physical training, patients performed a warm-up, muscle strengthening, and aerobic exercises. The warm-up consisted of breathing exercises (respiratory cycle) associated with arm raising. Muscle strengthening was based on arm and leg exercises with an initial load of 30% of one repetition maximum testing and then one set of 10 repetitions per exercise. The load was increased by 0.5 kg every seven sessions according to the patients' tolerance [8]. Aerobic exercises were performed on a treadmill, beginning at

70% of the speed of the patient on the 6MWD test, with a progressive protocol every 6 minutes for the variable time until 30 minutes was achieved. The speed was increased by 0.3 km/h every seven sessions. The completion of all exercises was limited when the patient reported dyspnea or leg fatigue, indicated by a modified Borg scale score greater than 4, and when the SpO₂ reached 92%. When patients presented a SpO₂<92%, the exercise was not stopped, but the intensity was reduced, and the oxygen flow was increased as an attempt to maintain the effort and incentive the patient to tolerate dyspnea. At the end of each session, patients performed stretching for all the major muscle groups they had worked. During the PRP, all patients received continuous oxygen therapy in accordance with their medical prescriptions, and they were constantly monitored by pulse oximetry to maintain a SpO₂ ≥ 92%. The modified Borg scale was used for measuring dyspnea and leg discomfort.

Anti-fibrotic therapy

Records were screened for treatment with pirfenidone or nintedanib before PRP were included in the “anti-fibrotic therapy” (interventional) group. The minimum dose was as follows: pirfenidone, 267mg 2 tablets 3 times per day; or nintedanib, 100 mg 2 times per day. Patients who discontinued their anti-fibrotic therapy [5] 12 weeks before PRP were included in the “no anti-fibrotic therapy” (control) group. Based on these criteria, patients were classified as: treated with pirfenidone or nintedanib; or control.

Pulmonary function tests and questionnaires

Pulmonary function tests were performed in accordance with the technical procedures and the acceptability and reproducibility criteria of the American Thoracic Society/European Respiratory Society and the Brazilian Thoracic Association (BTA) [4,12]. All pulmonary function tests were performed in the pulmonary function laboratory of our institution, which is a laboratory certified by the BTA. In addition to pulmonary function tests, the same physical therapists administered the 6MWD test, in accordance

with the recommendations of the American Thoracic Society [10], and the *Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey* (SF-36) [11] to evaluate HRQoL.

Statistical analysis

Data was presented as absolute and percentage frequencies, mean \pm standard deviation (95% confidence interval) or median (interquartile range). The normal distribution of the database was evaluated through the Shapiro-Wilk test. Comparisons of proportions were evaluated by the Chi-square test for categorical variables and the Student's t-test for continuous variables. For within-group differences the effect size was calculated according to Cohen [13] by dividing the difference between the mean values at baseline and at follow-up by the pooled SD of both values and for between-group differences the effect size was calculated according to Carlson & Smith,[14] using the pooled pretest standard deviation for weighting the differences of the pre-post-means (so called d_{ppc2}) [15]. Effect sizes are generally categorized as small (0.2), medium (0.5) and large (0.8). Statistical significance was accepted at two-sided significance level of .05. All analyses were performed in the Stata v.15 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Results

This study was composed of 32 participants, diagnosed with IPF, the majority being male (CG = 81.3%, TFA = 75%), in the age group of 60 years, with a history of smoking (average 26 30 years), long-term oxygen therapy users (Table 1). There were no differences between the control (CG) and antifibrotic therapy (AFT) groups regarding the characteristics of the pulmonary function tests (forced expiratory volume - FEV and forced vital capacity - FVC), as well as the relationship between both (FEV/FVC) (Table 1). There was no statistical difference in the distance covered in the 6-minute walk test between the groups at the beginning of the study, which, together with the other

variables, demonstrates homogeneity of the sample at the beginning of the study (Table 1).

Table 1. Characteristics of the patients at baseline.

