



Efeitos de um programa de reabilitação de alta intensidade no comando VE/VCO₂ durante exercício em um grupo de pacientes submetidos à ressecção para câncer de pulmão de células não pequenas

Fabio Perrotta^{1,a}, Antonio Cennamo^{2,b}, Francesco Saverio Cerqua^{2,c},
Francesco Stefanelli^{3,d}, Andrea Bianco^{2,e}, Salvatore Musella^{3,f}, Marco Rispoli^{4,g},
Rosario Salvi^{5,h}, Ilmardo Meoli^{3,i}

1. Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute V. Tiberio, Università degli Studi del Molise, Campobasso, Italia.
 2. Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Ospedale Monaldi, Università della Campania Luigi Vanvitelli Napoli, Italia.
 3. Divisione di Pneumologia, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.
 4. Dipartimento di Anestesia and Unità di Terapia Intensiva. A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.
 5. Dipartimento di Chirurgia Toracica. A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-7223-7037>
b. <http://orcid.org/0000-0003-3017-0185>
c. <http://orcid.org/0000-0001-5522-5889>
d. <http://orcid.org/0000-0002-1112-1882>
e. <http://orcid.org/0000-0002-4692-5901>
f. <http://orcid.org/0000-0001-6696-2729>
g. <http://orcid.org/0000-0002-6553-4332>
h. <http://orcid.org/0000-0002-2087-7198>
i. <http://orcid.org/0000-0002-6640-7327>

Recebido: 25 abril 2018.

Aprovado: 30 janeiro 2019.

Trabalho realizado na A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, Itália.

INTRODUÇÃO

A estratificação de risco sempre foi considerada crucial em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) submetidos à ressecção pulmonar. O declínio na função respiratória após a cirurgia continua a ser uma desvantagem notável, apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e nos cuidados perioperatórios. As diretrizes atuais da *European Respiratory Society* (ERS) e da *European Society of Thoracic Surgery* (ESTS)⁽¹⁾ sugerem veementemente a avaliação do desempenho físico dos pacientes por meio de um algoritmo baseado em funções. O pico de VO₂ mostrou ser o melhor preditor independente da taxa de complicações cirúrgicas⁽²⁻⁷⁾ e, por esse motivo, o Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) é recomendado no pré-operatório de Volume Expiratório Forçado em um segundo (VEF₁) e/ou a capacidade pulmonar de difusão do CO (DLCO) é <80% do valor

RESUMO

Objetivos: A avaliação funcional pré-operatória é fundamental para otimizar a seleção dos pacientes para cirurgia torácica para tratamento do CPCNP. Uma alta inclinação VE/VCO₂ se mostrou um preditor de complicações cirúrgicas e de aumento da mortalidade. Programas de reabilitação pulmonar (PRP) demonstraram aumentar os parâmetros funcionais e os desfechos de curto prazo em pacientes com DPOC submetidos à ressecção pulmonar. O impacto dos PRP na inclinação VE/VCO₂ não foi totalmente investigado. **Métodos:** Avaliamos retrospectivamente 25 pacientes com DPOC consecutivos submetidos aos efeitos de um programa de reabilitação pulmonar de alta intensidade (PRP) na inclinação VE/VCO₂. **Resultados:** Não foram observadas variações significativas nos principais parâmetros espirométricos após o programa de reabilitação de três semanas (pré-reabilitação VEF1 versus pós-reabilitação VEF1 %prev: 61,5 ± 22,0% para 62,0 ± 21,1%, ns; pré-reabilitação DLCO para pós-reabilitação DLCO %prev: 67,2 ± 18,1% para 67,5 ± 13,2%, ns). Por outro lado, o pico de VO₂ e a inclinação VE/VCO₂ melhoraram significativamente após PRP (pico de VO₂ pré-reabilitação para pico de VO₂ pós-reabilitação: 14,7 ± 2,5 para 18,2 ± 2,7 mL/kg/min, p < 0,0000001; inclinação pré-reabilitação VE/VCO₂ para pós-reabilitação inclinação VE/VCO₂: 32,0 ± 2,8 para 30,1 ± 4,0, p < 0,01). **Conclusão:** Documentamos o benefício no desempenho físico de um treinamento de três semanas em um grupo de pacientes com DPOC com um comprometimento funcional notável em parâmetros de esforço. Dados adicionais e mais abrangentes são necessários para esclarecer os mecanismos fisiológicos.

