













Antifibróticos em pacientes com fibrose pulmonar idiopática candidatos a transplante de pulmão e submetidos a reabilitação pulmonar

Monica Pruss Pereira¹, Gisele Branchini¹, Fernanda Bordignon Nunes¹, Stephan Altmayer², Guilherme Moreira Hetzel³, Iveth Romero¹, Adalberto Sperb Rubin², Juliessa Florian⁴, Douglas Zaione Nascimento^{1,4}, Guilherme Watte^{1,2}

1. Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Serviço de Pneumologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Serviço de Transplante Pulmonar, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 5 julho 2022.

Aprovado: 16 novembro 2022.

Trabalho realizado na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar o impacto da reabilitação pulmonar (RP) em desfechos funcionais e na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) em lista de espera para transplante de pulmão e em tratamento com antifibróticos (AF). **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo com pacientes consecutivos com FPI em tratamento com pirfenidona ou nintedanibe (grupo AF) submetidos a RP entre janeiro de 2018 e março de 2020. O grupo AF e o grupo controle (pacientes com FPI que não estavam em tratamento com AF) participaram de um programa de RP com 36 sessões ao longo de 12 semanas. Após o término do programa, os participantes foram avaliados quanto à distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e à QVRS. A DTC6 e a QVRS pré e pós-RP foram comparadas intra e intergrupos. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os grupos AF e controle quanto às características basais, incluindo idade, limitação do fluxo aéreo, comorbidades e necessidade de oxigênio. O grupo AF apresentou um aumento significativo da DTC6 após 12 semanas de RP (tamanho do efeito: 0,77; $p < 0,05$); esse aumento também foi significativo na comparação intergrupos (tamanho do efeito: 0,55; $p < 0,05$). O grupo AF apresentou melhora significativa no componente físico da QVRS após 12 semanas (tamanho do efeito: 0,30; $p < 0,05$). **Conclusões:** Em pacientes com FPI submetidos a RP, a melhora na DTC6 e no componente físico da QVRS parece ser maior naqueles que estejam recebendo tratamento com AF do que naqueles que não o estejam.

Descritores: Fibrose pulmonar idiopática; Transplante de pulmão; Reabilitação.

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar progressiva e irreversível que atualmente é a segunda indicação mais comum de transplante de pulmão em todo o mundo.⁽¹⁾ O prognóstico da FPI é ruim, com média de expectativa de vida de 2-5 anos após o diagnóstico. O curso da FPI é irreversível, e a maioria dos pacientes apresenta episódios de exacerbação pulmonar aguda, sendo necessárias hospitalizações recorrentes para suporte respiratório e controle dos sintomas em muitos casos.⁽²⁾ Além disso, a hipóxia progressiva e o comprometimento da tolerância ao exercício levam à redução da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).⁽³⁾

Há atualmente dois antifibróticos (AF) que sabidamente retardam a progressão da FPI, reduzem o declínio da CVF e diminuem a mortalidade por qualquer causa: a pirfenidona e o nintedanibe.^(4,5) No entanto, esses AF não melhoram a dispneia, a tolerância ao exercício ou a QVRS.⁽⁶⁾ Por outro lado, sabe-se que a reabilitação pulmonar (RP) melhora significativamente esses desfechos funcionais (e

a QVRS) e, por isso, ainda é um componente central no manejo da FPI.⁽⁷⁻⁹⁾ Embora a maioria dos estudos tenha mostrado que os AF não têm impacto significativo nos desfechos funcionais, ainda não se investigou a fundo, particularmente no Brasil, se a resposta funcional à RP em pacientes tratados com AF é melhor que naqueles que não estejam recebendo esse tipo de tratamento.

