

Efeito da reabilitação pulmonar na tolerância ao exercício de pacientes com doença pulmonar avançada em lista de espera para transplante de pulmão

Effect of pulmonary rehabilitation on exercising tolerance in patients with advanced lung disease in waiting list for lung transplant

Daisy Salomão Eduardo¹, Natalia Teixeira Gonçalves², Luciana Cristian Coelho Garcia², Thamires da Silva Rosa², Ricardo de Amorim Córrea³, Eliane Viana Mancuzo⁴

DOI: 10.5935/2238-3182.20150009

RESUMO

Introdução: pacientes com doença pulmonar avançada (DPA) apresentam redução da tolerância a esforços, dispnéia e fadiga. A reabilitação pulmonar (RP) visa a melhorar a tolerância ao exercício, controlar sintomas, minimizar complicações da doença pulmonar e melhorar a qualidade de vida. **Objetivo:** avaliar o efeito da RP na capacidade de exercício, segundo a distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos (TC6M), de pacientes com DPA em lista de espera para o transplante pulmonar. **Metodologia:** pacientes em lista de espera para transplante pulmonar, encaminhados à RP no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais foram submetidos, no início e no final da RP, ao TC6M e o grau de dispnéia foi avaliado segundo a escala de Borg. Os dados foram apresentados como média e desvio-padrão dos valores absolutos e comparados usando o teste t de Student. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$. **Resultados:** entre janeiro de 2011 e dezembro 2012, 17 pacientes completaram a RP. A média de idade foi de 42 ± 12 anos, 65% do sexo feminino, saturação periférica de oxigênio na admissão de $83 \pm 17\%$ e 35% em uso de oxigênio 24h/dia. Sete pacientes (41%) apresentavam DPOC, seis (35%) fibrose pulmonar e quatro (24%) outras DPA. Houve melhora significativa na distância percorrida no TC6M ao final da RP (314 ± 131 m versus 427 ± 111 m; $p = 0,0016$), com aumento médio de 118 m. **Conclusão:** a RP teve impacto positivo na capacidade de exercício dos pacientes em lista de espera para transplante de pulmão.

Palavras-chave: Pneumopatias/reabilitação; Transplante de Pulmão; Terapia Respiratória; Exercícios Respiratórios; Teste de Esforço.

ABSTRACT

Introduction: patients with advanced lung disease (DPA) exhibit reduced tolerance to an effort, dyspnea, and fatigue. Pulmonary rehabilitation (RP) aims to improve exercising tolerance, controlling symptoms, minimize complications in the pulmonary disease, and improve the quality of life. **Objective:** to evaluate the effect of RP on exercise capacity, according to the distance traveled in the six-minute walk test (TC6M), in patients with DPA on the waiting list for lung transplantation. **Methodology:** patients on the waiting list for lung transplantation, referred to RP in the General Hospital of the Federal University of Minas Gerais were submitted to the TC6M, at the beginning and end of RP, and the degree of dyspnea was assessed using the Borg scale. The data were presented as mean and standard deviation of absolute values and compared using the Student's t-test. The p-values < 0.05 were considered statistically significant. **Results:** between January of 2011 and December of 2012, 17 patients completed the RP. The average age was 42 ± 12 years, 65% were females, the peripheral oxygen saturation on admission was $83 \pm 17\%$, and

Recebido em: 24/09/2013
Aprovado em: 24/10/2013

Instituição:
Setor de Reabilitação Pulmonar do
Hospital das Clínicas da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Eliane Viana Mancuzo
E-mail: elianevmancuzo@ig.com.br

35% used oxygen 24 hours/day. Seven patients (41%) presented DPOC, six (35%) had pulmonary fibrosis, and four (24%) other DPA. There was a significant improvement in the distance walked in the TC6M at the end of RP (314 ± 131 m versus 427 ± 111 m; $p = 0.0016$), with an average increase of 118 m. Conclusion: the RP had a positive impact on the exercise capacity of patients on the waiting list for lung transplantation.