Palavras-chave: Câncer de Pulmão, DPOC, Avaliação de Risco Pré-operatório, Reabilitação, Inclinação VE/VCO₂.

previsto⁽¹⁾. Portanto, a avaliação pré-operatória da função respiratória é um dos fatores mais importantes para determinar a operabilidade, especialmente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)^(1-3,8). Embora o pico de VO₂ seja certamente a variável mais amplamente utilizada, o TECP fornece vários outros indicadores diretos ou indiretos que mudam de acordo com as cargas de trabalho incrementais. Dados consistentes estão surgindo sobre a relação entre a ventilação por minuto e a produção de dióxido de carbono (VE/VCO₂), também chamada de inclinação da eficiência ventilatória. Pacientes com doença pulmonar têm maior necessidade de ventilação para um dado nível de exercício⁽⁹⁾. Em dois estudos independentes, envolvendo pacientes submetidos a ressecções pulmonares, uma maior inclinação VE/VCO₂ mostrou-se preditor de complicações cirúrgicas e de aumento da mortalidade^(3,8). Alguns estudos relataram o impacto dos programas de reabilitação pulmonar

Endereço para correspondência:

Fabio Perrotta. Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute V. Tiberio, Università degli Studi del Molise, Via Francesco De Sanctis, 1, 86100, Campobasso, Itália.
Tel.: 39 81 70642541. Fax: 39 81 7062365. E-mail: fabio.perrotta@unimol.it
Apoio financeiro: Nenhum.

pré-operatória (PRP) nos parâmetros de esforço em grupos de pacientes com CPCNP submetidos à cirurgia radical⁽¹⁰⁻¹²⁾.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de um PRP pré-operatório de alta intensidade na inclinação VE/VCO₂ em um grupo de pacientes com DPOC submetidos à ressecção pulmonar para CPCNP.

MÉTODOS

Pacientes

Avaliamos retrospectivamente os prontuários eletrônicos de 32 pacientes com DPOC consecutivos que participaram de um programa pré-operatório de reabilitação pulmonar de alta intensidade antes de serem submetidos à cirurgia pulmonar para CPCNP, entre dezembro de 2015 e janeiro de 2017. Os critérios de inclusão foram pacientes com CPCNP estágio-c I-IIIa previamente diagnosticados, aptos para cirurgia de acordo com as diretrizes da ERS⁽¹⁾; idade < 80 anos; IMC 18-34 kg/m²; relação fixa VEF₁/FVC pós-broncodilatador < 0,70. Os critérios de exclusão foram: contraindicação à cirurgia baseada no primeiro teste de exercício cardiopulmonar (TECP); distúrbios cardiovasculares ou musculoesqueléticos limitantes ao treinamento; pacientes sob oxigenoterapia ou ventilação não invasiva (VNI) para insuficiência pulmonar crônica; comprometimento cognitivo ou transtornos psiquiátricos; gravidez. O programa de reabilitação pulmonar foi oferecido a pacientes com DPOC com pico de VO₂ ≤ 15,0 mL/kg/min ou VEF₁ ≤ 50% aguardando a cirurgia. A inclusão no programa de reabilitação não foi uma indicação para adiar a ressecção cirúrgica em nenhum caso. Os pacientes avaliados aptos para cirurgia receberam toracotomia aberta ou lobectomia com VATS três semanas após o início do PRP. O tratamento da DPOC não foi modificado durante o período observacional. Uma avaliação funcional completa, incluindo espirometria, DLCO e TECP, foi obtida de acordo com nossa prática rotineira, antes e após o PRP antes da cirurgia. Sete pacientes foram excluídos por não completarem o treinamento ou não comparecerem à reavaliação pós-reabilitação.

Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) e avaliação da dispneia

O TECP foi realizado antes e após o PRP usando um teste de rampa de carga com a bicicleta ergométrica (Ergoline Ergoselect, Sensor Medics, Milão, Itália) conectada ao analisador computadorizado Vmax encore 29C (Sensor Medics, Milão, Itália), com o método de cada respiração controlada. Os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios foram monitorados durante o teste de esforço, incluindo pressão arterial, saturação de oxigênio, frequência cardíaca, eletrocardiograma e gás O₂ e CO₂ exalado por via respiratória da boca do paciente. O teste começou com uma avaliação de dois minutos do paciente em repouso, seguida de um período de aquecimento durante o qual o paciente pedalou livremente por dois minutos. A intensidade do ciclo

foi gradualmente aumentada com a carga de rampa dos *watts* predefinidos, planejada preventivamente de acordo com a carga prevista do paciente. A rampa de carga foi o TECP, que foi interrompido quando o paciente atingiu a frequência cardíaca máxima prevista ou com a ocorrência de outros tipos de limitações. Ao final do teste, foram coletados os motivos da limitação ao exercício e o grau de dispneia, segundo a escala de BORG.

Programa de Reabilitação Pulmonar

Um PRP consecutivo de três semanas foi completado de segunda a sexta-feira, com sessões de três horas, como descrito anteriormente⁽¹⁰⁾. Resumidamente, o treinamento consistiu em exercícios respiratórios no banco, colchão e barras, seguido de um treinamento de alta intensidade dos membros superiores com o remo ergômetro e os membros inferiores por meio da esteira ou, alternativamente, da bicicleta ergométrica. Para o remo e a caminhada, o exercício foi realizado a uma taxa de esforço percebido (TEP) de 15 a 17⁽¹³⁾. Para o ciclismo, a carga de exercício para cada paciente foi definida de acordo com os resultados do TECP, começando com 70% da pontuação máxima alcançada no TECP aumentada em 10 *watts* quando o paciente tolerava a carga definida por 30 minutos^(10,11). Os exercícios de alta intensidade duraram de 10 a 15 minutos. Na presença de exaustão física ou dispneia grave, o exercício foi prematuramente interrompido. Os treinamentos foram supervisionados por um fisioterapeuta experiente.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são reportados como frequências, médias e desvios padrão; para parâmetros respiratórios, foram considerados absolutos e percentuais dos valores previstos. A análise intragrupo foi realizada por um teste t para amostras dependentes para todos os diferentes parâmetros avaliados, p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Vinte e cinco pacientes (17 M - 8 F; idade 62,3 ± 6 anos) com CPCNP ressecável (estágio I/IIIa) foram avaliados; características da linha de base foram resumidas na Tabela 1. A população do estudo foi composta por pacientes com história de tabagismo > 25 maços/ano (média de 37,2 ± 8,0) e média de VEF₁ = 1,67 ± 0,7 L (média do VEF₁%prev de 61,5 ± 22,0). Todos os pacientes apresentaram pico de VO₂ pré-operatório variando de 10 a 20 mL kg⁻¹ min⁻¹ (média de 14,7 ± 2,5 mL kg⁻¹ min⁻¹). Três pacientes (12%) tinham diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca crônica e 16 (64%) tinham hipertensão arterial sistêmica. Os principais parâmetros espirométricos e de esforço estão resumidos na Tabela 2. Sete pacientes (21,8%) não completaram o programa ou não compareceram à reavaliação após a reabilitação. Em particular, cinco pacientes (15,6%) foram operados