O objetivo do presente estudo foi investigar o impacto da RP em desfechos funcionais e na QVRS em pacientes com FPI em lista de espera para transplante de pulmão e em tratamento com AF.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado em um centro de referência para transplante de pulmão em Porto Alegre (RS). Foram incluídos no estudo pacientes consecutivos que receberam diagnóstico de FPI e foram submetidos a RP entre janeiro de 2018 e março de 2020 enquanto estavam em lista de espera para transplante de pulmão. Foram considerados

Endereço para correspondência:

Guilherme Watte. Serviço de Pneumologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Avenida Independência, 75, CEP 90020-160, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3228-2789. E-mail: g.watte@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

casos aqueles que estivessem usando pirfenidona ou nintedanibe antes do início do programa de RP. Foram considerados controles aqueles que não estivessem em tratamento com AF antes do início do programa de RP. Uma equipe multidisciplinar composta por pneumologistas, radiologistas, patologistas e generalistas discutiu achados de imagem e achados histopatológicos para descartar causas secundárias de doença pulmonar fibrótica. Casos selecionados foram submetidos a biópsia pulmonar cirúrgica. O diagnóstico de FPI baseou-se nos achados da TCAR e da biópsia pulmonar cirúrgica em pacientes selecionados, em conformidade com as diretrizes de 2011 ou 2018 da *American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax*; as diretrizes de 2018 foram usadas para pacientes com diagnóstico mais recente.^(10,11) Durante o programa de RP, foram coletados dados demográficos, histopatológicos, clínicos e funcionais.

Os pacientes com hipoxemia em repouso clinicamente significativa ($SpO_2 \leq 88\%$ em repouso) receberam prescrição de oxigenoterapia de longa duração. Os dados foram analisados retrospectivamente a partir dos prontuários médicos dos pacientes, inclusive os dados pré e pós-RP (quando disponíveis). A definição adotada de conclusão do programa de RP foi ter participado de pelo menos 36 sessões⁽¹²⁾ e de todas as avaliações pós-RP, incluindo um teste de caminhada de seis minutos (TC6) e um questionário de QVRS.^(13,14) Este estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional (Protocolo n. 04453412.7.0000.5335) com dispensa de consentimento.

O programa de RP consistiu em consultas médicas com a equipe de RP a cada dois meses e incluiu avaliação psiquiátrica, orientação nutricional, assistência social e palestras educacionais mensais.⁽¹²⁾ O componente de treinamento físico do programa foi administrado por dois fisioterapeutas, com três sessões por semana, num total de 36 sessões. Durante o treinamento físico, os pacientes realizaram um aquecimento inicial e, em seguida, fortalecimento muscular e exercícios aeróbicos. O aquecimento consistiu em exercícios respiratórios (ciclo respiratório) e elevação dos braços. O fortalecimento muscular baseou-se em exercícios de braços e pernas realizados com carga inicial de 30% do teste de uma repetição máxima, com uma série de dez repetições por exercício. A carga foi aumentada em 0,5 kg a cada sete sessões, dependendo da tolerância ao exercício.⁽¹²⁾ Os exercícios aeróbicos foram realizados em esteira a 70% da velocidade atingida no TC6; a velocidade foi aumentada progressivamente a cada 6 min, num total de 30 min de exercício. A velocidade foi aumentada em 0,3 km/h a cada sete sessões. Os exercícios foram interrompidos nos casos de dispneia ou fadiga dos membros inferiores (pontuação > 4 na escala modificada de Borg) ou de $SpO_2 = 92\%$. Nos casos de $SpO_2 < 92\%$, a intensidade do exercício foi reduzida e o fluxo de oxigênio foi aumentado na tentativa de manter o esforço do exercício e incentivar os pacientes a tolerar a dispneia. No fim de cada

sessão, os pacientes realizaram alongamentos de todos os principais grupos musculares envolvidos. Durante a RP, todos os pacientes receberam oxigenoterapia contínua conforme a prescrição e foram constantemente monitorados por meio de oximetria de pulso para que a SpO_2 se mantivesse $\geq 92\%$. A escala modificada de Borg foi usada para avaliar a dispneia e o desconforto nos membros inferiores.

