

**SAMIA STEPHAN**

**TESTE DO DEGRAU DE 4 MINUTOS: RELAÇÃO ENTRE DESSATURAÇÃO DO  
OXIGÊNIO E SOBREVIDA NA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo - Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do Título de  
Mestre em Ciências

São Paulo  
2007

**SAMIA STEPHAN**

**TESTE DO DEGRAU DE 4 MINUTOS: RELAÇÃO ENTRE DESSATURAÇÃO DO  
OXIGÊNIO E SOBREVIDA NA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira

São Paulo  
2007

Stephan, Samia

**Teste do degrau de 4 minutos: relação entre dessaturação do oxigênio e sobrevida na fibrose pulmonar idiopática** / Samia Stephan

-- São Paulo, 2007.

*xiii*, f.48

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Pneumologia.

Título em inglês: Oxygen desaturation during a 4-minute step test: predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis

1. Fibrose pulmonar
2. Oximetria
3. Teste de exercício
4. Teste do degrau
5. Dessaturação



---

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO / ESCOLA PAULISTA  
DE MEDICINA / DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
DISCIPLINA DE PNEUMOLOGIA**

Chefe do Departamento de Medicina: Profa. Dra. Emilia Inoue Sato

Chefe da Disciplina de Pneumologia: Prof. Dr. Luiz Eduardo Nery

Coordenadora do Curso de Pós-graduação: Profa. Dra. Ana Luisa Godoy Fernandes

---

**SAMIA STEPHAN**

**TESTE DO DEGRAU DE 4 MINUTOS: RELAÇÃO ENTRE DESSATURAÇÃO DO  
OXIGÊNIO E SOBREVIDA NA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA**

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra. Ilka Lopes Santoro

Prof. Dr. Ronaldo Adib Kairalla

Profa. Dra. Sonia Maria Guimarães Togeiro

Suplente:

Prof. Dr. Adalberto Sperb Rubin

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

## **ESTE TRABALHO É DEDICADO**

Ao meu marido, Moacir, que com paciência e amor acompanhou a concretização deste trabalho.

Ao meu filho, Bruno, que é a essência do mais puro e verdadeiro amor.

Aos meus pais, Dina e Ângelo (*in memoriam*), pela presença marcante e positiva em minha vida, me auxiliando sempre com seus ensinamentos a ser uma pessoa cada vez mais completa e feliz.

À minha irmã Cristina e meu cunhado José Renato, pelo estímulo e incentivo durante estes anos de estudo.

---

**Ao**

**Prof. Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira**

Orientador deste trabalho, grande mestre por quem tenho imensa admiração. Sua generosidade, paciência e disposição para ensinar muito contribuíram para meu crescimento acadêmico e pessoal. Seus ensinamentos transformaram meu curso de pós-graduação em escola para a vida.



---

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Eduardo Martinelli, meu primeiro professor de Pneumologia, cujos conhecimentos me incentivaram a escolher esta especialidade dentro da medicina.

À Dra. Jaquelina Sonoe Ota Arakaki, pela sinceridade de seus conselhos e conhecimento transmitido durante estes anos de convivência profissional.

Ao Prof. Dr. Rimarcs Gomes Ferreira, pelo carinho e respeito com que sempre me recebeu para discussões e orientações, que contribuíram imensamente para a minha formação.

À Prof. Dra. Esther Nei Aparecida Coletta, por toda a dedicação ao grupo de doenças intersticiais.

Ao Prof. Dr. Luiz Eduardo Nery, por ter me aceitado no curso de pós-graduação da disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo.

À Prof. Dra. Ana Luísa Godoy Fernandes, pela atenção dedicada aos pós-graduandos, pelo carinho que mantém pela disciplina de Pneumologia e principalmente pelo apoio nos momentos pessoais mais difíceis da minha vida.

À Vera, por sua extrema competência e amizade. Suas orientações muito contribuíram para a realização deste trabalho.

À Dra. Andréa Gimenes, pela amizade sincera e grande incentivo prestados ao longo dos anos de convívio.

À Cirene Daruiz, pela revisão de texto.

Aos funcionários da Pós-Graduação, pelas orientações sempre precisas e pela constante disponibilidade em ajudar.

---

Aos amigos da disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo, pelo convívio que sempre proporciona novos aprendizados.

Aos colegas da Pós-Graduação da Universidade Federal de São Paulo, pelo companheirismo.

---

## ÍNDICE

Agradecimentos .....	vii
Lista de figuras .....	x
Lista de tabelas .....	xi
Lista de abreviaturas e símbolos.....	xii
Resumo.....	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVOS.....	09
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	11
3.1 Casuística .....	12
3.2 Métodos .....	13
3.2.1 Delineamento do estudo .....	13
3.2.2 Testes de função pulmonar .....	14
3.2.3 Teste do degrau de 4 minutos .....	14
3.3 Análise Estatística .....	15
4 RESULTADOS.....	17
5 DISCUSSÃO.....	26
5.1 Características Clínicas .....	27
5.2 Diagnóstico .....	27
5.3 Tratamento .....	28
5.4 Teste do Degrau de 4 Minutos .....	28
5.3 Sobrevida e Fatores Prognósticos .....	30
6 CONCLUSÕES.....	34
7 REFERÊNCIAS.....	36
Abstract	
Apêndice	

---

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Radiografia de tórax na fibrose pulmonar idiopática.....	<b>02</b>
Figura 2.	Tomografia de tórax de alta resolução na fibrose pulmonar idiopática.....	<b>03</b>
Figura 3.	Pneumonia Intersticial Usual. faveolamento (A), esclerose vascular (B), foco fibroblástico (C) e espessamento conjuntivo septal alveolar (D).....	<b>05</b>
Figura 4.	Paciente submetida ao teste do degrau de 4 minutos.....	<b>15</b>
Figura 5.	Curva de sobrevida (Kaplan-Meier) dos pacientes com FPI separados de acordo com a presença ou não da dessaturação ( $SpO_2 \leq 89\%$ ) ao final do teste do degrau de 4 minutos .....	<b>22</b>
.		
Figura 6.	Curva de sobrevida (Kaplan-Meier) dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática separados de acordo com a DCO $\leq 45\%$ ou $>45\%$ do predito.....	<b>23</b>
Figura 7.	Escore de gravidade dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática baseado na porcentagem do predito da DCO e na $SpO_2$ ao final do teste do degrau de 4 minutos .....	<b>24</b>

---

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características clínicas dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática (n=59) .....	<b>18</b>
Tabela 2.	Características funcionais basais .....	<b>19</b>
Tabela 3.	Impacto do sexo, idade, tempo de duração da doença, tabagismo, baqueteamento digital, VEF <sub>1</sub> /CVF e método diagnóstico (clínico/ funcional/ radiológico ou cirúrgico) na sobrevida dos pacientes portadores de FPI.....	<b>20</b>
Tabela 4.	Impacto da SpO <sub>2</sub> repouso, SpO <sub>2</sub> exercício, %CVF, %DCO e IBD na sobrevida dos pacientes portadores de FPI.....	<b>21</b>
Tabela 5.	Comparação entre os pacientes com fibrose pulmonar idiopática com SpO <sub>2</sub> ≤ 89% ou SpO <sub>2</sub> > 89% ao final do teste do degrau de 4 minutos.....	<b>25</b>

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ATS	American Thoracic Society
CVF	Capacidade Vital Forçada
DIP	Doença Intersticial Pulmonar
DCO	Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono
FIP	Fibrose Pulmonar Idiopática
IBD	Índice Basal de Dispneia
KCO	Coeficiente de Transferência de Monóxido de Carbono
SpO <sub>2</sub>	Saturação de Oxigênio medida por Oxímetro de Pulso
PaO <sub>2</sub>	Tensão Arterial de Oxigênio
PIU	Pneumonia Intersticial Usual
TD	Teste do Degrau
TCAM6	Teste de Caminhada de 6 Minutos
TCAR	Tomografia de Tórax de Alta Resolução
VO <sub>2</sub> max	Consumo Máximo de Oxigênio

---

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade de a dessaturação do oxigênio ao final do teste do degrau de 4 minutos prever a sobrevida nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI). Foram avaliados 59 pacientes de dois centros especializados em doenças intersticiais pulmonares (DIP) com média de idade de 67 anos, em estudo observacional longitudinal. O diagnóstico de FPI foi baseado em biópsia pulmonar cirúrgica (n=17) ou em critérios clínico-tomográficos (n=42). Foram analisadas as correlações entre a sobrevida e SpO<sub>2</sub> em repouso, a SpO<sub>2</sub> ao final do teste do degrau de 4 minutos, o índice basal de dispnéia e, porcentagens do predito da capacidade vital forçada (CVF) e porcentagens do predito da difusão de monóxido de carbono (DCO). Todos se apresentaram como importantes preditores de mortalidade. A dessaturação igual ou inferior a 89% apresentou risco relativo de 2,39 para a mortalidade na FPI (CI 95%,1,16-3,63;p<0,0001). Em pacientes com tal dessaturação, a sobrevida de 4 anos foi de 39%, comparado com 96% daqueles em que não houve dessaturação. A DCO<45% do predito apresentou um risco relativo de 2,23 (CI 95%,0,73-3,71; p<0,0001). Em uma análise multivariada de Cox, somente a SpO<sub>2</sub> ao final do teste do degrau de 4 minutos permaneceu estatisticamente significativa (p<0,0001). Quando a análise foi repetida incluindo a DCO com um ponto de corte de 45% (40 pacientes), tanto a SpO<sub>2</sub> quanto a DCO se apresentaram estatisticamente significantes (p<0,05). A média de sobrevida geral foi de 58 meses (CI 95%, 49-67 meses). Nessa análise, tabagismo, estertores e baqueteamento digital não demonstraram correlação com a sobrevida. Concluindo, a dessaturação de oxigênio igual ou inferior a 89% ao final do teste do degrau de 4 minutos é um forte preditor de mortalidade nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

**1 - INTRODUÇÃO**

---



As doenças pulmonares intersticiais (DPI) constituem um grupo heterogêneo de condições, classificadas pelas características clínicas, radiológicas, histopatológicas e prognósticas distintas <sup>(1)</sup>.

