



Distância no teste de caminhada de seis minutos e sobrevida na fibrose pulmonar idiopática no Brasil

Eliane Viana Mancuzo^{1,2,a}, Maria Raquel Soares^{3,b},
Carlos Alberto de Castro Pereira^{4,c}

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
 2. Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
 3. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 4. Programa de Pós-Graduação, Assistência e Pesquisa, Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-3891-875X>
b. <http://orcid.org/0000-0002-2242-2533>
c. <http://orcid.org/0000-0002-0352-9589>

Recebido: 19 fevereiro 2018.

Aprovado: 8 junho 2018.

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil, e no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença intersticial pulmonar, de etiologia desconhecida, que cursa com perda funcional, dispneia progressiva e comprometimento da qualidade de vida.⁽¹⁾ A mediana de sobrevida, anterior à era terapêutica, situava-se em torno de 2 a 4 anos.⁽²⁾ O curso clínico da FPI é altamente variável. Essa grande variabilidade na evolução faz com que o estadiamento e o prognóstico da FPI sejam um desafio. Alguns preditores individuais de sobrevida já estão bem estabelecidos, como maior grau de dispneia na apresentação inicial, hipocratismo digital, presença de hipertensão pulmonar, maior extensão de fibrose na TCAR e aumento no número de internações hospitalares, principalmente por causa respiratória.^(3,4) A função pulmonar tem papel fundamental para a avaliação prognóstica.^(3,5) Valores basais de CVF < 70%, da DLCO < 40% e queda da SpO₂ no exercício para valores < 89% ditam uma pior sobrevida.⁽⁶⁻⁹⁾

Outro modo de avaliar o prognóstico na avaliação inicial inclui o uso de modelos estatísticos compostos de predição ou sistemas de pontuação que combinam variáveis funcionais, dados clínicos e outros exames com

RESUMO

Objetivo: Determinar o ponto de corte da distância no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) em relação à menor sobrevida em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) no Brasil. **Métodos:** Estudo retrospectivo realizado em dois centros de referência para FPI. O TC6 foi realizado em duplicata, considerando-se o maior valor da DTC6. Vários pontos de corte foram estimados, em valores absolutos e em percentual do previsto, utilizando curvas ROC, método de Kaplan-Meier e dados de outros estudos. **Resultados:** A amostra envolveu 70 pacientes com FPI, com média de idade de 71,9 ± 6,4 anos, sendo 50 homens (71,4%). A média de CVF foi de 76,6 ± 18,2% do previsto. As médias de SpO₂ em repouso antes e depois do TC6 foram de 93,8 ± 2,5% e 85,3 ± 6,5%, respectivamente. A mediana de sobrevida foi de 44 meses (IC95%: 37-51 meses). A média da DTC6 foi 381 ± 115 m (79,2 ± 24,0% do previsto). Após as análises, os melhores pontos de corte para estimar a sobrevida foram de DTC6 < 330 m e < 70% do previsto. A mediana de sobrevida foi de 24 meses (IC95%: 3-45 meses) para aqueles com DTC6 < 330 m comparada a 59 meses (IC95%: 41-77 meses) para aqueles com DTC6 ≥ 330 m (p = 0,009). Similarmente, a mediana de sobrevida foi de 24 meses (IC95%: 13-35 meses) para pacientes com DTC6 < 70% do previsto e de 59 meses (IC95%: 38-80 meses) para aqueles com DTC6 ≥ 70% do previsto (p = 0,013). Modelos de regressão multivariada de Cox incluindo idade, sexo, tabagismo, SpO₂ ao final do TC6 e CVF% mostraram que a DTC6 permaneceu significativamente associada à sobrevida (p = 0,003). **Conclusões:** Valores de DTC6 < 330 m e < 70% do valor previsto associaram-se à menor sobrevida em pacientes com FPI no Brasil.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais; Fibrose pulmonar, Tolerância ao exercício.

valor prognóstico. Esses modelos são mais eficazes em prever a sobrevida do que variáveis individuais. Com essa proposta, vários estudos surgiram nos últimos anos, alguns inclusive ressaltando a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) como valor prognóstico.⁽¹⁰⁻¹⁵⁾

O TC6 é, por definição, um teste de resistência, ou seja, um teste submáximo. Para a maioria dos pacientes com doença cardiopulmonar leve à moderada, a demanda metabólica é inferior à máxima obtida num teste incremental e os limites máximos não são habitualmente atingidos. Entretanto, para um grupo de pacientes mais graves, como em pacientes com doença pulmonar intersticial, o TC6 pode ser considerado um teste "quase máximo", já que o dispêndio metabólico/energético durante o teste se aproxima do máximo, limitado por sintomas desses pacientes.⁽¹⁶⁾