Tabela 1. Dados demográficos, espirométricos e TECP no início do estudo

Características (n = 25)	Média (± SD %)
Idade	62,3 (± 6,0) anos
Gênero	
Masculino	17 (68%)
Feminino	8 (32%)
Maços por ano	37,2 ± 8,0
IMC	26,1 ± 3,4
VEF ₁ (L)	1,67 ± 0,7
VEF ₁ (%prev)	61,5 ± 22,0%
VEF ₁ /FVC	54,1 ± 13,1%
TLC(%prev)	108,7 ± 28,6%
IC (%prev)	84,4 ± 14,3%
IC/TLC	38,5 ± 12,1%
VR(%prev)	130,0 ± 39,4%
DLCO (% prev)	67,2 ± 18,1%
Pico VO ₂ (mL kg ⁻¹ min ⁻¹)	14,7 ± 2,5
Pico VO ₂ (%prev)	64,1 ± 19,2
Estágios DPOC	
Estágio I	4 (16%)
Estágio II	9 (36%)
Estágio III/IV	12 (48%)
Tratamento de DPOC	
LAMA	3 (12%)
LABA	1 (4%)
LABA/LAMA	16 (64%)
LABA/LAMA/ICS	5 (20%)
Estágio TNM	
Ia	6 (24%)
Ib	8 (32%)
IIa	7 (28%)
IIb	4 (16%)

VEF₁: volume expiratório forçado, DLCO: capacidade pulmonar de difusão do CO, VO₂ pico: consumo máximo de oxigênio no pico do exercício, LABA: beta2 agonista de longa ação, LAMA: antagonista muscarínico de longa ação, ICS: corticosteroide inalatório.

em outros hospitais e dois pacientes (6,2%) deixaram o programa de reabilitação após menos de uma semana. No entanto, qualquer diferença com as características da população do estudo foi documentada (Tabela 3). Como esperado, os principais valores funcionais respiratórios investigados não mostraram variação relevante após o programa de reabilitação de três semanas. Por outro lado, o pico de VO₂ e a inclinação VE/VCO₂ melhoraram significativamente após PRP (pico de VO₂ pré-reabilitação para pico de pós-reabilitação VO₂: 14,7 ± 2,5 para 18,2 ± 2,7 mL/kg/min, p < 0,0000001; inclinação pré-reabilitação VE/VCO₂ para inclinação pós-reabilitação VE/VCO₂: 32,0 ± 2,8 para 30,1 ± 4,0, p < 0,01.

DISCUSSÃO

No presente estudo, documentamos que um PRP de alta intensidade em pacientes com DPOC submetidos à ressecção pulmonar para CPCNP pode influenciar