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) ou alveolite criptogênica fibrosante é a forma mais comum das DPI<sup>(2)</sup>. Doença de etiologia desconhecida, acomete preferencialmente indivíduos acima de 50 anos, sendo mais incidente no sexo masculino <sup>(3-6)</sup>.

Apresenta quadro clínico insidioso, manifestando-se por dispnéia de caráter progressivo (90%), tosse não produtiva (81%), fadiga e limitação ao exercício. A presença de estertores “em velcro” bibasais na ausculta pulmonar ocorre em 80% dos casos e baqueteamento digital em 25 a 50%<sup>(7,8)</sup>. Em fases avançadas, pode ocorrer insuficiência ventricular direita e “cor pulmonale” <sup>(7,9,10)</sup>.

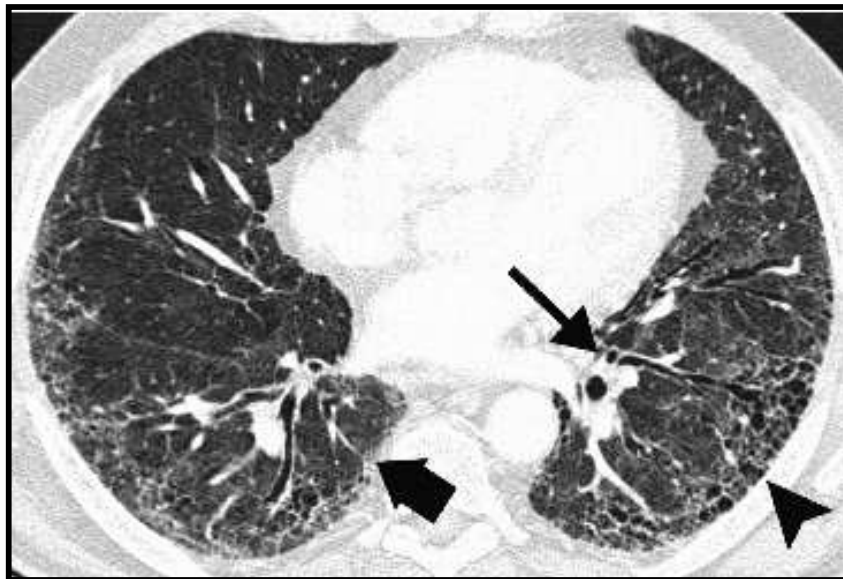
A insuficiência respiratória é a causa mais freqüente de óbito<sup>(1)</sup>.

O radiograma de tórax demonstra infiltrado intersticial reticular bilateral, mais evidente nas bases, associado à redução importante dos volumes pulmonares<sup>(11,12,13)</sup> (figura 1). É utilizado no seguimento da doença, objetivando avaliar progressão, processos infecciosos secundários e/ou presença de neoplasias<sup>(14)</sup>.



**Figura 1.** Radiografia de tórax na fibrose pulmonar idiopática

A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) demonstra em cerca de 75% dos casos um aspecto altamente sugestivo que inclui infiltrado reticular subpleural em ambas as bases associado a faveolamento (figura 2). Constitui ótimo instrumento para a realização de diagnósticos diferenciais em doenças intersticiais pulmonares<sup>(15,16,17)</sup>.



**Figura 2.** Tomografia de tórax de alta resolução na fibrose pulmonar idiopática

Os achados clínicos e radiológicos característicos permitem o diagnóstico em aproximadamente 90% dos casos<sup>(13)</sup>

Funcionalmente caracteriza-se por distúrbio ventilatório restritivo, com queda progressiva dos volumes pulmonares, redução da medida da difusão do monóxido de carbono (DCO) e hipoxemia arterial no exercício<sup>(14)</sup>.

A capacidade de difusão dos pulmões para o monóxido de carbono é o teste de função pulmonar mais sensível para identificar as doenças pulmonares intersticiais difusas<sup>(18,19)</sup>. Sua redução é causada por diminuição da superfície da área de troca gasosa (alterações perfusionais), espessamento da membrana alvéolo-capilar e distúrbio da relação ventilação/perfusão (V/Q)<sup>(20)</sup>.

---

A DCO reduzida pode prever respostas anormais das trocas gasosas no exercício, mesmo sem qualquer alteração dos valores espirométricos de repouso<sup>(21)</sup>. Pacientes com DCO normal raramente têm redução da PaO<sub>2</sub>, enquanto aqueles com DCO muito reduzida têm hipoxemia que se agrava com o esforço físico<sup>(22)</sup>.

Este teste pode ser utilizado como marcador de progressão da doença ou para monitorizar o tratamento dos pacientes com DPI. Pacientes com melhora da DCO têm maior sobrevida do que aqueles que apresentam redução da mesma ao longo do seguimento médico<sup>(18,19,23)</sup>.

A hipoxemia arterial que piora com o exercício é uma característica importante da fisiopatologia da fibrose pulmonar idiopática<sup>(20,24)</sup>.

O exercício induz a um aumento do gradiente alvéolo-arterial de O<sub>2</sub> (A-a O<sub>2</sub>) e a queda da pO<sub>2</sub> arterial, sendo ambos secundários a múltiplas anormalidades incluindo comprometimento da relação ventilação/perfusão, limitação da difusão de O<sub>2</sub> e, pO<sub>2</sub> venosa baixa<sup>(20)</sup>.

A hipoxemia induzida pelo exercício pode ser avaliada através de testes complexos e de alto custo, como o teste de exercício cardiopulmonar, e também através de testes de simples execução, menor custo e boa correlação com testes de exercício máximo e questionários de avaliação funcional como, por exemplo, o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e o teste do degrau<sup>(24-28)</sup>.

O valor prognóstico da hipoxemia induzida pelo exercício é controverso. Alguns estudos mostraram que, quanto maior a hipoxemia, pior o prognóstico, enquanto outros não confirmaram a relação entre as anormalidades das trocas gasosas e o valor prognóstico nessa doença<sup>(27,29-31)</sup>.

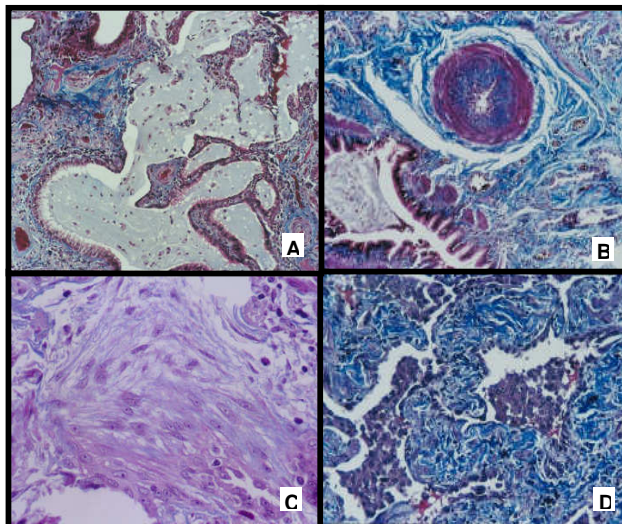
Na fibrose pulmonar idiopática, a hipoxemia induzida pelo exercício se correlaciona com a gravidade das alterações histopatológicas observadas através da biópsia pulmonar cirúrgica e é o maior fator limitante para o desempenho durante o exercício<sup>(32,33)</sup>.

A biópsia pulmonar cirúrgica corresponde ao “padrão ouro” no diagnóstico da fibrose pulmonar idiopática<sup>(14)</sup>.

Histopatologicamente, a biópsia pulmonar revela o padrão denominado pneumonia intersticial usual (PIU) que se caracteriza pela presença de áreas de parênquima pulmonar normais ou pouco comprometidas, entremeando áreas de fibrose

---

(distribuição heterogênea), infiltrado septal linfocitário, focos fibroblásticos, faveolamento, esclerose vascular e acúmulo de macrófagos intra-alveolares<sup>(34)</sup>.



**Figura 3.** Pneumonia intersticial usual: faveolamento (A), esclerose vascular (B), foco fibroblástico (C) e espessamento conjuntivo septal alveolar (D)

Na ausência de biópsia pulmonar cirúrgica, o diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática em pacientes imunocompetentes pode ser realizado através da presença de todos os critérios maiores e pelo menos 3 dos 4 critérios menores da American Thoracic Society<sup>(14)</sup>.

#### **Critérios maiores:**

- Exclusão de outras causas conhecidas de doenças intersticiais pulmonares como, por exemplo, toxicidade por drogas, exposição ocupacional e doenças do tecido conjuntivo

- Alterações funcionais pulmonares que evidenciam distúrbio ventilatório restritivo (redução da capacidade vital freqüentemente acompanhada de aumento da relação VEF<sub>1</sub>/CVF) e comprometimento das trocas gasosas (aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio durante o repouso ou exercício e diminuição da DCO)

- Infiltrado reticular bibasal associado a poucas áreas de vidro fosco na TCAR

- Biópsia pulmonar transbrônquica ou lavado broncoalveolar que excluam outras possibilidades de diagnóstico

**Critérios menores:**

- Idade superior a 50 anos
- Dispneia de início insidioso e caráter progressivo
- Duração dos sintomas igual ou superior a 3 meses
- Estertores em velcro bibasais

Não há consenso em relação ao tratamento da FPI, porém o esquema mais utilizado associa corticosteróides e imunossupressores. A doença tem caráter progressivo e o tratamento visa apenas a estabilização clínico-funcional, não existindo cura<sup>(14)</sup>.