O TC6 permite uma avaliação da resposta global e integrada de todos os sistemas envolvidos na realização do exercício (pulmonar, cardiovascular, circulação sistêmica e periférica, sangue, unidade neuromuscular e metabolismo muscular).⁽¹⁷⁻²⁰⁾ É extremamente útil na prática clínica para avaliar pacientes com diversas condições clínicas

Endereço para correspondência:

Eliane Viana Mancuzo. Avenida Alfredo Balena, 190, Sala 246, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Tel.: 55 31 3409-9746. E-mail: elianevmancuzo4@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

cardiopulmonares avançadas e tem sido incluído nos desfechos de ensaios clínicos terapêuticos para o tratamento de FPI.^(19,21)

Três estudos avaliaram a DTC6 basal como variável independente associada com a mortalidade na FPI, sugerindo valores de corte de 181 m, 207 m e 212 m.^(15,22,23) Um estudo relacionou menor DTC6 basal com a presença de hipertensão pulmonar em doenças pulmonares intersticiais (DPIs) e, conseqüentemente, com pior prognóstico.⁽²⁴⁾ Em uma análise *post hoc* de um ensaio clínico,⁽²⁵⁾ a DTC6 basal e a queda da DTC6 na semana 24 foram significativamente associadas com a mortalidade em 1 ano, apesar da fraca correlação entre a DTC6 e outras medidas de função pulmonar. Uma análise subsequente do mesmo banco de dados mostrou que a DTC6 basal inferior a 250 m foi associada com uma mortalidade em 1 ano duas vezes maior (razão de risco de 2,12).⁽²⁶⁾

A FPI é uma doença que afeta pacientes mais idosos, os quais podem apresentar diversas morbidades associadas. A prevalência de doenças cardiovasculares em pacientes com FPI pode chegar a 26% e contribuir com 10% da taxa de mortalidade.⁽²⁷⁾

Em um artigo de revisão recente, os autores fazem relevantes considerações da relação da DTC6 com a mortalidade, realçando sua importância na avaliação tanto das comorbidades como também da qualidade de vida em pacientes com FPI.⁽²⁸⁾ No Brasil, indivíduos saudáveis maiores de 40 anos caminham distâncias maiores no TC6 quando comparados a indivíduos de outros países.⁽²⁹⁾

O objetivo do presente estudo foi determinar o ponto de corte da DTC6 relacionado a uma menor sobrevida em pacientes com FPI numa coorte de pacientes no Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo envolvendo pacientes de dois centros de referência para tratamento de DPI no Brasil, a saber, Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) e Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP), no período entre 4 de junho de 1993 e 30 de setembro de 2017. A data do diagnóstico foi usada como a data inicial para a análise de sobrevida.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da principal instituição envolvida (centro coordenador), sob o número CAAE 44843215.50000.5149.

O diagnóstico de FPI foi realizado com base em recomendações de uma diretriz internacional.⁽²⁾ Todos os casos foram revisados por dois pneumologistas e um radiologista, e as biópsias foram revisadas por um patologista especializado em biópsias pulmonares. Todos os profissionais têm longa experiência em DPI.

Foram excluídos pacientes com $SpO_2 < 89\%$ em repouso e em ar ambiente; pacientes com doenças do aparelho locomotor ou neuromusculares degenerativas ou com limitações funcionais que impossibilitaram a realização dos testes; pacientes com história de infarto agudo do miocárdio no último mês; e pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, angina instável, síncope e/ou arritmia cardíaca.

A data do diagnóstico, sexo, idade, duração dos sintomas, história de tabagismo e percepção de dispneia (pela escala modificada do *Medical Research Council*)⁽³⁰⁾ foram coletados dos prontuários e inseridos em um formulário específico de avaliação sistemática de pacientes com DPI para estudos.⁽²⁹⁾

O TC6 foi realizado em um corredor de 30 m, sendo utilizado um oxímetro portátil (Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN, EUA), seguindo recomendações internacionais.^(17,19,20) Todos os pacientes realizaram dois testes, com intervalo mínimo de 30 min entre cada, utilizando-se frases de encorajamento a cada minuto. Foram anotados os seguintes parâmetros no início e final dos testes: FC, FR, percepção de dispneia pelo score da escala de Borg (dados não mostrados), SpO_2 medida por oximetria de pulso e DTC6. A DTC6 foi expressa em valores absolutos e em percentual do previsto, calculados através da equação de referência proposta por Soares et al. para a população brasileira.⁽³¹⁾