Os prontuários médicos dos pacientes foram analisados em busca de informações a respeito de tratamento com pirfenidona ou nintedanibe antes do programa de RP, e os pacientes que estivessem usando qualquer um desses medicamentos antes do início do programa de RP foram incluídos no grupo AF. A dose mínima de pirfenidona foi de 267 mg (2 comprimidos) três vezes por dia, e a de nintedanibe foi de 100 mg duas vezes por dia. Os pacientes cujo tratamento com AF havia sido interrompido 12 semanas antes do início do programa de RP foram incluídos no grupo controle.⁽¹⁵⁾

Os testes de função pulmonar foram realizados em conformidade com os procedimentos técnicos e critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.^(16,17) Todos os testes de função pulmonar foram realizados em nosso laboratório de função pulmonar, certificado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Além de administrar os testes de função pulmonar, os mesmos fisioterapeutas aplicaram o TC6, em conformidade com as recomendações da *American Thoracic Society*,⁽¹³⁾ e o *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)*,⁽¹⁴⁾ para avaliar a QVRS.

Nosso desfecho primário foi avaliar o impacto da RP em desfechos funcionais e na QVRS por meio do TC6 e do SF-36, respectivamente. A distância percorrida no TC6 (DTC6) e a QVRS pré e pós-RP foram comparadas intra e intergrupos, sendo que a DTC6 e a QVRS pós-RP foram comparadas entre os grupos AF e controle. Os dados foram apresentados em forma de frequências absolutas e relativas, média \pm desvio padrão (intervalo de confiança de 95%) ou mediana (intervalo interquartil). A distribuição normal dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As proporções foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado (no caso das variáveis categóricas) e do teste t de Student (no caso das variáveis contínuas). No caso das diferenças dentro de um mesmo grupo, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Cohen,⁽¹⁸⁾ dividindo-se a diferença entre os valores médios na linha de base e no acompanhamento pelo desvio padrão combinado de ambos os valores. No caso das diferenças entre grupos, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Carlson & Smith,⁽¹⁹⁾ usando-se o desvio padrão pré-teste combinado para ponderar as diferenças das médias pré-pós.⁽²⁰⁾ O tamanho do efeito foi classificado em pequeno (0,2), médio (0,5) e grande (0,8). Um valor de p bilateral = 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas por

meio do programa *Stata*, versão 15 (*StataCorp LP*, College Station, TX, EUA).

RESULTADOS

Foram incluídos no presente estudo 32 pacientes com FPI. Destes, 16 fizeram parte do grupo AF e 16, do grupo controle. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, tinha 60 anos de idade ou mais, apresentava histórico de tabagismo (26-30 anos de tabagismo) e recebia oxigenoterapia de longa duração (Tabela 1). Não houve diferenças entre os grupos AF e controle quanto ao VEF₁, à CVF ou à relação VEF₁/CVF (Tabela 1). Não houve diferença significativa entre os grupos AF e controle quanto à DTC6 no início do estudo.

As Tabelas 2 e 3 resumem os efeitos da RP na DTC6 e na QVRS nos grupos AF e controle. Embora não tenha mudado significativamente no grupo controle após 12 semanas, a DTC6 aumentou no grupo AF (tamanho do efeito: 0,77; $p < 0,05$). Houve uma diferença significativa na DTC6 pré e pós-RP entre os dois grupos (tamanho do efeito: 0,554; $p < 0,05$). Os outros parâmetros medidos durante o TC6 (frequência cardíaca, saturação de oxigênio, dispneia e desconforto nos membros inferiores) não foram significativamente diferentes após 12 semanas quando comparados intra ou intergrupos.

No que tange ao SF-36, quase todos os componentes físicos e mentais melhoraram entre os grupos e dentro do grupo AF antes e depois do programa de RP. No grupo AF, observou-se uma melhoria do componente físico após o programa de RP (tamanho do efeito: 0,30; $p < 0,05$); no grupo controle, porém, não se observou essa melhoria. No entanto, não foi significativa a diferença entre os grupos quanto ao componente físico.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da RP em desfechos funcionais e na QVRS em pacientes com FPI em lista de espera para transplante de pulmão e em tratamento com AF em comparação com aqueles que não estivessem recebendo tratamento com AF. Observamos que aqueles que estavam recebendo tratamento com AF apresentaram melhoria significativa da DTC6 após 36 sessões (12 semanas) de RP nas comparações intra e intergrupos, além de melhoria significativa da capacidade funcional, avaliado pelo SF-36, na comparação intragrupo.