O prognóstico é reservado, apresentando média de sobrevida de 2,8 a 4 anos, embora a taxa de progressão da doença varie amplamente entre os pacientes<sup>(14,35-38)</sup>.

Devido ao caráter mórbido da fibrose pulmonar idiopática que apresenta baixa expectativa de vida após ter sido feito o diagnóstico, é fundamental a definição de preditores de progressão e sobrevida, não só para auxiliar médicos e pacientes no planejamento do futuro do tratamento determinando o momento ideal para intervenção terapêutica e/ou transplante pulmonar, como também no delineamento de pesquisas envolvendo novos agentes terapêuticos<sup>(39)</sup>.

Estudos prévios identificaram achados gerais (idade e sexo), tabagismo, achados funcionais (capacidade de difusão de monóxido de carbono, capacidade vital forçada, pressão parcial de oxigênio no sangue arterial), radiológicos (fibrose) e histopatológicos (focos fibroblásticos) que estiveram associados à sobrevida<sup>(5,37-40)</sup>.

Lynch e col., por exemplo, estudaram as correlações entre as alterações clínicas e funcionais basais e os achados tomográficos com a mortalidade na fibrose pulmonar idiopática. Os resultados mostraram que a DCO foi a variável que melhor se correlacionou com as alterações tomográficas, sendo que quanto maior a extensão da fibrose encontrada na tomografia e menor a DCO, maior a taxa de mortalidade<sup>(40)</sup>.

Hubbard e col. definiram a CVF e DCO como preditores independentes de sobrevida<sup>(31)</sup>. Contraditoriamente, Gay e col. demonstraram que as variáveis funcionais não tinham influência na sobrevida, porém as alterações tomográficas (fibrose) e histopatológicas (foco fibroblástico) associaram-se com pior sobrevida<sup>(30)</sup>.

Mogulkoc e col. avaliaram o escore tomográfico de fibrose e os achados funcionais iniciais dos pacientes com FPI no intuito de identificar o melhor momento para a realização de transplante pulmonar. A porcentagem do predito da DCO e o escore tomográfico de fibrose foram considerados preditores independentes de sobrevida e em combinação resultaram no melhor indicador de prognóstico da doença<sup>(36)</sup>.

King e col. avaliaram 87 pacientes com pneumonia intersticial usual e estabeleceram a extensão de focos fibroblásticos na biópsia pulmonar como preditor de sobrevida. Esse achado revela que, no processo de reparação tecidual, ocorre proliferação fibroblástica progressiva e que, quanto maior a intensidade dessa, mais breve a sobrevida<sup>(41)</sup>.

Estudos mais recentes envolvendo pacientes com diagnóstico mais preciso de fibrose pulmonar idiopática demonstraram o valor prognóstico dos achados funcionais no início do seguimento ambulatorial. Geralmente, a mortalidade encontra-se elevada nos pacientes com mais dispnéia, maior hipoxemia, baixa porcentagem do predito da capacidade vital forçada, e baixa porcentagem do predito da difusão de monóxido de carbono<sup>(35,38,40,42)</sup>.

Lama e col. examinaram o valor prognóstico da mensuração da dessaturação nos pacientes com FPI durante um teste de simples execução que é o teste de caminhada de 6 minutos. Constataram que os pacientes que dessaturaram tinham mortalidade significativamente maior que aqueles que não dessaturaram ( $p=0.0018$ ). A mediana de sobrevida foi em torno de 2 anos para os que apresentaram dessaturação e acima de 5 anos para os que não a apresentaram. Essas diferenças permaneceram significantes mesmo após correção para as demais variáveis funcionais. A distância caminhada durante esse teste não se correlacionou com a sobrevida<sup>(27)</sup>. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos conduzidos por nosso grupo de doenças intersticiais pulmonares e por outros autores<sup>(28,29)</sup>.

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) é um exame de simples execução que envolve a medida da distância percorrida pelo paciente em um determinado período de tempo. Avalia a capacidade funcional global do paciente, não sendo específico para determinar os mecanismos de limitação ao exercício<sup>(43,44)</sup>. Em indivíduos jovens saudáveis, a intensidade do TC6M corresponde a aproximadamente 80% do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$  máx) obtido através do teste de exercício

---

cardiopulmonar<sup>(45)</sup>. Embora seja pouco dispendioso e de fácil execução, dificilmente pode ser utilizado na rotina do consultório médico, devido à necessidade de um espaço físico adequado para a sua realização.

Por sua vez, o teste do degrau tem sido utilizado na avaliação de inúmeras doenças. É uma forma de exercício simples e familiar ao paciente, no qual se objetiva impor uma carga de trabalho comparável à demanda das atividades diárias<sup>(43,44)</sup>.

Em estudo anterior envolvendo 31 pacientes com FPI e pneumonia de hipersensibilidade, foi demonstrado que o teste do degrau resultou em um estresse metabólico máximo e a saturação de pulso do oxigênio foi fortemente reprodutível<sup>(26)</sup>.

O teste do degrau é um exame de baixo custo, simples execução, boa correlação com testes de exercício mais complexos, e que apresenta como vantagem em relação ao TC6M a necessidade de pequena área física para sua execução, podendo ser utilizado rotineiramente nos consultórios médicos<sup>(46)</sup>.

Devido ao fato de os resultados encontrados em estudos anteriores serem controversos, como também devido à necessidade de definir índices prognósticos de sobrevida na FPI, interessou-nos estudar a correlação entre a queda na SpO<sub>2</sub> induzida pelo teste do degrau e a sobrevida nesse grupo de pacientes.

---

**2 - OBJETIVOS**

---



O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a capacidade de a dessaturação do oxigênio ao final do teste do degrau de 4 minutos prever a sobrevida nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. O objetivo secundário foi avaliar a correlação entre tabagismo, baqueteamento digital e porcentagens do predito da CVF e da DCO com a sobrevida na fibrose pulmonar idiopática.

---

**3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

### **3.1 Casuística**

Foram selecionados pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática com seguimento ambulatorial em dois centros especializados em doenças intersticiais pulmonares - Unifesp/EPM e Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - FMO, no período de fevereiro 1998 a janeiro de 2005.

O protocolo de estudo foi previamente submetido à Comissão de Ética em Pesquisa da UNIFESP, sendo aprovado sem restrições (Apêndice).

Todos os pacientes tinham idade igual ou superior a 50 anos.

O diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática foi baseado em critérios clínico-radiológicos ou em biópsia pulmonar cirúrgica. Nos casos diagnosticados através de biópsia, o padrão histopatológico de pneumonia intersticial usual (PIU) foi definido de acordo com os critérios estabelecidos por Katzenstein e Myers<sup>(34)</sup>. As biópsias foram realizadas em dois ou mais lobos pulmonares através de toracotomia ou toracoscopia e revisadas por dois patologistas experientes em doenças intersticiais pulmonares. Os pacientes que não foram biopsiados apresentavam achados clínicos (dispnéia ou tosse) e tomográficos (infiltrado intersticial) característicos de pneumonia intersticial usual<sup>(47)</sup>. Em ambos os grupos foram excluídas todas as outras possíveis causas de fibrose pulmonar, como as doenças do colágeno, uso de medicações ou exposições ocupacionais e ambientais. Foram excluídos também os pacientes que apresentavam obstrução ao fluxo aéreo na espirometria.

---

## **3.2 Métodos**

### **3.2.1 Delineamento do estudo**

Realizou-se um estudo longitudinal observacional.

Foram selecionados inicialmente 63 pacientes. Após revisão das biópsias, quatro pacientes foram excluídos por apresentar padrão histopatológico sugestivo de outras doenças intersticiais pulmonares. Desta forma, 59 pacientes foram definitivamente incluídos neste estudo.

O desfecho primário foi a mortalidade. A duração da doença foi definida a partir do momento em que o paciente percebeu os primeiros sintomas de tosse ou dispnéia ou então quando o primeiro radiograma de tórax evidenciando DIP foi realizado. Entretanto, a data da primeira consulta médica foi a base para a mensuração da sobrevida, sendo esta calculada até o dia 31 de janeiro de 2005. Os óbitos foram verificados através de contatos telefônicos com familiares dos pacientes ou então através de atestados de óbito presentes nos prontuários médicos. Todas as mortes foram atribuídas à evolução da fibrose pulmonar idiopática ou suas complicações.

Os prontuários foram retrospectivamente revisados e, de acordo com o protocolo de doenças intersticiais pulmonares, alguns dados foram selecionados para análise, tais como: sexo, idade (anos), tempo de história clínica (meses), tempo do diagnóstico (meses), antecedente de tabagismo (maços-ano), presença ou ausência de dispnéia (quantificada através do índice basal de dispnéia – BDI<sup>(48)</sup>), estertores, baqueteamento digital, tipo de tratamento instituído, seja com corticóide, imunossupressor ou ambos e, a sobrevida de cada paciente. Foi considerado tratamento a administração de medicamentos por um tempo mínimo de seis meses consecutivos.

---

### **3.2.2 Testes de função pulmonar**

Os testes de função pulmonar foram realizados de acordo com os critérios da American Thoracic Society<sup>(49,50)</sup>.

Foram utilizados espirômetros VITATRACE VT 130 SL, conectado ao programa MEDGRAPH e espirômetros KOKO.