Apesar de tratar-se de um estudo retrospectivo e multicêntrico, o mesmo tipo de equipamento foi utilizado nos dois centros: sistema Collins CPL (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA). Os critérios de aceitação e reprodutibilidade para os testes de função pulmonar seguiram as recomendações da *American Thoracic Society*.⁽³²⁾ Os valores encontrados foram descritos como valores absolutos e em porcentagem dos valores previstos para a população brasileira.⁽³³⁾ As variáveis analisadas foram CVF, VEF_1 e relação VEF_1/CVF . A medida da DLCO foi realizada pelo método da respiração única. Foram utilizados os valores previstos sugeridos por Crapo et al.⁽³⁴⁾

As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão ou mediana e valores mínimo e máximo, quando indicado; as variáveis categóricas foram descritas como proporções. Diversos pontos de corte, incluindo os sugeridos na literatura, foram avaliados pelo método de Kaplan-Meier e curvas ROC para verificar o ponto de corte com maior valor discriminatório, tanto para o valor absoluto quanto para a porcentagem do previsto para a DTC6. Nas curvas ROC, foram selecionados pontos de sensibilidade vs. 1 – especificidade em torno de 10% e não o ponto com a maior soma de sensibilidade e especificidade, desde que muitos falso-positivos resultam dessa última opção. Tais pontos de corte foram semelhantes aos observados testando-se vários pontos de corte pelas curvas de Kaplan-Meier, com determinação do maior valor para o teste *log-rank*.

As curvas de sobrevida foram construídas através do método de Kaplan-Meier. A análise de regressão

multivariada de Cox foi utilizada para medir a associação entre mortalidade e DTC6, levando-se em conta as variáveis idade, sexo, tabagismo e CVF em % do previsto. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$ para todos os testes. As análises foram realizadas usando-se o pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

No total, 70 pacientes foram incluídos no estudo. A média de idade foi de $71,9 \pm 6,5$ anos, com maior frequência de pacientes do sexo masculino (71,4%) e de tabagistas ou ex-tabagistas (71,4%). O diagnóstico foi realizado por dados clínicos, em 87,1% da amostra, e por biópsia pulmonar cirúrgica, em 22,9%. A média da DTC6 foi de 380 ± 115 m. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 37,6 meses. As características clínicas e funcionais estão sumarizadas nas Tabelas 1 e 2.

A mediana de sobrevida foi de 44 meses (IC95%: 37-51 meses). Após várias análises, os melhores pontos de corte para estimar a sobrevida em função da DTC6 foram de 330 m e 70% do previsto. Em relação às curvas ROC, ambas foram significativas. Os valores da área sob a curva para a DTC6 em valor absoluto e em % do previsto foram de, respectivamente, 0,70 ($p = 0,008$) e 0,65 ($p = 0,047$). A sensibilidade para o valor absoluto para o ponto de corte escolhido (330 m) foi de 39%, e o valor de 1 – especificidade (falso-positivo) foi de 13%, com razão de verossimilhança de 3,00. Para o ponto de corte de 70% do previsto, a sensibilidade foi de 38% e o de falso-positivo foi de 13%, com razão de verossimilhança de 2,92, ou seja, praticamente idênticos.

Dos 70 pacientes da amostra, 21 (30%) apresentaram DTC6 < 70% do previsto e 22 (31,4%) apresentaram DTC6 < 330 m. Naqueles com DTC6 < 330 m, a mediana de sobrevida foi de 24 meses (IC95%: 3-45 meses), enquanto naqueles com DTC6 ≥ 330 m essa

foi de 59 meses (IC95%: 38-80 meses; *log-rank*: 6,78; $p = 0,009$; Figura 1). Similarmente, a mediana de sobrevida foi de 24 meses (IC95%: 13-35 meses) para os pacientes com DTC6 < 70% do previsto e de 59 meses (IC95%: 38-80 meses) para aqueles com DTC6 $\geq 70\%$ do previsto (*log-rank*: 6,17; $p = 0,013$; Figura 2).

Através da regressão multivariada de Cox, considerando-se idade, sexo, tabagismo, SpO₂ ao final do TC6 e CVF%, a DTC6 permaneceu significativamente associada à sobrevida ($p = 0,003$).