Um programa de RP inclui treinamento para melhorar a força muscular, treinamento aeróbico para melhorar a resistência e ações voltadas para a educação dos pacientes, com uma equipe multidisciplinar composta por generalistas, fisioterapeutas, nutricionistas e psicólogos.^(7,21) Dentre os efeitos da RP estão o aumento da tolerância ao exercício, a diminuição da dispneia, o aumento da duração do exercício, o aumento da DTC6 e, conseqüentemente, a melhora da QVRS.^(9,12,22) A RP é segura, com baixo risco de eventos adversos em pacientes com FPI, e a duração recomendada é de 12 semanas em centros especializados.⁽²³⁾

A dispneia é um dos sintomas predominantes em pacientes com FPI e piora a QVRS quando é acompanhada de fraqueza muscular, contribuindo assim para um quadro de depressão.⁽²⁴⁾ Pacientes hipoxêmicos com doença avançada podem ter grande necessidade de oxigênio para realizar treinamento aeróbico, e a oxigenoterapia em repouso ou durante o exercício é essencial para melhorar a dispneia, que pode ser minimizada por meio de RP.^(25,26) Neste estudo, embora não tenha havido nenhuma mudança significativa nem na SaO₂ nem na dispneia avaliada pela

Tabela 1. Características basais dos participantes do estudo.^a

Variável	Grupo controle (n = 16)	Grupo AF (n = 16)	Valor de p
Sexo masculino	13 (81,3)	12 (75,0)	1,000
Idade, anos	60 ± 9	63 ± 5	0,373
IMC, kg/m ²	25,9 ± 1,42	27,8 ± 4,54	0,113
VEF ₁ , L	1,70 ± 0,46	1,68 ± 0,40	0,919
VEF ₁ , % do previsto	55 ± 13	55 ± 14	0,953
CVF, L	1,98 ± 0,64	1,93 ± 0,54	0,818
CVF, % do previsto	51 ± 14	49 ± 14	0,694
Relação VEF ₁ /CVF	0,87 ± 0,08	0,88 ± 0,08	0,785
DL _{CO} , % do previsto	39 ± 11	37 ± 5	0,591
PSAP, mmHg	45,5 ± 11,5	45,0 ± 14,9	0,919
DTC6, m	429 ± 104	358 ± 100	0,164
Hipertensão	7 (43,8)	4 (25,0)	0,458
Diabetes mellitus	2 (12,5)	2 (12,5)	1,000
Osteopenia	4 (25,0)	1 (6,3)	0,333
Doença isquêmica do coração	5 (31,3)	3 (18,8)	0,685
Ex-fumante	11 (68,8)	8 (50,0)	0,473
Tabagismo, anos	26 [18-31]	30 [5-37]	0,817
Oxigenoterapia de longa duração	12 (85,7)	13 (81,3)	1,000
Fluxo de oxigênio, L/min	5,00 ± 1,96	4,81 ± 1,42	0,765

^aDados apresentados em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. AF: antifibróticos; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

Tabela 2. Efeitos da reabilitação pulmonar em parâmetros medidos durante o teste de caminhada de seis minutos.^a

Desfecho	RP	Média ± dp		Comparação intragrupo dos valores pré e pós-RP	Comparação intergrupos dos valores pré e pós-RP
		Pré-RP	Pós-RP	Diferença média (IC95%); Tamanho do efeito *	Diferença média (IC95%); Tamanho do efeito *
Teste de caminhada de seis minutos					
DTC6, m	GC	429 ± 104	448 ± 107	18 (-17 a 55); 0,18	59 (11 a 105); 0,554**
	AF	358 ± 100	435 ± 99	77 (43 a 111); 0,77**	
FC pós-RP, bpm	GC	120 ± 26	132 ± 22	12 (1 a 24); 0,49	2 (-16 a 18); 0,087
	AF	115 ± 18	129 ± 21	14 (1 a 27); 0,71	
SpO ₂ pós-RP, %	GC	76 ± 6	76 ± 8	0 (-2,0 a 0,4); 0,00	-1,0 (-7,3 a 5,6); 0,110
	AF	81 ± 11	80 ± 7	-1,0 (-2,7 a 1,1); 0,10	
Dispneia pós-RP, pontuação na escala modificada de Borg	GC	5 ± 3	4 ± 2	-1,0 (-2,0 a 2,8); 0,32	0,0 (-2,0 a 2,5); 0,000
	AF	5 ± 3	4 ± 1	-1,0 (-2,7 a 1,0); 0,44	
Desconforto nos membros inferiores pós-RP, pontuação na escala modificada de Borg	GC	2 ± 2	2 ± 2	0,0 (0,0 a 0,0); 0,00	0,0 (0,0 a 0,0); 0,000
	AF	2 ± 2	2 ± 2	0,0 (0,0 a 0,0); 0,00	