Os dados avaliados foram: capacidade vital forçada (CVF), relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo com a capacidade vital forçada ( $VEF_1 / CVF$ ), difusão de monóxido de carbono (DCO), bem como suas porcentagens em relação ao predito derivadas para a população brasileira<sup>(51,52)</sup>.

Os exames foram classificados em normais ou restritivos segundo as Diretrizes para testes de função pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de 2002<sup>(18)</sup>.

### **3.2.3 Teste do degrau de 4 minutos**

Todos os testes foram realizados durante as consultas ambulatoriais. Os pacientes, monitorizados por oxímetro de pulso, foram orientados a subir e descer um degrau de 20 cm de altura em ritmo regular, executando o exercício com a maior velocidade possível, durante um período de 4 minutos (Figura 4).

O teste foi interrompido quando ocorreu queda significativa da  $SpO_2$  ( $\leq 75\%$ ), taquicardia significativa ( $FC > 140$  bpm) e/ou dispnéia intensa. Neste caso, o mesmo foi repetido em ritmo mais lento após 10 minutos de descanso do paciente.

Foi demonstrado anteriormente que a  $SpO_2$  estabiliza após 3 minutos da realização do exercício e, devido a esse fato optamos por incluir na análise os pacientes que não completaram o teste<sup>(26)</sup>.

A saturação arterial de oxigênio foi monitorizada ao repouso e durante o último minuto do exercício através de diferentes modelos de oxímetros de pulso (Nonin, Plymouth, MN, USA; Ohmeda, Boulder, CO, USA; Novamatrix, Wallingford, CT, USA) adaptados ao dedo indicador do paciente. Todos os pacientes obtiveram valores de oximetria de pulso confiáveis determinados pela intensidade adequada do sinal do sensor do oxímetro. Não houve suplementação de oxigênio durante a realização dos testes.

---

Do teste do degrau de 4 minutos foram obtidos o tempo de execução do exame, as notas da escala de dispnéia iniciais e finais e as saturações de oxigênio de pulso iniciais e finais (SpO<sub>2</sub>).



**Figura 4.** Paciente submetida ao teste do degrau de 4 minutos

### **3.3 Análise Estatística**

Para a análise dos resultados foram aplicados:

1) Teste do Qui-quadrado ou Teste exato de Fisher para comparar as variáveis categóricas

2) Teste t de Student para comparar as variáveis contínuas

3) Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e teste de log-rank para avaliar a sobrevida<sup>(53)</sup>

4) Análise de regressão univariada de Cox para identificar as variáveis significativamente preditoras de sobrevida<sup>(54)</sup>

As variáveis estatisticamente significantes foram definidas como potenciais preditores de sobrevida na fibrose pulmonar idiopática e então incluídas como co-variáveis na regressão multivariada de Cox com o objetivo de identificar preditores independentes de sobrevida. Os resultados foram delineados como razão de risco (“hazard ratios”), representando o risco relativo de morte como resultado de uma característica específica durante o período observado. Correlações foram calculadas utilizando o coeficiente de Pearson (r)

5) A análise estatística foi feita pelo programa SPSS 10 (Statistical Package for Social Services software for Windows – versions 10). Os valores foram expressos como média  $\pm$  DP ou mediana e amplitude. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes e foram incluídos intervalos de confiança de 95%

---

**4 – RESULTADOS**

---



As características gerais como idade, tempo de duração da doença e distribuição por sexo estão descritas na tabela 1. A faixa etária variou de 49 a 84 anos, média de 67 anos. Do total de 59 pacientes, 42 (71%) tiveram o diagnóstico obtido através dos critérios clínico/radiológicos da ATS e 17 (29%) por biópsia pulmonar cirúrgica.

**Tabela 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA (n=59)**

Variáveis	
Homens / Mulheres (%)	39 / 20 (66% / 34%)
Média de idade em anos (amplitude)	67 (49 – 84)
Duração da doença em meses, mediana (amplitude)	12 (0 – 120)
Tabagismo (%)	35 (66%)
IBD escore, média $\pm$ DP	8 $\pm$ 3
<b>Sinais presentes na apresentação</b>	
Estertores (%)	56 (94,9%)
Baqueteamento digital (%)	16 (27,1%)
<b>Diagnóstico</b>	
Clínico/radiológico (%)	42 (71%)
Biópsia pulmonar cirúrgica (%)	17 (29%)

Todos os pacientes realizaram espirometria, tendo 38 (64,4%) mostrado distúrbio restritivo e 21 (35,6%) resultados normais. Somente 40 pacientes (83%) realizaram o exame de DCO.

Todos os pacientes foram submetidos ao teste do degrau de 4 minutos e apenas 2 interromperam o teste antes de sua conclusão devido à dispnéia intensa.

As características funcionais basais estão descritas na tabela 2.

**Tabela 2 - CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS BASAIS**

Variáveis	
%CVF: média ± DP	79±19
VEF <sub>1</sub> /CVF%: média ± DP	83±7
%DCO: média ± DP (n=40)	45±17
SpO <sub>2</sub> %,repouso: média ± DP	94±3
SpO <sub>2</sub> %,exercício : média ± DP	87±6

No decorrer do acompanhamento médico ambulatorial, 41 pacientes (69,5%) foram tratados com corticosteróides e imunossuppressores (azatioprina ou ciclofosfamida) de acordo com as recomendações da American Thoracic Society<sup>(14)</sup>, 5 (8,5%) foram tratados apenas com corticosteróides e, 13 (22%) não receberam nenhum tipo de tratamento.

A média do período de seguimento dos pacientes deste estudo foi de 39 meses (2 a 132 meses). Ao final do período de seguimento, 25 haviam falecido. A média de sobrevida para todos os pacientes foi de 58 meses (95% CI: 49-67 meses).

A análise de regressão univariada de COX foi realizada utilizando as variáveis que supostamente poderiam influenciar a sobrevida dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

Não foi encontrada correlação entre sobrevida e idade, sexo, tempo de duração da doença, tabagismo, baqueteamento digital, VEF<sub>1</sub>/CVF ou método diagnóstico (clínico/funcional/radiológico ou cirúrgico).

Estes achados estão descritos na tabela 3.

**Tabela 3 - IMPACTO DO SEXO, IDADE, TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA, TABAGISMO, BAQUETEAMENTO DIGITAL, VEF<sub>1</sub>/CVF E MÉTODO DIAGNÓSTICO (CLÍNICO/ FUNCIONAL/ RADIOLÓGICO OU CIRÚRGICO) NA SOBREVIDA DOS PACIENTES PORTADORES DE FPI**

Variáveis	Razão de risco (95% CI)	P
Sexo: masculino /feminino (n=39/20)	0,79 (0,39-1,61)	0,59
Idade em anos	1,02 (0,98-1,04)	0,43
Tempo de duração da doença em meses	1,00 (0,99-1,01)	0,82
Tabagismo : sim /não (n=35/24)	1,09 (0,55-2,14)	0,83
Baqueteamento digital : sim /não (n=16/43)	0,56 (0,29-1,11)	0,16
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,98 (0,93-1,06)	0,66
Diagnóstico : clínico /cirúrgico (n=42/17)	0,82 (0,35-1,91)	0,65

As variáveis que demonstraram ser importantes preditores de mortalidade foram: SpO<sub>2</sub> ao repouso, SpO<sub>2</sub> ao final do teste do degrau de 4 minutos, porcentagem do predito da CVF, porcentagem do predito da DCO e IBD. Esses achados estão descritos na tabela 4.

**Tabela 4 - IMPACTO DA SpO<sub>2</sub> REPOUSO, SpO<sub>2</sub> EXERCÍCIO, %CVF, %DCO e IBD NA SOBREVIDA DOS PACIENTES PORTADORES DE FPI**

Variáveis	Razão de risco (95% CI)	p
SpO <sub>2</sub> repouso	3,71 (1,39-9,87) *	<0,008
SpO <sub>2</sub> exercício	3,00 (1,82-4,95) *	<0,0001
%CVF	1,39 (1,26-1,88) *	<0,005
%DCO	1,86 (1,28-2,69) *	<0,003
IBD	1,27 (1,10-1,46) **	<0,001

\* Razão de risco referente à queda de 10% dos valores dos parâmetros avaliados

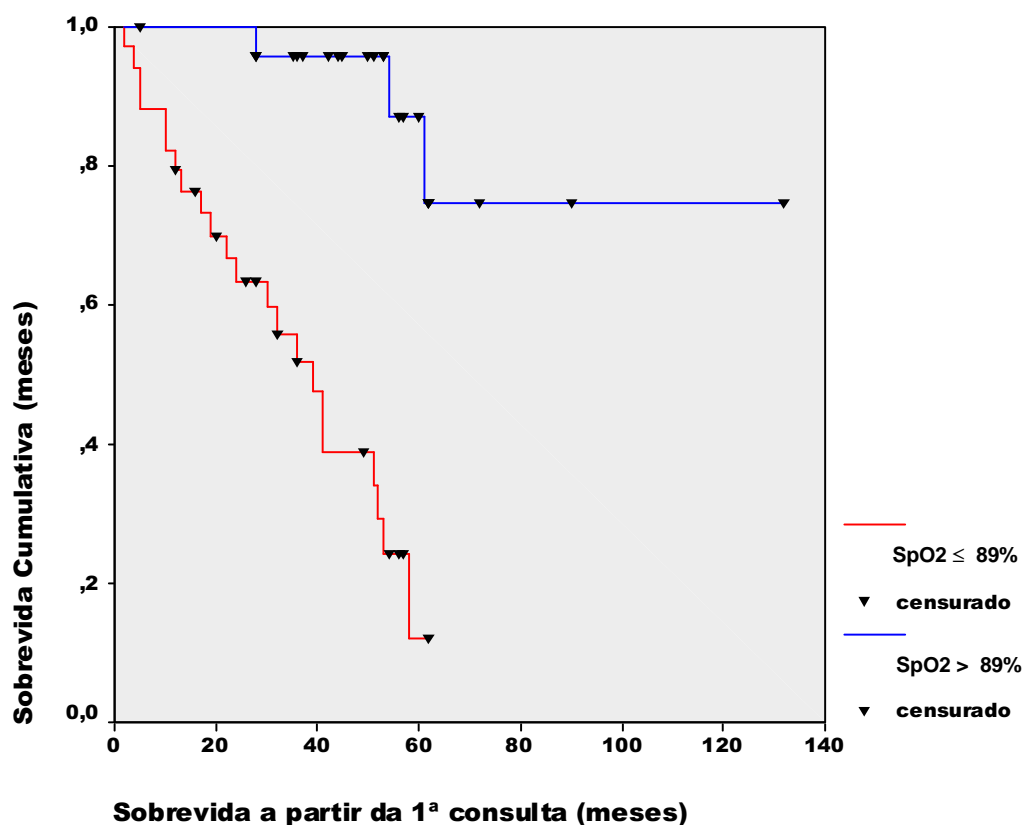
\*\* Razão de risco referente à alteração de 1 ponto no escore de dispnéia (IBD) que varia de 0 a 12 pontos