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que uma DTC6 < 330 m ou < 70% do previsto foi associada com uma mediana de sobrevida de apenas 24 meses em pacientes com FPI no Brasil.

O TC6 tem sido utilizado como um instrumento válido, simples e confiável para a avaliação da capacidade de exercício em pacientes com doenças respiratórias crônicas, incluindo a FPI.^(15,22,23,35) Além disso, o TC6 é um melhor preditor da capacidade de exercício quando comparado a testes funcionais (espirometria) e de qualidade de vida.⁽¹⁸⁾

O TC6 é bem padronizado, fácil de ser reproduzido, tem baixo custo e é seguro.⁽¹⁸⁾ No entanto, pode ser influenciado pelo tamanho do corredor, hipoxemia inicial, força muscular reduzida e sedentarismo, assim como por doenças cardíacas e musculares associadas, devendo ser interpretado levando-se esses fatores em consideração.⁽¹⁸⁾ Para reduzir o efeito de aprendizado, dois testes foram realizados em nosso estudo, sendo o maior valor obtido selecionado e comparado ao previsto derivado por uma das equações de referência propostas para a população brasileira.^(17,18,31)

O TC6 tem uma vantagem sobre as medidas estáticas da função pulmonar porque fornece uma medida funcional da reserva cardiopulmonar geral do paciente,

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com fibrose pulmonar intersticial incluídos no estudo (N = 70).^a

Variáveis	Resultados
Centro de atendimento	
HSPE/SP	39 (57)
HC-UFGM	31 (43)
Idade, anos	$71,9 \pm 6,5$
Sexo masculino	50 (71,4)
Tabagismo	
Nunca fumou	20 (28,6)
Ex-tabagista ou tabagista	50(71,4)
Diagnóstico	
Clínico	61 (87,1)
Biópsia	9 (12,9)
Sobrevida, meses	44 [37-51]
Tempo de acompanhamento, meses	36,5 [5-129]

HSPE/SP: Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; HC-UFGM: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. ^aValores expressos em n (%), média \pm dp ou mediana [mínimo-máximo].

Tabela 2. Características funcionais dos pacientes com fibrose pulmonar intersticial incluídos no estudo (N = 70).^a

Variáveis	Resultados
Espirometria	
CVF, l	$2,54 \pm 0,84$
CVF, % do previsto	$76,61 \pm 18,23$
VEF ₁ , l	$2,11 \pm 0,57$
VEF ₁ , % do previsto	$75,74 \pm 21,35$
VEF ₁ /CVF, %	$83,09 \pm 7,83$
DLCO, l	$12,6 \pm 4,09$
DLCO, % do previsto	$52,7 \pm 13,9$
TC6	
DTC6, m	380 ± 115
DTC6, % do previsto	$79,2 \pm 24,0$
SpO ₂ no início do TC6	$93,81 \pm 2,47$
SpO ₂ no final do TC6	$85,29 \pm 6,53$

TC6: teste de caminhada de seis minutos; DTC6: distância percorrida no TC6. ^aValores expressos em média \pm dp.

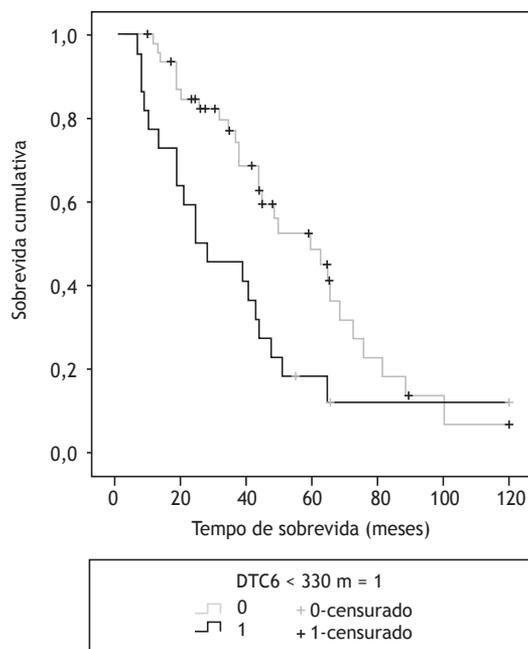


Figura 1. Sobrevida em pacientes com fibrose pulmonar intersticial de acordo com a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) < 330 m ou ≥ 330 m (teste de *log-rank*: 6,78; $p = 0,009$).