Key words: Lung Diseases/rehabilitation; Lung Transplantation; Respiratory Therapy; Breathing Exercises; Exercise Test.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar avançada (DPA) é definida como qualquer doença pulmonar grave, não neoplásica, geralmente progressiva e irreversível que, devido às alterações funcionais, estruturais pulmonares e sistêmicas, limita permanentemente as atividades cotidianas do indivíduo.¹ Pacientes com DPA podem apresentar dispneia, hipoxemia e/ou hipercapnia, desnutrição e/ou caquexia, ansiedade e/ou depressão e intolerância aos esforços.^{1,2} As doenças pulmonares que mais resultam em DPA são a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que é a mais frequente, asma brônquica, bronquiectasias, fibroses pulmonares e doenças de circulação pulmonar.¹

Sabe-se que pacientes com DPA apresentam diminuição da tolerância ao exercício físico associada à dispneia e à fadiga. Nas fases mais avançadas, muitos deles aguardam na lista de espera de transplante pulmonar, enquanto sua doença continua em progressão.^{1,3}

Inúmeras estratégias visando à melhora dos sintomas e da qualidade de vida desses pacientes têm sido estudadas nas últimas décadas, sendo elas farmacológicas ou não.¹ A reabilitação pulmonar (RP), terapia não farmacológica, é definida como um programa de intervenção multidisciplinar que envolve abordagens terapêuticas, suporte emocional, educação e recondicionamento físico,^{1,3-5} com o objetivo de melhorar e controlar os sintomas, diminuir as complicações da doença pulmonar de base e auxiliar o paciente a viver de forma mais ativa e com menos restrições. Estudos anteriores consideram que a RP pré-transplante é fundamental para minimizar a perda funcional pulmonar enquanto os pacientes permanecem aguardando o transplante.²⁻⁵

Considerando o alto grau de limitação desses indivíduos, o presente estudo visa a analisar o efeito da RP na tolerância ao esforço físico de pacientes com DPA em lista de espera para transplante de pulmão.

MÉTODOS

Trata-se de uma análise retrospectiva de pacientes com doença pulmonar avançada em lista de espera para transplante de pulmão, submetidos à RP pré-transplante no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos, com DPA, que realizaram a RP pré-transplante de pulmão no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012 no Setor de Reabilitação Pulmonar do HC-UFMG. Foram excluídos aqueles pacientes que não consentiram em participar do estudo e os que não tinham concluído o programa de RP.

No início do programa de RP, a partir dos prontuários médicos e da avaliação fisioterápica, foram coletadas as informações clínicas relacionadas a idade, sexo, diagnóstico, comorbidades, saturação periférica de oxigênio, uso de oxigênio suplementar, função pulmonar (capacidade vital forçada - CVF -, volume expiratório forçado do primeiro segundo - VEF₁, VEF₁/CVF, capacidade pulmonar total - CPT -, difusão de monóxido de carbono), distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6M), dessaturação ao final do TC6M, frequência cardíaca, índice de dispneia de Borg⁶ e índice de dispneia mMRC modificado (modified *Medical Research Council*).⁷

Os exames foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do HC-UFMG em equipamentos da marca Collins, modelos GS II e CPL, e espirômetro Koko. A orientação seguida na execução e interpretação dos testes foi a recomendada pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da SBPT de 2002.⁸ No caso do TC6M, foram seguidas as normas de procedimento da Sociedade Torácica Americana (ATS)⁹ com adição de medida da saturação do O₂ (StO₂) antes e durante o teste.

Os valores de referência espirométricos utilizados foram os de Pereira *et al.*¹⁰, publicados para a população brasileira; Knudson *et al.*¹¹, para a espirometria em pacientes com idade inferior a 25 anos (62); Bates,¹² para a medida de volumes pulmonares absolutos; Crapo *et al.*, para o teste de difusão de monóxido de carbono¹³; e os de Enright *et al.*⁹, para o TC6M. Os resultados encontrados nas provas funcionais foram comparados com valores normais para indivíduos de mesma estatura, idade e sexo.