Foram calculados 3 pontos de corte para a SpO<sub>2</sub> ao final do teste do degrau de 4 minutos em relação à sobrevida : SpO<sub>2</sub>≤88%, SpO<sub>2</sub>≤89% e SpO<sub>2</sub>≤90%. O melhor ponto de corte para a SpO<sub>2</sub> foi de ≤ 89% comparado com >89% (log rank,21,32; p<0,0001). A dessaturação igual ou inferior a 89% correlacionou-se com risco relativo de 2,39 para a mortalidade (95%CI,1,16-3,63; p<0,0001).

Do total de 34 pacientes que apresentaram a SpO<sub>2</sub> igual ou inferior a 89% ao final do teste do degrau, 22 (65%) morreram durante o período de seguimento do estudo. A mediana de sobrevida nesse subgrupo foi de 39 meses.

Do total de 25 pacientes que apresentaram SpO<sub>2</sub> superior a 89% ao final do teste do degrau, 3 (12%) morreram durante o período de seguimento.

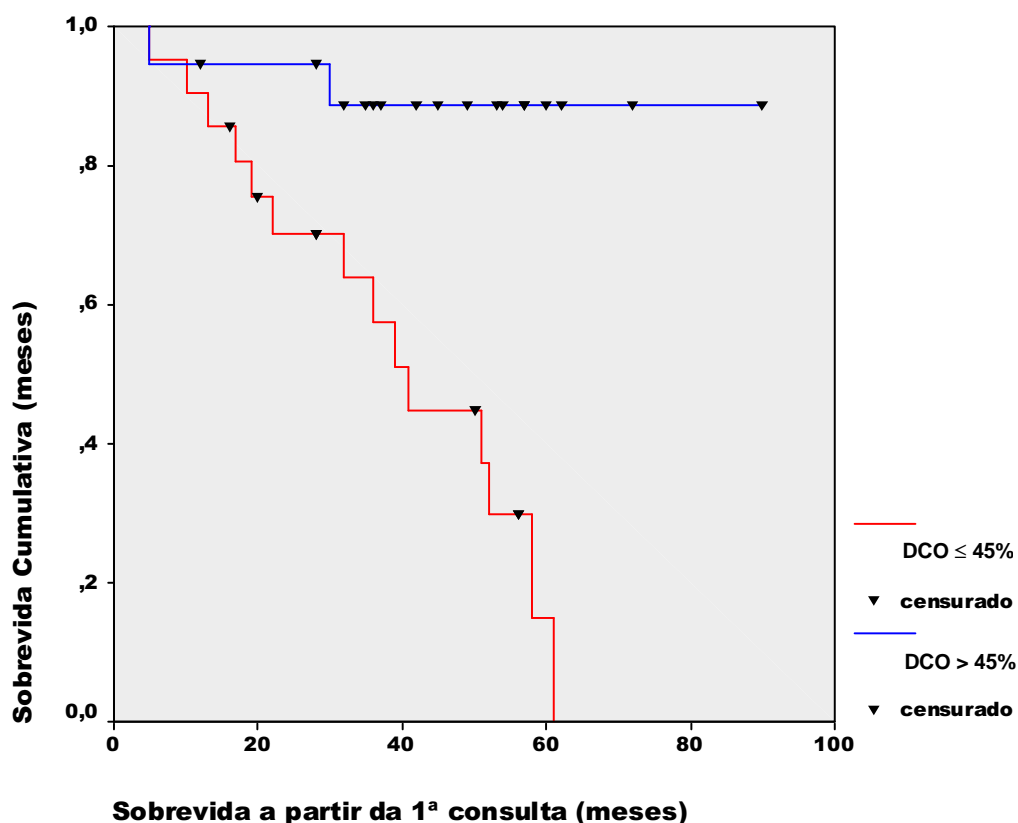
Tais dados estão ilustrados na figura 5.



**Figura 5.** Curva de sobrevivida (Kaplan-Meier) dos pacientes com FPI separados de acordo com a presença ou não da dessaturação ( $SpO_2 \leq 89\%$ ) ao final do teste do degrau de 4 minutos

Observamos também um risco elevado de mortalidade relacionado com a  $DCO < 45\%$  do predito (HR, 2,23; 95%CI, 0,73-3,71;  $p < 0,0001$ ). Do total de 19 pacientes apresentando  $DCO > 45\%$  do predito, 2 (10%) morreram durante o período de seguimento. Do total de 21 pacientes que apresentaram  $DCO \leq 45\%$  do predito, 14 (67%) morreram durante o seguimento (log rank, 12,48;  $p = 0,0004$ ). A mediana de sobrevivida nesse grupo foi de 41 meses.

Esses dados estão ilustrados na figura 6.



**Figura 6.** Curva de sobrevida (Kaplan-Meier) dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática separados de acordo com a DCO  $\leq 45\%$  ou  $>45\%$  do predito

A porcentagem do predito da DCO correlacionou-se de maneira pobre, mas significativa com a  $SpO_2$  ao final do teste do degrau de 4 minutos ( $r=0,46$ ;  $p=0,003$ ).

Em uma análise multivariada de Cox de todos os pacientes incluindo a  $SpO_2$  ao repouso,  $SpO_2$  ao final do exercício (degrau), porcentagem do predito da CVF e dispnéia, somente a  $SpO_2$  ao final do teste do degrau permaneceu estatisticamente significativa (HR 0,86,  $p<0,0001$ ).

Quando esta análise foi refeita incluindo a DCO, usando um ponto de corte de 45% ( $n=40$ ), ambos DCO e  $SpO_2$  ao final do exercício permaneceram estatisticamente significantes ( $p<0,03$  e  $p<0,009$ , respectivamente).

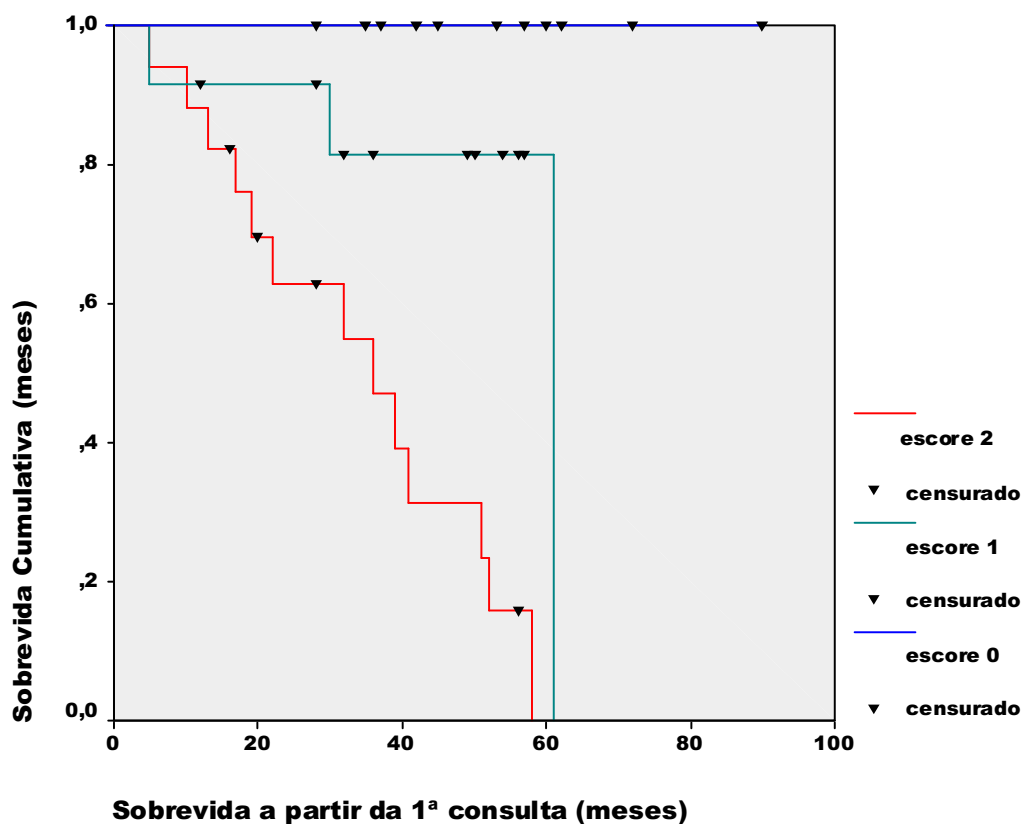
Fazendo-se um modelo anterógrado por etapas, ambos  $SpO_2$  e dispnéia permaneceram significantes (HR,0,91,  $p<0,001$  e HR,0,84,  $p<0,026$ , respectivamente).