Variables	CG (n=16)	AFT (n=16)	P value
Male	13 (81.3)	12 (75.0)	1.000
Age, years	60±9	63±5	.373
BMI, kg/m ²	25.9±1.42	27.8±4.54	.113
FEV ₁ , L	1.70±0.46	1.68±0.40	.919
FEV ₁ , %	55±13	55±14	.953
FVC, L	1.98±0.64	1.93±0.54	.818
FVC, %	51±14	49±14	.694
FEV ₁ /FVC ratio	0.87±0.08	0.88±0.08	.785
D _L CO, %	39±11	37±5	.591
PASP, mmHg	45.5±11.5	45.0±14.9	.919
6MWD, meters	429±104	358±100	.164
Systemic hypertension	7 (43.8)	4 (25.0)	.458
Diabetes mellitus	2 (12.5)	2 (12.5)	1.000
Osteopenia	4 (25.0)	1 (6.3)	.333
Ischemic heart disease	5 (31.3)	3 (18.8)	.685
Ex-smoker	11 (68.8)	8 (50.0)	.473
Smoking, years	26 (18–31)	30 (5–37)	.817
Long-term oxygen therapy	12 (85.7)	13 (81.3)	1.000
Oxygen flow rate, L/min	5.00 ±1.96	4.81±1.42	.765

Note: Data are presented as n (%), mean ± SD or median (IQR). Abbreviations: CG, control group; AFT, anti-fibrotic therapy; BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; PASP, pulmonary artery systolic pressure; D_LCO, carbon monoxide diffusion capacity; 6MWD, 6-minute walking distance.

Table 2 shows the effects pre- and post-intervention for 6-min walk test and health related quality of life (HRQoL). While in the control group there was no difference in the distance covered in the 6 min walk test after 12 weeks, the AFT group showed an increase in the distance covered (Cohen's effect size of 0.77; $p < 0.05$). Comparing the two groups, there was a statistical difference in distance in the 6MWD test after PRP, with an effect size of 0.554 ($p < 0.05$). The other parameters measured during the 6MWT did not show any difference between the values before and after 12 weeks, both when assessed within groups and when assessed between groups (heart rate, oxygen saturation, final dyspnea, and discomfort in the legs).

Regarding the parameters evaluated in the SF-36 questionnaire, almost all the physical and mental components were better between the groups and within the group, before and after the intervention. A difference in the physical component was observed after the intervention in the AFT group, which increased compared to the initial moment (Cohen's effect size of 0.30, $p < 0.05$).

Table 2. Effects pre- and post-intervention for 6-min walk test and health related quality of life (HRQoL).

Outcome	Intervention	Mean \pm SD		Within-group difference in change score pre- and post-intervention	Between-group difference in change score pre- and post-intervention
		Pre	Post, 12wks	Mean difference (95% CI); Cohen's d effect size	Mean difference (95% CI); Effect size d_{ppc2}
6-min walk test					
Distance, meters	CG	429 \pm 104	448 \pm 107	18 (-17 to 53); 0.18	59 (11 to 105); 0.554*
	AFT	358 \pm 100	435 \pm 99	77 (43 to 111); 0.77*	
HR final, bpm	CG	120 \pm 26	132 \pm 22	12 (1 to 24); 0.43	2 (-16 to 18); 0.087
	AFT	115 \pm 18	129 \pm 21	14 (1 to 27); 0.71	
SpO ₂ final, %	CG	76 \pm 6	76 \pm 8	0 (-2.0 to 2.0); 0.00	-1.0 (-7.3 to 5.6); 0.110
	AFT	81 \pm 11	80 \pm 7	-1.0 (-2.7 to 1.1); 0.10	
Dyspnea final, modified Borg scale	CG	5 \pm 3	4 \pm 2	-1.0 (-2.0 to 2.8); 0.32	0.0 (-2.0 to 2.5); 0.000
	AFT	5 \pm 3	4 \pm 1	-1.0 (-2.7 to 1.0); 0.44	
Leg discomfort final, modified Borg scale	CG	2 \pm 2	2 \pm 2	0.0 (0.0 to 0.0); 0.00	0.0 (0.0 to 0.0); 0.000
	AFT	2 \pm 2	2 \pm 2	0.0 (0.0 to 0.0); 0.00	
HRQoL SF-36					
Physical component summary	CG	33 \pm 14	36 \pm 17	3 (-3 to 10); 0.13	3 (-6 to 12); 0.134
	AFT	36 \pm 15	41 \pm 18	6 (0 to 12); 0.30*	
Mental component summary	CG	54 \pm 18	61 \pm 19	7(-3 to 18); 0.37	-4 (-19 to 10); 0.154
	AFT	56 \pm 20	60 \pm 27	3 (-8 to 15); 0.16	

Note: Data are presented as mean \pm SD or mean difference (95% CI). Abbreviations: CG, control group; AFT, anti-fibrotic therapy; HR, heart rate; health related quality of life; SpO₂, oxygen oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry; SF-36, short-form 36 questionnaire. **P* value < .05.