Os pacientes com atrofia musculatura periférica significativa e com incapacidade de realizar o treino de *endurance* foi realizado um treinamento pré-RP que

consistia em exercícios para ganho de força muscular específico (envolvendo os músculos bíceps, tríceps, iliopsoas e quadríceps).¹⁴ O treinamento incluía sessões de duas a quatro séries de 12 repetições com intensidade entre 50 e 85% de uma rotação máxima, três vezes por semana, pelo período de quatro semanas.¹⁴

A seguir iniciava-se o programa de RP propriamente dito. As sessões aconteciam três vezes por semana, com duração de 90 minutos, totalizando 36 encontros. Foram realizadas as seguintes atividades: alongamentos musculares associados a exercícios respiratórios e fortalecimento muscular de membros superiores com 50% da carga máxima obtida no teste incremental.¹⁵ O aumento da carga (0,5 kg) foi feito de acordo com a tolerância do paciente (entre oito e 12 sessões, em média). A modalidade de exercícios em diagonal foi a escolhida: com o braço em extensão ao longo do corpo, faz-se um movimento a partir do trocânter maior do fêmur homolateral em direção ao ombro contralateral e, com o braço em adução, faz-se um movimento a partir da crista ilíaca contralateral, realizando uma abdução com o braço estendido.^{16,17}

Prosseguindo ao treinamento físico já iniciado no período de pré-reabilitação, realizava-se o fortalecimento de membros inferiores, com incremento da carga de acordo com a tolerância do paciente (aumento de 0,5 kg a cada três a seis sessões). Para o treino aeróbico utilizou-se a modalidade esteira (Esteira Ergométrica Inbraspport, Porto Alegre, Brasil), com intensidade de 80% da frequência cardíaca obtida ao final do TC6M. A velocidade foi aumentada 0,5 km/h a cada quatro sessões, respeitando-se a tolerância de cada paciente.

A queixa de dispneia e/ou fadiga muscular foram fatores limitantes para prosseguimento dos exercícios. Ao final de cada sessão, o paciente permanecia assentado por cinco minutos em relaxamento, realizando exercícios respiratórios.

Todos os pacientes fizeram uso de oxigenoterapia contínua durante o programa de reabilitação, conforme a prescrição médica, e foram constantemente monitorados por meio de oximetria de pulso. Foi utilizado fluxo de oxigênio necessário para manter $StO_2 \geq 92\%$.

Os pacientes foram avaliados pelo mesmo fisioterapeuta antes e após as 36 sessões. Ao final do programa de RP, os pacientes repetiram o TC6M e avaliação da dispneia pela escala de Borg modificada.

As variáveis foram digitadas em um banco de dados desenvolvido no programa Excel e analisadas por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 14.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA).

A avaliação da distribuição das variáveis simétricas foi realizada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa. A comparação dos desfechos do estudo antes e após as sessões de reabilitação foi realizada por meio do teste t de Student para amostras pareadas. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais por meio do parecer ETIC nº 274.673 de 17/05/2013.

RESULTADOS

Entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012, 67 pacientes com DPA foram encaminhados para a RP. A constituição final da amostra é apresentada na Figura 1.

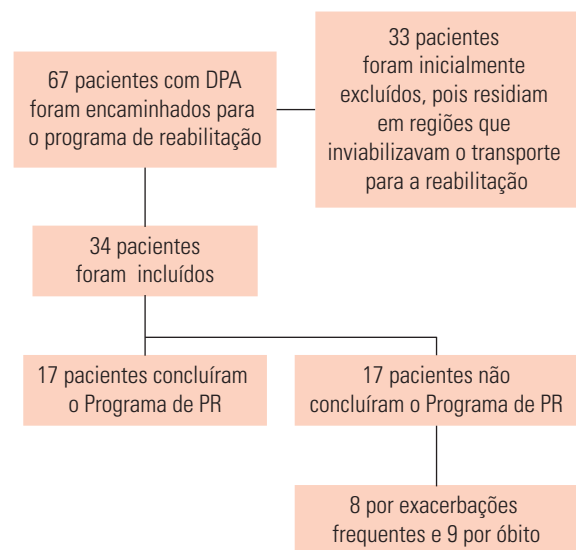


Figura 1 - Fluxograma da amostra incluída no estudo.