Desenvolvemos um escore de gravidade dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática a partir dos valores obtidos da porcentagem do predito da DCO e da SpO<sub>2</sub> ao final do teste do degrau de 4 minutos.

Este escore é formado por 3 níveis de gravidade:

- escore 0: DCO $\geq$ 45% e SpO<sub>2</sub> $\geq$ 90% (menos graves);
- escore 1: DCO $\geq$ 45% e SpO<sub>2</sub> $<$ 90% ou DCO $<$ 45% do e SpO<sub>2</sub> $\geq$ 90%;
- escore 2: DCO $<$ 45% e SpO<sub>2</sub> $<$ 90%(mais graves).

Todos os pacientes que apresentaram escore 1 de gravidade sobreviveram ao final do seguimento deste estudo. Do total de 17 pacientes que apresentaram escore 2 de gravidade, 13 morreram ao final do seguimento, demonstrando pior prognóstico dos pacientes que apresentaram baixa porcentagem do predito da DCO inicial e baixa SpO<sub>2</sub> ao final do exercício, como já observado em outros estudos. Tais dados estão ilustrados na figura 7.



**Figura 7.** Escore de gravidade dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática baseado na porcentagem do predito da DCO e na SpO<sub>2</sub> ao final do teste do degrau de 4 minutos

Comparamos também os dados relativos aos subgrupos de pacientes com fibrose pulmonar idiopática que apresentaram dessaturação ou não ao final do teste do degrau de 4 minutos. Com exceção das características fisiológicas, não foram encontradas outras diferenças significantes entre ambos os subgrupos. Estes dados estão descritos na tabela 5.

**Tabela 5. COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA COM  $SPO_2 \leq 89\%$  OU  $SPO_2 > 89\%$  AO FINAL DO TESTE DO DEGRAU DE 4 MINUTOS**

Variável	$SpO_2 > 89\%$ (n = 25)	$SpO_2 \leq 89\%$ (n = 34)	P
Idade: média $\pm$ DP	68 $\pm$ 7	66 $\pm$ 8	0,34
Sexo: masculino/feminino	22/12	17/8	0,79
Tabagismo: %	64	56	0,53
Escore BDI: média $\pm$ DP	10 $\pm$ 2	7 $\pm$ 3	<0,001
%CVF: média $\pm$ DP	89 $\pm$ 18	71 $\pm$ 16	<0,001
%DCO: média $\pm$ DP	53 $\pm$ 18	39 $\pm$ 15	<0,001
$SpO_2$ repouso: média $\pm$ DP	96 $\pm$ 1	93 $\pm$ 3	<0,001
Biópsia cirúrgica: %	20	33	0,28
<b>Tratamento</b>			
Nenhum tratamento: n	6	7	0,76
Somente Corticosteróides : n	2	3	0,39
Corticosteróides e imunossupressores: n	26	15	



**5 – DISCUSSÃO**

---

## 5.1 Características Clínicas

As características clínicas de nossos pacientes foram semelhantes às citadas na literatura.

A média da idade foi de 67 anos, igualmente ao citado em artigos anteriores que encontraram aproximadamente 2/3 dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática com idade superior a 60 anos<sup>(3-7)</sup>. Houve predomínio do sexo masculino (66%) e 35 pacientes apresentavam antecedente de tabagismo. Tem sido sugerido que o tabagismo está relacionado a um risco aumentado para o desenvolvimento da FPI<sup>(55)</sup>.

A duração dos sintomas (dispnéia e tosse) avaliada no início do seguimento ambulatorial foi superior a 6 meses (mediana de 12 meses). Ao exame físico observamos a presença de estertores em 96,6% e baqueteamento digital em cerca de 27% dos casos, igualmente ao relatado em estudo anterior<sup>(14)</sup>.

## 5.2 Diagnóstico

O diagnóstico de pneumonia intersticial usual realizado através da avaliação histológica das biópsias pulmonares foi obtido em 29% dos pacientes incluídos neste estudo. Este dado é semelhante ao encontrado na literatura médica sobre a realização de procedimentos cirúrgicos no diagnóstico da fibrose pulmonar idiopática em outros centros de pesquisa<sup>(56,57)</sup>.

Entretanto, incluir na amostra apenas os pacientes com confirmação histológica da doença resultaria em um viés de seleção em relação aos pacientes clinicamente estáveis que poderiam ter sido submetidos à biópsia cirúrgica. A inclusão dos pacientes com diagnóstico estabelecido através dos critérios clínico/radiológicos resultou em uma amostra mais representativa para o estudo.

Vários estudos têm demonstrado que os achados tomográficos podem prever com segurança o padrão histológico de pneumonia intersticial usual. Hunninghake e col. definiram a presença de faveolamento nas bases pulmonares como característica tomográfica principal dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Encontraram também correlação entre a presença de linhas irregulares subpleurais em lobos superiores com a FPI<sup>(47)</sup>. Raghu e col. relataram o achado de infiltrado intersticial subpleural com predomínio bibasal como característica radiológica principal da doença.

---

Observaram também uma alta especificidade do diagnóstico clínico ou tomográfico (97% e 90%, respectivamente) de fibrose pulmonar idiopática quando este é realizado por pneumologistas e radiologistas com experiência em doenças intersticiais pulmonares<sup>(58)</sup>.

Outros autores têm demonstrado a correlação entre os achados tomográficos com a sobrevida na fibrose pulmonar idiopática. Lynch e col. definiram a extensão do infiltrado intersticial reticular e do faveolamento como importantes preditores independentes de mortalidade. Observaram também que a DCO foi a variável funcional que melhor se correlacionou com a extensão da fibrose visualizada através da tomografia de tórax de alta resolução<sup>(40)</sup>.

Não avaliamos o valor prognóstico que poderia ser acrescentado com a mensuração da extensão da fibrose através da TCAR. Este é um ponto importante a ser considerado, embora a utilização de um escore funcional possa ser mais adequada para a definição do prognóstico da FPI para os clínicos<sup>(59)</sup> visto que estes apresentam maior dificuldade na interpretação tomográfica das doenças intersticiais pulmonares.

### **5.3 Tratamento**

Com relação ao tratamento, grande parte dos nossos pacientes recebeu corticosteróides associados a imunossupressores (69.5%) como tem sido preconizado pelo consenso da ATS<sup>(14)</sup>.

Estudos prévios a respeito da relação do tratamento na FPI apresentam grande variabilidade quanto aos seus resultados<sup>(60,61)</sup>.

Pereira e col. avaliaram recentemente a relação entre a sobrevida e o tratamento com agentes imunossupressores e corticosteróides ou somente com corticosteróides e concluíram que os pacientes medicados com ambas as drogas descritas apresentavam maior sobrevida que os do outro grupo<sup>(62)</sup>.

### **5.4 Teste do degrau de 4 minutos**

O teste do degrau de 4 minutos é um teste de avaliação funcional limitado por tempo ou sintomas sem padronização definida, podendo ser realizado em 3, 4 ou 6 minutos.

---

A realização do TD envolve custo muito reduzido, não necessitando de equipamentos complexos, operadores bem treinados ou disponibilidade de um laboratório de manutenção dispendiosa. O espaço físico utilizado é de pequena proporção quando comparado com o teste de caminhada, sendo esta uma vantagem adicional na prática clínica<sup>(46)</sup>.

A força aplicada no teste do degrau pode ser estimada pela altura do degrau, frequência de subidas e peso do indivíduo<sup>(63)</sup>. Neste estudo, não medimos a frequência de subidas realizadas durante o teste do degrau.

Em um estudo anterior realizado no laboratório de exercício desta instituição, 25 pacientes com fibrose pulmonar idiopática e 6 com pneumonia de hipersensibilidade crônica foram submetidos a 2 testes do degrau de 6 minutos em dias distintos, sendo avaliada a variabilidade de diversas medidas<sup>(26)</sup>. Nesse estudo, bem como no atual, a frequência do exercício foi definida pelos pacientes. O  $VO_2$  max ao final do teste do degrau foi semelhante ao atingido no teste incremental máximo realizado anteriormente em um cicloergômetro. Nos dois testes do degrau, o delta da diferença do  $VO_2$  max foi menor que 50 ml em 94% dos pacientes, o delta da diferença da saturação de pulso de oxigênio foi  $\leq 1$  em 97%, e a frequência cardíaca foi  $\leq 4$  bpm em 97%.

Este estudo concluiu que o teste do degrau de 6 minutos é capaz de fornecer estimativas reais e reprodutíveis da capacidade do exercício e da dessaturação induzida pelo exercício em pacientes portadores de doenças intersticiais pulmonares.

Foi demonstrado anteriormente que a  $SpO_2$  estabiliza após 3 minutos do início do exercício, razão pela qual optamos por realizar o teste do degrau em um período de 4 minutos<sup>(26)</sup>.

Como mencionado anteriormente, diversos modelos de oxímetro foram usados em nosso estudo. Embora a oximetria de pulso seja bem aceita para a mensuração da saturação arterial de oxigênio em indivíduos em repouso, seu uso durante o exercício apresenta alguns problemas que podem limitar sua precisão<sup>(64)</sup>.