Discussion

This study aimed to evaluate the impact of a PRP associated with the use of Antifibrotic Therapy (AFT) in patients with IPF on the waiting list for lung transplantation. It was observed that the use of AFT associated with PRP was able to achieve an improvement in the performance of the distance covered in the 6MWT after 12 weeks of intervention, totaling 36 sessions. Subsequent studies point to two drugs that demonstrate efficacy in the treatment of patients with IPF, pirfenidone and nintedanib [1,6,16].

A PRP involves training to improve muscle strength, improve endurance through aerobic training, in addition to guiding and re-educating the patient about the disease, involving a multidisciplinary health team composed of doctors, physiotherapists, nutritionists and psychologists [17,18]. The effects of pulmonary rehabilitation (PR) can improve exercise tolerance, decrease the degree of dyspnea, increase exercise time, increase the distance covered on the 6MWT and, consequently, improve QOL [7]. PR is a safe procedure with a low risk of adverse events in patients with IPF, and it is recommended to perform about 12 weeks of rehabilitation in health centers [17].

The 2015 ATS / ERS / JRS / ALAT guideline recommends a set of data regarding the use of pirfenidone and nintedanib as an effective therapeutic action for the treatment of individuals with IPF [1]. Indicating the start of one of the two drug therapies soon after the confirmed diagnosis to improve QOL, slowing down the deleterious effects of the disease [1,5].

Dyspnea is one of the predominant symptoms in patients with IPF and, associated with muscle weakness, leads to a worsening of QOL, thus contributing to a condition of depression [17]. In hypoxemic patients, the use of oxygen

therapy at rest or during physical exertion is essential for the improvement and relief of dyspnea, as well as the performance of pulmonary rehabilitation can contribute to minimizing the degree of dyspnea [4,17]. In this study, although it was not possible to observe a statistically significant improvement in SatO₂ and in the final dyspnea assessed by the Modified Borg Scale, there was a significant improvement in the physical components according to HRQoL SF36, demonstrating that the patients who used the AFT obtained improvement in the physical performance at the end of the 36 sessions of the PRP.

Our study had some limitations. It represents a single-center study. Also, we did not use a control group for PRP and, consequently, there was no randomized allocation to the intervention. Nevertheless, given the usual progressive course of the disease, especially in advanced cases, the observed clinical improvement in exercise capacity and HRQL was not expected. Therefore, the possibility of any potential confounding factor to explain the benefits of patients who performed rehabilitation is low. Furthermore, our data pragmatically reflect “real-life” clinical practice, reducing the strict selection criteria usually found in typical randomized controlled clinical trials.

In conclusion, the group of patients who used AFT at the end of the PRP showed a significant difference in the pre- and post-intervention, improving the distance covered in the 6MWT by 77 meters, whereas the CG obtained a gain of only 19 meters, demonstrating that the use of antifibrotic associated with a PRP improves physical performance, as well as improves QOL with respect to the physical components evaluated.

References

1. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Henrique C, et al. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. *J Bras Pneumol* 2015;41(5):1–13.
2. Jobst EE. Casos Clínicos em Fisioterapia de Cuidado Intensivo. AMGH Editora 2015: Available from: https://books.google.com.br/books?id=D_mdBgAAQBAJ
3. Xaubet A, Ancochea J, Molina-Molina M. Fibrosis pulmonar idiopática. *Med Clin (Barc)* 2017;148(4):170–5.
4. Pereira CA de C, Baddini-Martinez JA, Baldi BG, et al. Segurança e tolerabilidade de Nintedanibe em pacientes com fibrose pulmonar idiopática no Brasil. *J Bras Pneumol* 2019;45(5):1–7.
5. Leuschner G, Stocker F, Veit T, et al. Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy. *J Hear Lung Transplant* 2017; 37(2), 268–274.
6. Egan JJ. Follow-up and nonpharmacological management of the idiopathic pulmonary fibrosis patient. *Eur Respir Rev* 2011;20(120):114–7.
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(5):e44–68.
8. Florian J, Watte G, Teixeira PJZ, et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation. *Sci Rep* 2019;9(1):1–6.
9. Da Fontoura FF, Berton DC, Watte G, et al. Pulmonary rehabilitation in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung

- transplantation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2018;38(2):131–4.
10. ATS Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111–7.
 11. Campolina AC, Ciconelli RM. O SF-36 e a avaliação da efetividade das intervenções em saúde. *Acta Reum Port* 2008;33:127–33.
 12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948–68.
 13. McGraw KO, Wong SP. A Common Language Effect Size Statistic. *Psychol Bull* 1992;111(2):361–65.
 14. Carlson KD, Schmidt FL. Impact of experimental design on effect size: Findings from the research literature on training. *J Appl Psychol* 1999;84(6):851–62.
 15. Morris S. Estimating Effect Sizes From Pretest-Posttest-Control Group Designs. *Organ Res Methods* 2008;11:364–86.
 16. Baddini-Martinez J, Ferreira J, Tanni S, et al. Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE. *J Bras Pneumol e Tisiol* 2020;46(2):1–11.
 17. Mateus AP, Troncoso EA de M, Mendonça LG. Reabilitação Pulmonar Em Paciente Com Fibrose Pulmonar Idiopática: Relato De Caso. *Arq Ciências da Saúde* 2016;23(4):03–07.
 18. Eduardo DS, Gonçalves NT, Garcia LCC, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on exercising tolerance in patients with advanced lung disease in waiting list for lung transplant. *Rev Médica Minas Gerais* 2015;25(1):46–50.

5. CONCLUSÕES

No presente estudo, observamos que o grupo de pacientes em uso de terapia anti-fibrótica, ao final do PRP, foi capaz de aumentar significativamente a distância percorrida no TC6, com uma diferença de 77 metros a mais que ao início do programa, enquanto os pacientes do grupo controle tiveram um ganho de apenas 19 metros. Isto demonstra que o PRP associado ao uso da terapia antifibrótica é capaz de melhorar a performance física, bem como melhorar a qualidade de vida relacionada aos componentes físicos avaliados.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o tempo de espera para um transplante pulmonar, é premente primar pelo bem-estar e pela qualidade de vida dos pacientes na fila do transplante. Ainda, dada a condição incapacitante da FPI, para a qual não há tratamento específico, é importante buscar estratégias que melhorem as condições de vida dos pacientes. Assim, com esse estudo, buscamos avaliar o impacto do programa de reabilitação pulmonar associado ao uso de terapia antifibrótica em pacientes com FPI, por meio do teste de caminhada de 6 minutos e de um questionário de qualidade de vida.

Os dados coletados fazem parte de um grande banco de dados do estudo “Transplante Pulmonar em um Hospital e referência de Porto Alegre/RS: estudo de Coorte”, que acompanha o impacto do programa de reabilitação pulmonar nos pacientes em lista de espera para transplante pulmonar. Foi possível demonstrar neste estudo um impacto positivo da associação do PRP ao uso da terapia antifibrótica.

7. ANEXO

Parecer de aprovação do Comitê de Ética da ISCMPA

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Transplante Pulmonar em um hospital de referência de Porto Alegre/RS: estudo de Coorte

Pesquisador: Jullessa Florian

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 04453412.7.0000.5335

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 901.882

Data da Relatoria: 26/11/2014

Apresentação do Projeto:

Descrito no Parecer Consubstanciado do CEP 93.075.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da emenda:

Solicitar a inclusão da co-investigadora Elenice Santana Costella Rode.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritos e adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Descrito no Parecer Consubstanciado do CEP 93.075.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Descrito no Parecer Consubstanciado do CEP 93.075.

Recomendações:

Endereço: R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 901.882

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Após a avaliação da solicitação a emenda da inclusão de co-investigador referente ao estudo acima descrito, o presente Comitê não encontrou óbices quanto à implementação das mesmas.

PORTO ALEGRE, 08 de Dezembro de 2014

Assinado por:
Claudio Teloken
(Coordenador)

Endereço: R. Profº Annes Dias,285 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br