As características clínicas, demográficas e funcionais são apresentadas na Tabela 1. Os dados funcionais basais e os índices de dispneia revelam a grave limitação desses pacientes.

Os resultados das variáveis do TC6M antes e após a realização do programa de RP estão apresentados na Tabela 2. Após o término do programa, os pacientes obtiveram aumento médio de 118 m da distância total percorrida (DTC6M) e a percepção de dispneia diminuiu significativamente (Borg final antes da PR: 6,5; após 5,3; $p = 0,02$).

Tabela 1 - Características clínicas, demográficas e funcionais dos pacientes com DPA submetidos à reabilitação pulmonar

Variáveis	Participantes (n=17)
Demográficas	
Sexo, feminino, n (%)	11(65)
Idade, anos, m ± DP	42 ± 12
Antropométricos	
IMC Kg/m ² m, m ± DP	24,2 ± 5,5
Diagnóstico	
Fibrose pulmonar idiopática n (%)	6 (35)
Enfisema pulmonar n(%)	7(41)
Outras n(%)	4(17)
Função pulmonar	
CVF,L, m ± DP	1,67 ± 0,5
CVF,% previsto, m ± DP	48 ± 13
VEF1,L, m ± DP	0,88 ± 0,50
VEF1,% previsto, m ± DP	29 ± 14
CPT,L, m ± DP	4,58 ± 2,21
CPT,% do previsto, m ± DP	98 ± 34
DLCO m, m ± DP	34 ± 10
TC6MM	
DTC6M, m ± DP	301 ± 121
STO ₂ %, m ± DP (COM O ₂ ?)	92 ± 2,7
Escala modificada de Borg	3,9 ± 2
Índice de dispneia MRC, m ± DP	3 ± 1

m:média; dp: desvio padrão; n: número de pacientes; IMC: índice de massa corpórea; Outras: bronquiectasia e fibrose cística; CVF: capacidade vital forçada; L: litros; CPT: capacidade pulmonar total; DLCO: difusão de monóxido de carbono; TC6MM: teste de caminhada de seis minutos; DT6M: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; STO₂ %: saturação periférica de oxigênio; MRC: *Medical Research Council*

Tabela 2 - Variáveis do teste de caminhada de seis minutos antes e após o Programa de Reabilitação

	Programa de Reabilitação Pulmonar		
	Antes	Após	p
DTC6M m ± DP	301,2 (±121,1)	427,1 (±111,4)	0,001
STO ₂ inicial m ± DP	93,6 (±2,6)	95,1 (±1,7)	0,07
STO ₂ final m ± DP	81,0 (±11,6)	83,6 (8,1)	0,30
FC inicial m ± DP	94,6 (±15,9)	90,8 (±14,1)	0,44
FC final m ± DP	132,5 (±22,7)	135,5 (±22,1)	0,50
Borg inicial m ± DP	3,9 (±2,7)	2 (±2,1)	0,04
Borg final m ± DP	6,5 (±1,9)	5,3 (±2,3)	0,02

DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; m: média; DP: desvio-padrão; STO₂: saturação periférica de oxigênio; FC: frequência cardíaca. Fonte: dados da pesquisa.