Primeiramente, dependendo do local onde estiverem fixados, os sensores do oxímetro de pulso estarão sujeitos a alterações de posição, resultando em perda do sinal e possibilidade de estimativa incorreta da saturação. No teste do degrau, isto pode facilmente ser minimizado através da imobilização da mão onde o sensor está localizado. Já na cicloergometria, o sinal pode enfraquecer ou mesmo se perder ao se agarrar às alças de apoio das mãos, o que não acontece no degrau.

Desta forma, quando realizado corretamente, o teste do degrau de 4 minutos se torna uma excelente ferramenta na avaliação funcional rotineira dos pacientes portadores de FPI.

### 5.5 Sobrevida e fatores prognósticos

Embora a sobrevida seja o principal desfecho na fibrose pulmonar idiopática, a variabilidade no curso natural da doença implica em desafios semelhantes para pacientes e médicos<sup>(65)</sup>. Um ponto importante nos estudos envolvendo FPI é determinar quais pacientes irão caminhar para uma morte precoce e quais viverão dentro da média de sobrevida de 3 a 5 anos.

Estudos prévios a respeito do tratamento e prognóstico da FPI provavelmente envolveram populações heterogêneas devido a critérios diagnósticos mal definidos da fibrose pulmonar idiopática, apresentando desta forma resultados questionáveis.

Entretanto, estudos publicados recentemente envolveram amostras de pacientes baseados em critérios diagnósticos bem estabelecidos<sup>(35-38;40,42)</sup>.

No presente estudo, incluímos somente pacientes preenchendo os critérios da mais recente definição clinicopatológica de fibrose pulmonar idiopática<sup>(14)</sup>.

A relação entre a dessaturação ao final do teste do degrau de 4 minutos e a sobrevida na fibrose pulmonar idiopática foi o principal foco deste estudo.

Baseado no fato de que pacientes com  $SpO_2 \leq 88\%$  necessitariam de suplementação de oxigênio durante o exercício, Lama e col. usaram um ponto de corte de 88% no teste de caminhada de 6 minutos<sup>(27)</sup>. Nós encontramos o valor de  $SpO_2 \leq 89\%$  como melhor ponto de corte para a análise de sobrevida.

A dessaturação igual ou inferior a 89% ao final do teste do degrau de 4 minutos foi observada na maioria da nossa amostragem. A mortalidade foi significativamente maior em pacientes com fibrose pulmonar idiopática apresentando esse nível de dessaturação do que naqueles que não apresentaram dessaturação. Estes dados fornecem um argumento importante para a utilização corriqueira do teste do degrau de 4 minutos na avaliação dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Outras variáveis como CVF, DCO e  $SpO_2$  ao repouso, encontravam-se significativamente diminuídas em pacientes com FPI que apresentavam tal dessaturação.

Em nosso estudo, a sobrevida de 4 anos foi de 39% em pacientes com  $SpO_2 \leq 89\%$  e 96% naqueles com  $SpO_2 > 89\%$ . Devido ao fato de que a sobrevida de 4 anos dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática submetidos a transplante pulmonar é de aproximadamente 45%<sup>(66)</sup>, uma importante abordagem terapêutica pode ser feita indicando precocemente os pacientes com FPI que preencham os critérios estabelecidos<sup>(67)</sup> e apresentem dessaturação ao final do exercício abaixo de 90% como candidatos ao transplante pulmonar. Por apresentar uma baixa sobrevida de 4 anos, esse grupo se beneficiaria com a sobrevida fornecida pelo transplante pulmonar. Em contrapartida, os pacientes que não dessaturam ao final do TD apresentam sobrevida de 4 anos em torno de 96%, sugerindo que estes doentes não deveriam ser incluídos em listas de espera pra transplante pulmonar.

Uma questão importante a ser avaliada é a dispnéia, que consiste no principal determinante de qualidade de vida na fibrose pulmonar idiopática<sup>(68)</sup>. Ao longo da evolução da doença, os pacientes invariavelmente desenvolvem uma grande limitação às suas atividades diárias devido à dispnéia intensa.

As alterações na mecânica pulmonar decorrentes do aumento do trabalho elástico, associado à diminuição da complacência pulmonar, resultam em diminuição da capacidade pulmonar total (CPT) com redução da capacidade inspiratória (CI) e do volume residual (VR), gerando um maior esforço inspiratório e conseqüente sensação de dispnéia<sup>(10,23)</sup>.

A hipoxemia no esforço, estimulando os receptores de vias aéreas, parênquima pulmonar, parede torácica e músculos respiratórios, associada à elevação dos níveis pressóricos pulmonares, contribuem para a limitação ao exercício desses pacientes. O tráfego aferente desses diversos estímulos é integrado no sistema nervoso central de onde os estímulos eferentes partem para os músculos respiratórios. Alterações nessa relação resultam em dispnéia<sup>(10,33)</sup>.

A avaliação da dispnéia tem sido feita através de diversos questionários. Em comparação com outras escalas de dispnéia, o índice basal de dispnéia (IBD) demonstra a melhor correlação com qualidade de vida na FPI<sup>(69)</sup>. No estudo presente, em uma análise univariada, o IBD correlacionou-se com a sobrevida, como em estudos anteriores, mas na análise multivariada isto não permaneceu significativo. Este fato pode ser atribuído ao efeito consideravelmente limitante que a hipoxemia tem sobre o exercício na fibrose pulmonar idiopática<sup>(33)</sup>.

Nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática, o aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e a queda na  $\text{PaO}_2$  induzidos pelo exercício são secundários a múltiplas anormalidades<sup>(20)</sup>. Tais anormalidades incluem distúrbios da relação ventilação/ perfusão associados à diminuição da pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto, limitação da difusão de oxigênio e shunt intracardíaco direito/esquerdo através do forame oval.

Agusti e col. relataram que a ocorrência de shunts e de distúrbios da relação ventilação /perfusão em pacientes submetidos ao exercício foi comparável à observada em pacientes em repouso. Em contraposição, os autores observaram que a diferença da porcentagem do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio devido à limitação da difusão do oxigênio, aumenta de aproximadamente 20% nos pacientes em repouso para 40% naqueles praticando exercícios<sup>(20)</sup>. Por esta razão, não são esperadas correlações elevadas entre DCO e  $\text{SpO}_2$  durante o exercício na fibrose pulmonar idiopática. De fato, encontramos neste estudo um valor de  $p = 0,46$ , sendo semelhante aos achados de estudos anteriores ( $p=0,58$  e  $p=0,64$ )<sup>(29,35)</sup>.

O coeficiente de transferência de carbono (KCO), que representa a DCO corrigida para o volume alveolar é fortemente influenciado pela perfusão pulmonar. Agusti e col. observaram que o KCO se correlacionou com o aumento da resistência vascular pulmonar induzida pelo exercício e desta maneira deve ser o fator prognóstico mais importante na fibrose pulmonar idiopática<sup>(20)</sup>. Outro estudo, entretanto, demonstrou que o KCO não tem relevância clínica no grupo de pacientes com doenças intersticiais pulmonares<sup>(70)</sup>.

Vários autores definiram a DCO como preditor de sobrevida na FPI através da análise univariada<sup>(27,35-38,40)</sup>. Em alguns casos, a DCO permaneceu como preditor de sobrevida através da análise multivariada<sup>(36,38,40)</sup>. Em apenas um destes estudos a troca gasosa também foi mensurada durante o exercício e, com exceção da DCO, permaneceu significativa após a análise multivariada<sup>(35)</sup>.

Em nosso estudo, a DCO permaneceu estatisticamente significativa na análise multivariada, embora a  $\text{SpO}_2$  ao final do teste do degrau de 4 minutos tenha sido definida como o maior preditor de mortalidade.

Tem sido demonstrado que a DCO correlaciona-se fortemente com a extensão da fibrose visualizada na TCAR de pacientes com FPI<sup>(40,71)</sup>. Entretanto, um importante fator a ser considerado na interpretação dos resultados dos estudos envolvendo a DCO

é a variação interlaboratorial na medida das trocas gasosas, resultando em vários pontos de corte na avaliação da sobrevida na FPI<sup>(24,72)</sup>. Como mencionado anteriormente, não avaliamos o valor prognóstico dos achados tomográficos na FIP.

Através da avaliação funcional<sup>(59)</sup>, os médicos pneumologistas podem classificar os pacientes como portadores de doenças em estado avançado e identificar aqueles com pior prognóstico analisando fatores como a presença de uma SpO<sub>2</sub> menor que 88-90% durante o exercício ou a DCO < 35-45% do predito<sup>(25,27,28,36-38)</sup>.

Desta maneira, podemos inferir que a mensuração da SpO<sub>2</sub> ao final do teste do degrau de 4 minutos realizado durante a consulta médica constitui um excelente método para graduar a gravidade da fibrose pulmonar idiopática.

Em concordância com os achados de outros estudos<sup>(27,40)</sup>, definimos a CVF como preditor de sobrevida em uma análise univariada, embora não tenha permanecido significativa em uma análise multivariada.

Estudos prévios mostraram que as alterações das medidas de repouso das variáveis funcionais (CVF, DCO) observadas longitudinalmente em um período entre 6 e 12 meses, são capazes de prever a mortalidade na fibrose pulmonar idiopática<sup>36-38,73,74</sup>. Neste estudo, apenas analisamos os parâmetros funcionais iniciais e não avaliamos o papel das medidas seriadas ao longo do seguimento dos pacientes com FPI.

Entretanto, dados de um estudo recente envolvendo tratamento com interferon gama-1b, no qual o seguimento espirométrico foi realizado a cada três meses, despertam a atenção para o fato de que o paciente pode morrer antes de ocorrer uma redução significativa nos valores da CVF<sup>(75)</sup>.