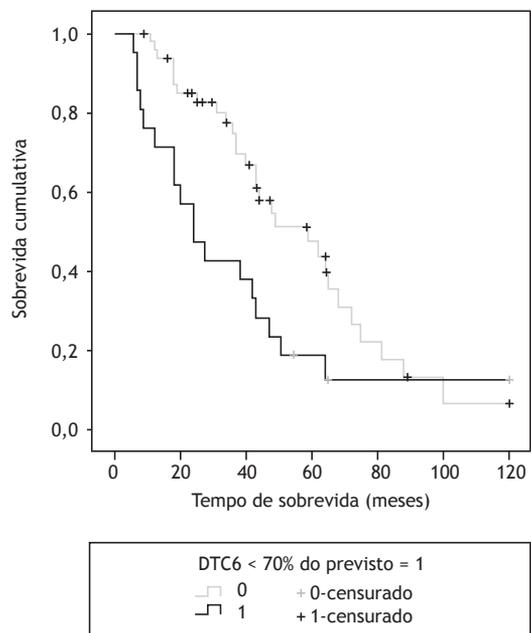


Figura 2. Sobrevida em pacientes com fibrose pulmonar intersticial de acordo com a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) < 70% do previsto m ou ≥ 70% do previsto (teste de *log-rank*: 6,17; $p = 0,013$).

podendo incorporar outros parâmetros prognósticos importantes para avaliação.

Andersen et al.⁽²⁴⁾ analisaram 212 pacientes com DPI e encontraram que uma DTC6 < 345 m se associou de maneira independente com a presença de hipertensão

pulmonar. Em nossos resultados, a DTC6 < 330 m ($p = 0,009$) ou < 70% do previsto ($p = 0,013$) foi associada com um risco três vezes maior de mortalidade e menor sobrevida; porém, a presença de hipertensão pulmonar não foi avaliada. Lettieri et al.⁽¹⁵⁾ em um estudo com 81 pacientes (48 sobreviventes e 33 não sobreviventes em lista de espera para transplante pulmonar), observaram que a DTC6 foi maior nos sobreviventes (407 m vs. 181 m; $p < 0,005$). Naquele estudo, 38% dos pacientes estavam em uso de oxigenoterapia e a mortalidade em 1 ano foi de 41%, comparada a 14% na presente amostra, o que pode ser explicado pela inclusão de pacientes mais graves, em lista de espera para transplante.⁽¹⁵⁾ Outro estudo, com 454 pacientes com FPI também em lista de espera para transplante pulmonar, demonstrou que pacientes com DTC6 < 207 m foi associada a quatro vezes o risco de mortalidade em seis meses quando comparados com aqueles com DTC6 ≥ 207 m, independentemente de sexo, idade e CVF basal.⁽²³⁾ Naquele estudo,⁽²³⁾ os pacientes eram mais jovens (55 ± 9 anos) e se apresentavam com doença mais grave (CVF% = $47 \pm 14\%$) quando comparados com os pacientes do presente estudo, que apresentaram uma média de idade mais elevada ($71,9 \pm 6,5$ anos), mas uma média de CVF% mais preservada ($76,61 \pm 18,23\%$).

Caminati et al.⁽²²⁾ mostraram que uma DTC6 < 212 m foi associada a um menor tempo de sobrevida (teste de *log-rank*; $p < 0,036$) em um grupo de 44 pacientes com FPI. A mediana da DTC6 foi de 375 m para os sobreviventes comparada à de 200 m para os não sobreviventes. A mediana de tempo de acompanhamento foi de 19,8 meses (3,2-46,4 meses).⁽²²⁾ Diferentemente dos nossos resultados, que demonstraram uma frequência de 71% de pacientes do sexo masculino, no estudo de Caminati et al.,⁽²²⁾ essa frequência foi de 52%, mas a CVF% foi comparável nos dois estudos (76% vs. 74%). Postula-se que o sexo masculino seja um fator associado à maior DTC6.⁽²⁹⁾

A Associação Latino-Americana do Tórax demonstrou que amostras latino-americanas (incluindo uma brasileira, na cidade de São Paulo) apresentaram maiores valores de DTC6 comparativamente ao observado em países do hemisfério norte (Espanha e EUA),⁽²⁹⁾ achado esse que pode estar relacionado com a tendência de pacientes com DPOC no Brasil caminharem mais que pacientes nos EUA com o mesmo grau de perda funcional. Portanto, ainda não há, com exceção de casos extremos, uma resposta definitiva para os valores de DTC6 que indubitavelmente caracterizem e graduem a incapacidade funcional de pacientes com pneumopatias crônicas. Dentro desse contexto, decidimos avaliar também a DTC6 em uma coorte de pacientes com FPI no Brasil para observar se essa poderia ser maior como em pacientes com DPOC⁽²⁹⁾; nossa hipótese foi confirmada. As variações geográficas encontradas não podem ser explicadas por fatores antropométricos. Especula-se que outros fatores, como velocidade da caminhada ou aspectos culturais relacionados ao estilo de vida, humor,

atitudes e motivação desses indivíduos, podem ter influenciado na DTC6. Entretanto, estudos explorando as variáveis fisiológicas e suas respostas ao exercício são necessários.⁽²⁹⁾