os parâmetros de esforço, tanto aumentando o pico de VO₂ quanto reduzindo a inclinação VE/VCO₂. O risco de câncer de pulmão em pacientes com DPOC é aproximadamente cinco vezes maior que o de fumantes sem DPOC, independentemente da idade e do tabagismo⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. Em pacientes com estágios iniciais de CPCNP⁽¹⁹⁾, a presença de DPOC coexistente tem sido relacionada a piores desfechos de sobrevivência, enquanto não há evidência convincente em pacientes não ressecáveis⁽²⁰⁾. Em nossa população de estudo, a maioria dos sujeitos era fumante com valores funcionais ruins, os quais não apresentaram alterações após o programa de reabilitação de alta intensidade. Esses dados são consistentes com outros estudos similares da literatura^(21,22) e podem refletir o curto período do programa. No entanto, os parâmetros de esforço melhoraram significativamente a expressão dos efeitos de um treinamento funcional sobre a aptidão global, bem como a eficiência da eliminação de CO₂. Em um estudo prospectivo anterior⁽¹⁰⁾, relatamos que o pico de VO₂ poderia ser influenciado por um programa de reabilitação, enquanto, até o momento, nenhum dado foi relatado sobre a inclinação VE/VCO₂. Esta última reflete uma combinação de fatores subjacentes à ineficiência ventilatória e pode estar alterada tanto nas doenças pulmonares quanto nas cardíacas. No entanto, em 2004, Corrà et al.⁽²³⁾ relataram que VE/VCO₂ > 35 é um preditor de mortalidade, independentemente do VO₂máx, em um grupo de pacientes com IC. Esses resultados foram posteriormente corroborados em três grandes estudos realizados em pacientes submetidos à ressecção pulmonar por CPCNP. Uma análise retrospectiva abrangente investigou 145 pacientes com DPOC consecutivos encaminhados para avaliação pré-operatória⁽⁸⁾. Nesse trabalho, os autores concluíram que uma alta inclinação VE/VCO₂ pode ser considerada um preditor de mortalidade pós-operatória independente entre pacientes com DPOC submetidos à ressecção pulmonar; curiosamente, eles não observaram mortes em pacientes com inclinação VE/VCO₂ dentro da faixa normal. Brunelli et al.⁽³⁾ verificaram que a inclinação VE/VCO₂ foi o único fator significativo associado ao risco de complicações; além disso, pacientes com inclinação VE/VCO₂ superior a 35 tiveram incidência de complicação e mortalidade três e 12 vezes maior, respectivamente, quando comparados a pacientes com valores menores. Mais recentemente, a inclinação VE/VCO₂ > 35 (no exercício máximo) foi associada à probabilidade de mortalidade e complicações pós-operatórias com probabilidade de sobrevivência de 40% após um ano de acompanhamento⁽⁵⁾. No entanto, esse último estudo teve uma grande fraqueza, porque os autores não afirmaram claramente se a morte era relacionada ao câncer ou não. O significado clínico deste achado continua a ser determinado tanto no contexto das complicações pulmonares pós-operatórias/mortalidade após a ressecção pulmonar para câncer de pulmão como no contexto das implicações clínicas do excesso de ventilação mecânica na dispnéia aos esforços na DPOC. De fato, a redução da inclinação VE/VCO₂ após a reabilitação pulmonar poderia ser

Tabela 2. Alterações após programa de reabilitação pulmonar de três semanas

Pacientes	Média pré-reabilitação (± SD)	Média pós-reabilitação (± SD)	Valor de P
VEF ₁	61,5 ± 22,0%	61,9 ± 21,1%	ns
VC (%prev)	81,1 ± 19,0%	82,0 ± 17,8%	ns
VEF ₁	54,1 ± 13,1%	54,5 ± 14,1%	ns
DLCO (%prev)	67,2 ± 18,1%	67,5 ± 13,2%	ns
Pico VO ₂ (mL kg ⁻¹ min ⁻¹)	14,7 ± 2,5	18,2 ± 2,7	<0,001
Pico VO ₂ (%prev)	64,0 ± 19,2	81,1 ± 18,0	<0,001
Inclinação VE/VCO ₂	32,0 ± 2,8	30,1 ± 4,0	< 0,01
Pico da FC (%previsto)	92,1 ± 1,8%	92,3 ± 2,0%	ns
Pico RTR	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2	ns
Reserva respiratória%	24,3 ± 6,1%	24,7 ± 6,4	ns

VEF₁: volume expiratório forçado, DLCO: capacidade pulmonar de difusão de CO, VO₂ pico: consumo máximo de oxigênio no pico do exercício, VE/VCO₂ inclinação da relação entre a ventilação minuto (VE) e a produção de dióxido de carbono (VCO₂) durante o exercício. Pico da FC: pico da frequência cardíaca em percentagem do previsto. RTR: razão de troca respiratória.