^aDados apresentados em forma de média ± dp ou diferença média (IC95%). RP: reabilitação pulmonar; GC: grupo controle; e AF: grupo antifibróticos. *No caso das diferenças dentro de um mesmo grupo, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Cohen,⁽¹⁸⁾ dividindo-se a diferença entre os valores médios na linha de base e no acompanhamento pelo desvio padrão combinado de ambos os valores. No caso das diferenças entre grupos, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Carlson & Smith,⁽¹⁹⁾ usando-se o desvio padrão pré-teste combinado para ponderar as diferenças das médias pré-pós.⁽²⁰⁾ **p < 0,05.

Tabela 3. Efeitos da reabilitação pulmonar na qualidade de vida relacionada à saúde.^a

Desfecho	RP	Média ± dp		Comparação intragrupo dos valores pré e pós-RP	Comparação intergrupos dos valores pré e pós-RP
		Pré-RP	Pós-RP	Diferença média (IC95%); Tamanho do efeito *	Diferença média (IC95%); Tamanho do efeito *
SF-36					
Resumo do componente físico	GC	33 ± 14	36 ± 17	3 (-5 a 10); 0,19	3 (-6 a 12); 0,134
	AF	36 ± 15	41 ± 18	6 (0 a 12); 0,30**	
Resumo do componente mental	GC	54 ± 18	61 ± 19	7(-3 a 18); 0,37	-4 (-19 a 10); 0,154
	AF	56 ± 20	60 ± 27	3 (-8 a 15); 0,16	

^aDados apresentados em forma de média ± dp ou diferença média (IC95%). RP: reabilitação pulmonar; GC, grupo controle; AF: grupo antifibróticos; e SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*. *No caso das diferenças dentro de um mesmo grupo, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Cohen,⁽¹⁸⁾ dividindo-se a diferença entre os valores médios na linha de base e no acompanhamento pelo desvio padrão combinado de ambos os valores. No caso das diferenças entre grupos, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Carlson & Smith,⁽¹⁹⁾ usando-se o desvio padrão pré-teste combinado para ponderar as diferenças das médias pré-pós.⁽²⁰⁾ **p < 0,05.

escala modificada de Borg, os participantes do estudo relataram melhoria significativa do componente físico da QVRS avaliado pelo SF-36, que é um substituto para melhor desempenho físico ao término de 36 sessões de RP.

Apesar dos efeitos positivos dos AF na função pulmonar e na sobrevida, sabe-se que esses medicamentos não melhoram nem a QVRS nem a dispneia. Por isso, a RP tornou-se um importante adjuvante no manejo de pacientes com FPI, particularmente daqueles em lista de espera para transplante de pulmão. No entanto, faltam estudos que investiguem se AF podem ter um efeito adjuvante em parâmetros funcionais e, conseqüentemente, na QVRS quando usados em conjunto com RP, já que tanto AF como a RP retardam a

progressão da doença. Assim, nossos achados sugerem que o uso de AF pode aumentar os efeitos benéficos da RP em desfechos funcionais nesses pacientes. Uma explicação para isso é que pacientes que não estejam em tratamento com AF apresentam um declínio mais rápido da função pulmonar e, portanto, beneficiam-se menos da RP do que aqueles que estejam recebendo tratamento com AF.

Nosso estudo tem limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo realizado em um único centro, com uma amostra pequena. Isso limita a generalização de nossos resultados e pode ter influenciado algumas das diferenças entre os grupos. Em segundo lugar, trata-se de um estudo observacional retrospectivo, e não de um ensaio de intervenção controlado por placebo, com todas

as limitações inerentes a esse tipo de delineamento. Portanto, potenciais variáveis de confusão, inclusive o efeito placebo, podem ter contribuído para a melhoria aqui observada, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às características demográficas basais. Além disso, nossos dados refletem pragmaticamente a prática clínica do mundo real e devem ser interpretados como tal.