A FPI é uma doença progressiva e que apresenta prognóstico muito ruim. Uma aplicação prática dos resultados do nosso estudo seria o encaminhamento imediato para a avaliação específica de transplante pulmonar daqueles pacientes com DTC6 < 330 m ou < 70% do previsto. A mediana de sobrevida nos pacientes com DTC6 < 330 m foi de 24 meses no presente estudo. A média de tempo para transplante de pulmão para pacientes em lista de espera no estado de São Paulo é de 18 meses.⁽³⁵⁾

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. A primeira é em relação à amostra, relativamente pequena, mas não inferior à de outras séries descritas na literatura.^(16,22,36) No entanto,

nossa mediana de tempo de acompanhamento foi de 38 meses, o que muito fortalece o presente estudo quando comparado aos 13 meses em estudos com amostras maiores.^(26,35) Outra limitação está relacionada à exclusão de pacientes com SpO₂ de repouso < 89%, todos os usuários de oxigênio suplementar, o que por si só já define um pior prognóstico. Ainda, trata-se de um estudo retrospectivo; entretanto, as variáveis foram coletadas por equipes experientes e treinadas, através de um protocolo padronizado e estruturado que possibilitava rever criteriosamente o diagnóstico de FPI. Como o estudo foi realizado em apenas dois centros, foi possível também comparar e garantir que a metodologia utilizada na realização do TC6 nesses centros foi idêntica.

Em conclusão, valores de DTC6 < 330 m ou < 70% do previsto se associam significativamente com um menor tempo de sobrevida em pacientes com FPI no Brasil.

REFERÊNCIAS

- Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):e3-19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431-40. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0894CI>
- Brown AW, Fischer CP, Shlobin OA, Buhr RG, Ahmad S, Weir NA, et al. Outcomes after hospitalization in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Chest.* 2015;147(1):173-179. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2424>
- Nathan SD, Meyer KC. IPF clinical trial design and endpoints. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(5):463-71. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000091>
- Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest.* 2011;140(1):221-229. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2572>
- Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ, et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):103-8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.1.2007077>
- Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(9):1084-90. <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-219OC>
- Stephan S, de Castro Pereira CA, Coletta EM, Ferreira RG, Otta JS, Nery LE. Oxygen desaturation during a 4-minute step test: predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2007;24(1):70-6.
- Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(7):962-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.2111053>
- du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(4):459-66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1790OC>
- Ley B, Collard HR. Risk prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(1):6-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-1960ED>
- Soares MR, Pereira C, Ferreira R, Nei Aparecida Martins Coletta E, Silva Lima M, Muller Storrer K. A score for estimating survival in idiopathic pulmonary fibrosis with rest SpO₂>88. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015;32(2):121-8.
- Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J.* 2012;40(1):101-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00106011>
- Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2006;100(10):1734-41. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.02.004>
- Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(10):1150-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-578OC>
- Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care.* 2003;48(8):783-5.
- Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1447-78.
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-46. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):72-84. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30222-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30222-3)
- Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Miranda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(1):17-23. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.022>
- Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(6):659-64. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-520OC>
- Andersen CU, Mellekjær S, Hilberg O, Nielsen-Kudsk JE, Simonsen U, Bendstrup E. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respir Med.* 2012;106(6):875-82. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.02.015>
- du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U,

- Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1231-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201007-1179OC>
26. du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Leff JA, Noble PW, et al. 6-minute walk test distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1421-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00131813>
 27. King C, Nathan SD. Identification and treatment of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis and other fibrotic lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(5):466-73. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328363f460>
 28. Brown AW, Nathan SD. The Value and Application of the 6-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(1):3-10. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201703-244FR>
 29. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J.* 2011;37(1):150-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00194909>
 30. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23(6):932-46. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
 31. Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):576-83.
 32. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
 33. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
 34. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(2):185-9.
 35. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2015;109(7):914-22. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.04.008>
 36. Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med.* 2005;99(11):1431-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.03.007>