Tabela 3. Comparação entre população estudada e pacientes excluídos

	População do estudo	Pacientes não incluídos	p
Idade	62,3 (± 6,0)	60,4 (± 5,1)	0,45
Gênero			
Masculino	17 (68%)	5 (71,4)	0,94
Feminino	8 (32%)	2 (28,6%)	0,90
Maços por ano	37,2 ± 8,0	32,2 ± 9,1	0,16
IMC	26,1 ± 3,4	27,5 ± 2,9	0,33
VEF ₁	1,67 ± 0,7	1,84 ± 0,6	0,56
VEF ₁	61,5 ± 22,0%	63,4 ± 26,2%	0,84
VEF ₁	54,1 ± 13,1%	59,1 ± 10,1%	0,36
TLC(%prev)	108,7 ± 28,6%	111,1 ± 27,2%	0,83
IC (%prev)	84,4 ± 14,3%	87,1 ± 12,9%	0,64
IC/TLC	38,5 ± 12,1%	35,4 ± 15,9%	0,64
VR(%prev)	130,0 ± 39,4%	124,5 ± 42,1%	0,76
DLCO (% prev)	67,2 ± 18,1%	71,0 ± 16,5%	0,60
Pico VO ₂ (mL/kg ⁻¹ /min ⁻¹)	14,7 ± 2,5	15,1 ± 2,8	0,73
Pico VO ₂ (%prev)	64,1 ± 19,2	67,8 ± 21,1	0,68
Estágios da DPOC			
Estágio I/II	13 (52,0%)	3 (42,8%)	0,80
Estágio III/IV	12 (48,0%)	4 (57,2%)	0,81
Estágio TNM			
I (a-b)	14 (56%)	4 (57,1%)	0,98
II (a-b)	11 (44%)	3 (42,9%)	0,97

Os dados são relatados como média ± desvio padrão.

influenciada não apenas pelo aumento da eliminação de CO₂, mas também pela redução da ventilação mecânica observada no treinamento após o exercício⁽²⁴⁾. A magnitude da melhora na tolerância ao exercício e a hiperinsuflação dinâmica em pacientes com DPOC submetidos a reabilitação pulmonar foram investigadas em um programa de reabilitação pulmonar de alta intensidade com sete semanas de duração. Porszasz et al.⁽²⁵⁾ relataram redução da hiperinsuflação dinâmica e frequência respiratória durante teste de taxa de trabalho constante em uma população de pacientes com DPOC grave. Além disso, na análise multivariada, a melhora na capacidade inspiratória (CI) tem sido associada à mudança na tolerância ao exercício (p = 0,023). No entanto, o papel dos programas

de reabilitação pulmonar no cenário da cirurgia do câncer de pulmão está longe de ser esclarecido. Recentemente, Mainini et al.⁽²⁶⁾, em uma elegante revisão sistemática, enfatizaram que os PRPs deveriam ser melhor explorados devido à escassez de CTSS no cenário perioperatório, juntamente com resultados contrastantes surgidos nos estudos que avaliaram a reabilitação após a cirurgia em pacientes com CPCNP. A relação entre os efeitos da reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC submetidos à ressecção pulmonar por CPCNP está atualmente sob investigação em ensaios clínicos (NCT00363428; NCT02887521). Os efeitos de um programa de duração mais longa, incluindo treinamento pré e pós-operatório, também estão sendo investigados no ensaio NCT02405273.

Nossa pesquisa, apesar do pequeno número de pacientes, oferece novos conhecimentos neste campo de pesquisa. No entanto, o presente estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, devido ao desenho retrospectivo do estudo, não podemos indicar a taxa de sobrevida em um ano dos pacientes examinados; este seria um resultado interessante em longo prazo do programa de reabilitação. Além disso, o número de pacientes que não completaram o

programa e foram excluídos da análise final representa uma limitação potencial da pesquisa; no entanto, não foram observadas diferenças nas características basais entre os dois grupos.

Em conclusão, nossos resultados ressaltam a influência de programas de treinamento de alta intensidade na eficiência do ventilador. Note-se que mais estudos abrangentes e prospectivos são necessários para corroborar estes resultados preliminares.