Neste estudo observacional retrospectivo realizado em um centro de referência para transplante de pulmão no Brasil, achados exploratórios sugerem que AF apresentam relação com melhoria da DTC6 após 36 sessões de RP. Além disso, o grupo de pacientes que estavam em tratamento com AF durante o programa

de RP relatou uma mudança positiva do componente físico da QVRS após 12 semanas de RP.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MPPP, GB, SA e GW: conceituação; metodologia; investigação; curadoria de dados; redação do manuscrito. JF, DZN, ASR, GMH, FBN e IR: investigação; curadoria de dados; redação do manuscrito; revisão e edição do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr., Hsieh E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1042-1055. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.001>
- Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):454-466. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000152>
- Janssen K, Rosielle D, Wang Q, Kim HJ. The impact of palliative care on quality of life, anxiety, and depression in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized controlled pilot study. *Respir Res*. 2020;21(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1266-9>
- Petnak T, Lertjittbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2021;160(5):1751-1763. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.049>
- Maher TM, Streck ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res*. 2019;20(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1161-4>
- Graney BA, Lee JS. Impact of novel antifibrotic therapy on patient outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: patient selection and perspectives. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:321-328. <https://doi.org/10.2147/PROM.S144425>
- Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD006322. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006322.pub4>
- Florian J, Watte G, Teixeira PJZ, Altmayer S, Schio SM, Sanchez LB, et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation. *Sci Rep*. 2019;9(1):9347. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45828-2>
- Hanada M, Kasawara KT, Mathur S, Rozenberg D, Kozu R, Hassan SA, et al. Aerobic and breathing exercises improve dyspnea, exercise capacity and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis patients: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2020;12(3):1041-1055. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.27>
- 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>
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- da Fontoura FF, Berton DC, Watte G, Florian J, Schio SM, Camargo JJP, et al. Pulmonary Rehabilitation in Patients With Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis Referred for Lung Transplantation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(2):131-134. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000315>
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- Campolina AG, Ciconelli RM. SF-36 and the development of new assessment tools for quality of life [Article in Portuguese]. *Acta Reumatol Port*. 2008;33(2):127-133.
- Leuschner G, Stocker F, Veit T, Kneidinger N, Winter H, Schramm R, et al. Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2017;S1053-2498(17)31886-7. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.002>
- Pereira CAC, Baddini-Martinez JA, Baldi BG, Jezler SFO, Rubin AS, Alves RLR, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180414. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180414>
- 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):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
- McGraw K, Wong S. A Common Language Effect Size Statistic. *Psychol Bull*. 1992;111:361-365. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.111.2.361>
- Carlson KD, Schmidt FL. Impact of experimental design on effect size: Findings from the research literature on training. *J Appl Psychol*. 1999;84(6):851-862. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.84.6.851>
- Morris SB. Estimating Effect Sizes From Pretest-Posttest-Control Group Designs. *Organ Res Methods*. 2008;11(2):364-386. <https://doi.org/10.1177/1094428106291059>
- Hoffman M, Chaves G, Ribeiro-Samora GA, Britto RR, Parreira VF. Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7(2):e013445. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013445>
- Yu X, Li X, Wang L, Liu R, Xie Y, Li S, et al. Pulmonary Rehabilitation for Exercise Tolerance and Quality of Life in IPF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8498603. <https://doi.org/10.1155/2019/8498603>
- Raghu G, Rochwerg 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 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192(5):644. Dosage error in article text]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-e19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
- Caminati A, Lonati C, Cassandro R, Elia D, Pelosi G, Torre O, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190044. <https://doi.org/10.1183/16000617.0044-2019>
- Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610-619. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208638>
- Wickerson L, Brooks D, Reid WD, Singer LG, Granton J, Mathur S. Exertional Oxygen Requirements During Exercise Training in Advanced Interstitial Lung Disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(6):419-424. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000338>