A StO₂ final após o programa manteve-se semelhante, não havendo diferença estatisticamente significativa (81% versus 83%). Os pacientes caminharam distância

maior e não exibiram dessaturação mais significativa com o aumento do esforço, referindo reduzido grau de dispneia após esse programa. As frequências cardíacas inicial e final não diferiram quando comparadas antes e após a RP (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O principal resultado deste estudo mostrou significativa melhora na distância percorrida no TC6M dos pacientes com DPA em lista de espera para transplante de pulmão. Por se tratar de uma população muito debilitada, observaram-se parâmetros funcionais acentuadamente comprometidos. Ao analisar os resultados do TC6M após o programa de RP a categoria de pacientes não foi separada em portadores de distúrbio obstrutivos e restritivos, visto que esses pacientes, segundo os critérios de definição, se enquadram no diagnóstico de DPA.

Os pacientes com DPA possuem alterações na ventilação pulmonar, nas trocas gasosas e na mecânica muscular periférica, que são fatores que contribuem para a limitação da reserva ventilatória.¹ Tal quadro, associado ao aumento da demanda que ocorre no exercício, gera desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio.¹ Esse desajuste é sentido como dispneia e fadiga. A RP, ao treinar a musculatura dos membros inferiores e superiores, melhora a tolerância ao exercício, reduz a demanda ventilatória e o consumo de oxigênio para uma mesma intensidade de trabalho, diminuindo assim a dispneia e aumentando a tolerância ao esforço. Concomitantemente aos exercícios, deve-se salientar a importância dos métodos de conservação de energia, apoio psicológico, farmacêutico, nutricional e médico que, junto com o trabalho fisioterápico, contribuem para o sucesso do programa.⁵

Os benefícios da RP em pacientes com DPOC, fibrose pulmonar e hipertensão arterial pulmonar têm sido bem documentados¹⁸⁻²⁴. Nos portadores de DPOC a RP melhora a tolerância ao exercício, reduz a dispneia, melhora a qualidade de vida e reduz a utilização dos recursos de saúde.⁵

Na última década, o papel da RP na fibrose pulmonar tem sido descrita com mais evidência. Em 2008, Holland *et al.*¹⁹, em estudo sobre os benefícios a curto prazo do treino de exercícios na doença pulmonar intersticial, verificaram melhora na capacidade de exercício, observada pelo aumento de 35 metros no TC6M, redução da dispneia e melhora da qualidade de vida. Em 2010, Salhi *et al.*²² concluíram que pacientes com

doença pulmonar restritiva com baixa tolerância ao exercício, fraqueza muscular e baixa qualidade de vida são bons candidatos à RP. Após 24 semanas de RP, houve alteração no TC6M de 390 ± 140 m para 463 ± 146 m.

Frankel *et al.*²³, em 2012, demonstraram que a RP melhora o TC6M em pacientes com fibrose pulmonar avançada, quando realizada em alta frequência e intensidade. Os pacientes aumentaram em 89 metros a distância percorrida no TC6M ($p < 0,0001$) após a RP. Em nosso estudo, apesar de não terem sido separadas as doenças, sendo 35% da amostra composta de pacientes portadores de doença restritiva, observou-se significativo aumento da tolerância ao exercício, traduzida no aumento da distância caminhada no TC6M após a RP, sem piora da dispneia.²³ Apesar do grupo ser constituído de pacientes com função pulmonar acentuadamente prejudicada, apurou-se que mesmo antes da RP os pacientes percorreram uma distância no TC6M maior que 300 m, conferindo razoável capacidade de exercício, apesar da dessaturação importante ao exercício e da dispneia.

Estudo recentemente publicado no Brasil por um importante grupo transplantador de pulmão de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, utilizando metodologia semelhante à da presente pesquisa na avaliação de pacientes com doença pulmonar avançada, também em lista de espera para transplante, evidenciou significativo aumento na distância caminhada no TC6M após a RP (367 ± 136 vs. 439 ± 114 m; aumento médio de 72 m)³.