Os pacientes com FPI podem apresentar exacerbações imprevistas a qualquer momento ao longo da sua evolução, com declínio importante da função pulmonar e piora nas trocas gasosas<sup>(76)</sup>.

Concluindo, a dessaturação ao final do teste do degrau de 4 minutos é um forte preditor de mortalidade nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Este teste de simples execução pode ser realizado nos consultórios médicos e pode ajudar a otimizar o encaminhamento e priorização dos pacientes candidatos ao transplante pulmonar, como também facilitar decisões envolvendo questões a respeito da decisão de introduzir ou não o tratamento para os pacientes com FPI como também em auxiliar a definição do momento certo para fazê-lo.



**6 – CONCLUSÕES**

---

Este estudo nos permitiu concluir que:

**1)** A dessaturação ao final do teste do degrau de 4 minutos  $\leq 89\%$  é um forte preditor de mortalidade na fibrose pulmonar idiopática.

**2)** Não houve correlação entre tabagismo, baqueteamento digital, porcentagem do predito da CVF e a sobrevida neste grupo de pacientes.

**3)** A  $DCO \leq 45\%$  do predito se correlacionou com o aumento da mortalidade na fibrose pulmonar idiopática

---

**7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Raghu G. Approach to the evaluation and diagnosis of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE Jr., Interstitial Lung disease – fourth edition. Hamilton, BC Decker 1998;1-30.
  2. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
  3. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M & Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 70:675.
  4. Scott J, Johnston I & Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *Br Med J* 1990; 301:1015-17.
  5. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC & Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:967-72.
  6. Coultas DB. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Med* 1993; 14:181-96 .
  7. Johnston I D A, Prescott RJ, Prescott JC. Chalmers RM. Rudd, and for the Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997; 52:38-44.
  8. Turner-Warwick M, Burrows B & Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35:171-80.
  9. Panos RJ, Mortenson R, Niccoli SA & King TE Jr. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1980; 88: 396-404 .
-

10. O'Donnell DE, Fitzpatrick MF: *Physiology of interstitial lung disease*. In: Schwarz MI, King TE Jr., Interstitial Lung Disease – fourth edition. Hamilton ON BC Decker 1998; 54-74.
  11. Du Bois RM, Wells AU. Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 18(32) suppl. 43-55.
  12. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastand C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991; 179:123-32.
  13. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989;171:111-6.
  14. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-64.
  15. Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JM, Du Bois RM, Hansell DM. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1993; 48: 334-8.
  16. Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, Ichikado K, Ando M, Nakamura H. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999; 211:555-60.
  17. Lynch DA, Travis WD, Muller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA & King T Jr. Idiopathic Interstitial Pneumonias: CT Features. *Radiology* 2005; 236(1):10-21.
  18. SBPT. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28:1-82.
  19. Crapo RO, Jensen RL, Wanger JS. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med* 2001; 22:637-49.
-

20. Agustí AGN, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodríguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:219-25.
  21. Hsia CCW. Cardiopulmonary limitations to exercise in restrictive lung disease. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(Suppl-1):28-32.
  22. Robertson HT. Clinical application of pulmonary function and exercise tests in the management of patients with interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; 15:1-9.
  23. Marciniuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1994; 15:287-303.
  24. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med* 2004; 25:435-53
  25. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1150-7
  26. Duarte SR, Pereira CAC, Guimarães SML, e col. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2007;29:330-6.
  27. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB e col. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; Nov 1 168(9):1084-90.
  28. Stephan S, Pereira CAC. Survival and 6-min-walking test in IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:777 (abstract).
  29. Miki K, Maekura R, Hiraga T e col. Impairments and prognostic factors for survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2003; 97:482-90.
  30. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB e col. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1063-72.
-

31. Hubbard R, Johnston I, Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *Chest* 1998;113:396–400.
32. Watters LC, King TE, Schwartz MI e col. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:97-103.
33. Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG, Marciniuk DD. Role of hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:994-1001.
34. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301-15.
35. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1171-81.
36. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ; Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:103-8.
37. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, e col. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:531-7.
38. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, e col. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:639-44.
39. Noble PW, Morris DG. Time will tell: predicting survival in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:510-1.
-

40. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, e col. High-Resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:488-93.
41. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K e col. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1025-32.
42. Timmer SJ, Karamzadeh AM, Kriett J, Jamieson SW, Smith CM. Predicting survival of lung transplantation candidates with idiopathic interstitial pneumonia: does PaO<sub>2</sub> predict survival? *Chest* 2002; 122:779-84.
43. Weisman LM, Zeballos RJ. Clinical exercise testing. *Clin Chest Med* 2001; 22: 679-701.
44. American Thoracic Society. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:11-117.
45. Kervio G, Carre F, Ville NS. Reliability and intensity of the six-minute walk test in healthy elderly subjects. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:169-74.
46. Hadeli KO, Siegel EM, Sherrill DL, Beck KC, Enright PL. Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8000 patients. *Chest* 2001; 120:88-92.
47. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, e col. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1215-23.
48. Stoller JK, Ferranti R, Feinstein AR. Further specification and evaluation of a new clinical index for dyspnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1129-34.
49. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
-



- 
50. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendations for a standard technique—1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2185-98.
51. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol* 1992; 18:10-22.
52. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LEI. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Respir* 1999; 32:729-37.
53. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-81.
54. Cox DR. Regression models and life-tables (with discussion). *J R Stat Soc Series B* 1972; 34:187-220.
55. Baumgartner K B, Samet J, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA and and the Collaborating Centers. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:242-8.
56. Smith CM, Moser KM. Management of interstitial lung disease: state of the art. *Chest* 1989; 95:676-9.
57. Johnston ID, Gomm SA, Kalra S, Woodcock AA, Evans CC, Hind CR S. The management of cryptogenic fibrosing alveolitis in three regions of the United Kingdom. *Eur Respir J* 1993; 6:891-3.
58. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease. *Chest* 1999; 116:1168-74.
59. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005; 60:270-3.
-

60. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE Jr, Brown KK. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125:2169-74.
61. Zisman DA, Lynch JP 3rd, Toews GB, Kazerooni EA, Flint A, Martinez FJ. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest* 2000; 117:1619-26.
62. Pereira CA, Malheiros T, Coletta EM, Ferreira RG, Rubin AS, Otta JS, Rocha NS. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med* 2006; 2:340-7.
63. Cotes JE. Lung function. Assessment and application in medicine. 5th ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1993; 367-70.
64. Yamaya Y, Bogaard HJ, Wagner PD, Niizeki K, Hopkins SR. Validity of pulse oximetry during maximal exercise in normoxia, hypoxia, and hyperoxia. *J Appl Physiol* 2002; 92:162-8.
65. Swigris JJ, Kuschner WG, Kelsey JL, Gould MK. Idiopathic pulmonary fibrosis: challenges and opportunities for the clinician and investigator. *Chest* 2005; 127:275-83.
66. Nathan SD. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005;127:1006-16.
67. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:335-9.
68. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimaraes SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000; 117:1627-32.
-

69. Baddini Martinez JA, Martinez TY, Lovetro Galhardo FP, de Castro Pereira CA. Dyspnea scales as a measure of health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Sci Monit* 2002; 6:CR405-10.
70. Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease. Lack of clinical relevance. *Chest* 1989; 96:1036-42.
71. Wells AU, Desai S, Rubens M e col. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:962-9.
72. Snow M, Stein C, Fallat R. Interlaboratory variability of pulmonary function tests. *Am Rev Respir Dis* 1983;2: 43–5.
73. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:538-42.
74. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, e col. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:543–8.
75. King TE Jr, Safrin S, Starko KM, e col. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma 1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 127:171-7.
76. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D e col. IPF Study Group. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142:963-7.
-

---

**ABSTRACT**

---

The aim of this study was to assess the value of measuring oxygen desaturation for predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients. A total of 59 patients from two outpatient clinics specializing in interstitial lung diseases (ILD) with mean age of 67 years were analyzed on a longitudinal observational study. The diagnosis of IPF was based on surgical lung biopsy (n=17) or on clinical and tomographic data (n=42). We performed correlations between SpO<sub>2</sub> on rest and after the 4-minute step test, dyspnea score (Mahler Dyspnea Index), as well as percent of predicted forced vital capacity (% CVF) and percent of predicted diffusing capacity for carbon monoxide (%DL<sub>CO</sub>) with the survival of these patients. All of them were found to be significant predictors of mortality. Desaturation to 89% or less correlated with a hazard ratio of 2.39 for IPF mortality (95% CI, 1.16-3.63; p<0.0001). In patients with such desaturation, four-year survival was 39%, compared to 96% in those with no desaturation. A DL<sub>CO</sub> <45% of predicted correlated with a hazard ratio of 2.23 (95% CI, 0.73-3.71; p<0.0001). In a multivariate Cox analysis, only SpO<sub>2</sub> during stepping remained significant (p<0.0001). When the analysis was repeated with a 45% cut-off point (40 patients) and including DL<sub>CO</sub>, both SpO<sub>2</sub> and DL<sub>CO</sub>, remained significant (p<0.05). The overall median survival was 58 months (95% CI, 49-67 months). Smoking habit, dyspnea, fine crackles and digital clubbing do not correlated with survival. Concluding, post-step test desaturation to 89% or less is a strong predictor of mortality in IPF patients.

---

---

**APÊNDICE**

---



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

São Paulo, 30 de abril de 2004.  
CEP 0426/04

Ilmo(a). Sr(a).  
Pesquisador(a) SAMIA STEPHAN  
Disciplina/Departamento: Pneumologia/Medicina da  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Valor prognóstico do degraú na fibrose pulmonar idiopática".

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **27/outubro/2004**.
5. Apresentar segundo relatório parcial em **25/abril/2005**.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."