REFERÊNCIAS

- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17-41. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184308>
- Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Joy AA, Douglas PS. Cardiopulmonary exercise testing in clinical oncology research: systematic review and practice recommendations. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):757-65. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70195-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70195-5)
- Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiumé F, Refai M, Salati M, Sabbatini A. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO₂) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(6):1802-6. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.03.022>
- Kasikcioglu E, Tokar A, Tanju S, Arzuman P, Kayserilioglu A, Dilege S, et al. Oxygen uptake kinetics during cardiopulmonary exercise testing and postoperative complications in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;66(1):85-8. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.12.024>
- Shafiek H, Valera JL, Togores B, Torrecilla JA, Sauleda J, Cosío BG. Risk of postoperative complications in chronic obstructive lung diseases patients considered fit for lung cancer surgery: beyond oxygen consumption. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(4):772-779. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw104>
- Campione A, Terzi A, Bobbio M, Rosso GL, Scardovi AB, Feola M. Oxygen pulse as a predictor of cardiopulmonary events in lung resection. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2010;18(2):147-52. <https://doi.org/10.1177/0218492310361792>
- Wang JS, Abboud RT, Evans KG, Finley RJ, Graham BL. Role of CO diffusing capacity during exercise in the preoperative evaluation for lung resection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1435-44. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.2001117>
- Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, Ardisson F, Ciacco C, Gulotta C, et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(1):14-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.01.032>
- Brunelli A. Ventilatory efficiency slope: an additional prognosticator after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(4):780-781. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw127>
- Stefanelli F, Meoli I, Cobuccio R, Curcio C, Amore D, Casazza D, et al. High-intensity training and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer undergoing lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(4):e260-5. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt375>
- Licker M, Karenovics W, Diaper J, Frésard I, Triponez F, Ellenberger C, et al. Short-Term Preoperative High-Intensity Interval Training in Patients Awaiting Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):323-333. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.125>
- Salvi R, Meoli I, Cennamo A, Perrotta F, Saverio Cerqua F, Montesano R, et al. Preoperative high-intensity training in frail old patients undergoing pulmonary resection for NSCLC. *Open Med (Wars)*. 2016;11(1):443-448. <https://doi.org/10.1515/med-2016-0079>
- Hwang CL, Yu CJ, Shih JY, Yang PC, Wu YT. Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3169-77. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1452-5>
- Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009;34(2):380-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00144208>
- Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol*. 1999;149(1):13-20. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009722>
- Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):285-90. <https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1792OC>
- Adcock IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration*. 2011;81(4):265-84. <https://doi.org/10.1159/000324601>
- Perrotta F, Mazzeo F, Cerqua FS. Which treatment for obstructive airway disease: The inhaled bronchodilators. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;43:57-59. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.003>
- Lee SJ, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yim JJ, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on the mortality of patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):812-7. <https://doi.org/10.1097/JTO.000000000000158>
- Mina N, Soubani AO, Cote ML, Suwan T, Wenzlaff AS, Jhahria S, et al. The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in African American patients. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(2):149-56. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2011.09.006>
- Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, Primomo GL, Internullo E, Carbognani P, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(1):95-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.10.003>
- Ramponi S, Tzani P, Aiello M, Marangio E, Ciini E, Chetta A. Pulmonary rehabilitation improves cardiovascular response to exercise in COPD. *Respiration*. 2013;86(1):17-24. <https://doi.org/10.1159/000348726>
- Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: a prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest*. 2004;126(3):942-50. <https://doi.org/10.1378/chest.126.3.942>
- Neder JA, Berton DC, Arbex FF, Alencar MC, Rocha A, Sperandio PA, et al. Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1602036. <https://doi.org/10.1183/13993003.02036-2016>
- Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(4):2025-34. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2025>
- Mainini C, Rebelo PF, Bardelli R, Koplika B, Tenconi S, Costi S, et al. Perioperative physical exercise interventions for patients undergoing lung cancer surgery: What is the evidence? *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116673855. <https://doi.org/10.1177/2050312116673855>