Entre as limitações desta investigação está o tamanho da amostra que foi prejudicada pelas perdas. Além disso, é necessário considerar que a heterogeneidade e o reduzido número de pacientes em cada subgrupo não permitiram análise mais detalhada das alterações do TC6M separadamente.

Em que pesem essas restrições, os resultados aqui encontrados revelam que a RP melhora a tolerância ao esforço e reduz a dispneia dos pacientes com DPA em lista de espera para transplante de pulmão. Deve-se, ainda, considerar que esses pacientes podem permanecer longos períodos em lista de espera e a RP pode conferir a manutenção do estado de saúde, da capacidade de exercício e da qualidade de vida enquanto não são transplantados.

REFERÊNCIAS

1. Augusto VM. Manual de assistência domiciliar em doença pulmonar avançada. São Paulo: AC Farmacêutica; 2012. 302p.

2. Zanchet RC, Viegas CAA, Lima TA. Eficácia da reabilitação pulmonar na capacidade de exercício, força da musculatura inspiratória e qualidade de vida de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol.* 2005; 31(2):118-4.

3. Florian J, Rubin A, Mattiello R, Fontoura FF, Camargo JJP, Teixeira PJZ. Impacto da reabilitação pulmonar na qualidade de vida e na capacidade funcional de pacientes em lista de espera para transplante pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2013; 39(3):349-6.

4. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(12):1390-3.

5. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2007; 131(5 Suppl):S4-S42.

6. Mador MJ, Rodis A, Magalang UJ. Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Chest.* 1995; 107(6):1590-7.

7. Ferrer M, Alonso J, Moreira J. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 1997; 127:1072-9.

8. Pereira CAC, Neder JA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol.* 2002; 28(Supl. 3):1-238.

9. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Nov; 158(5 Pt 1):1384-7.

10. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol.* 2007 jul-ago; 33(4):397-406.

11. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983 Jun; 127(6):725-34.

12. Bates DV, Macklem PT, Christie RV. Predicted normal values for pulmonary function. In: Bates DV, Macklem PT, Christie RV. *Respiratory function in disease.* 2nd ed. Philadelphia: W B Saunders; 1971. p. 93-4.

13. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1981 Feb; 123(2):185-9.

14. Clark C, Cochrane L, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J.* 1996; 9:2590-6.

15. Langer D, Hendriks EJM, Burtin C, Probst V, Paterson WJ. A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil.* 2009; 23(5):445-62.

16. Barnard KL, Adams KJ, Swank AM, Mann E, Denny DM. Injuries and muscles soreness during the one repetition maximum assessment in a cardiac rehabilitation population. *J Cardiopulm Rehabil.* 1999; 19(1):52-8.

17. American College of Sports Medicine. General Principles of Exercise Prescription. In: ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia: Lippincott W and Wilkins; 2000. p. 137-64.

18. Evans RA, Singh SJ, Collier R, Williams JE, Morgan MD. Pulmonary rehabilitation is successful for COPD irrespective of MRC dyspnoea grade. *Respir Med.* 2009; 103(7):1070-5.
 19. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax.* 2008; 63:549-54.
 20. Wehrmeister FC, Knorst M, Jardim JR, Macedo SEC, Noal RB, Mesa-Martínez J, González DA, et al. Programas de reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC. *J Bras Pneumol.* 2011; 37(4): 544-55.
 21. Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, Van't Hull AJ, Abbink J, Koppers RJH, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 34: 660-75.
 22. Salhi B, Troosters T, Behaegel M, Joos G, Derom E. Effects of Pulmonary Rehabilitation in patients with Restrictive Lung Diseases. *Chest.* 2010; 137(2):273-9.
 23. Frankel C, Tiffin N, Davies J, MacIntyre N. Intense Pulmonary Rehabilitation Improves 6 minute walk Test distance in patients with End-stage Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:A2391.
 24. Goldstein RS, Hill K, Brooks D, Domage TE. Pulmonary rehabilitation-a review of the recent literature. *Chest.* 2012; 142(3):738-49.
-