



La scelta del protocollo migliore per eseguire il test da sforzo cardiopolmonare (TCP) nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado severo

Roberto P. Benzo, MD, MSc, FCCP; Sriram Paramesh, MD;
Sanjay A. Patel, MD, MPH, FCCP; William A. Slivka, RPFT;
Frank C. Sciurba, MD, FCCP

Background: La raccomandazione che il test cardio-polmonare (TCP) massimale, limitato dai sintomi, debba avere una durata di 8-12 minuti per raggiungere un consumo di ossigeno massimale, è basata sui risultati ottenuti in soggetti sani, e potrebbe non essere applicabile ai pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di grado severo. In questo studio abbiamo utilizzato differenti protocolli con differenti carichi di lavoro allo scopo di determinare la durata ottimale del TCP che determina un consumo massimale di ossigeno (picco di $\dot{V}O_2$) in pazienti con BPCO grave.

Metodi: Abbiamo studiato 11 pazienti con BPCO grave [FEV₁ medio = 32% del valore teorico; intervallo di confidenza al 95% (IC), 27-38% del teorico]. Ogni paziente ha completato quattro TCP incrementali su un cicloergometro seguendo 4 differenti protocolli sperimentali (incremento del carico a rampa, aumento di 4, 8 e 16 W/min e incremento del carico ad intervalli o a scalino, aumento di 8 W/min), secondo un disegno in doppio cieco e randomizzato.

Risultati: La durata media di queste 44 prove era di 6,3 minuti (IC al 95% = 5,0-9,0 minuti). La durata dei TCP differiva in modo significativo al variare dei protocolli utilizzati: protocollo a rampa, incremento di 16 W, la durata era di 4,0 minuti (IC al 95% = 3,0-5,1 minuti); per 8 W, la durata era di 6,6 minuti (IC al 95% = 5,0-9,0 minuti); per il protocollo a scalino con un incremento di 8 W, la durata era di 6,0 minuti (IC al 95% = 4,0-8,0 minuti); per il protocollo a rampa ed incremento di 4 W, la durata era di 8,7 minuti (IC al 95% = 4,4-13,0 minuti) ($p < 0,001$). Il carico massimale raggiunto aumenta all'aumentare del carico durante il protocollo a rampa (4, 8 e 16 W/min: 35,6 vs 50,7 vs 64,3 Watt, rispettivamente; $p < 0,001$). La ventilazione massima al minuto, la frequenza cardiaca, la scala di Borg, il consumo massimo di ossigeno (picco di $\dot{V}O_2$) misurati durante i differenti protocolli utilizzati non erano differenti. Nessuna differenza è stata rilevata tra i protocolli a rampa ed a scalino.

Conclusioni: In pazienti con BPCO grave (stadio III-IV delle linee guida GOLD) una durata di 5-9 minuti per il TCP sembra essere più adatta rispetto ai 8-12 minuti proposti dalle attuali linee guida. Il carico massimale raggiunto, contrariamente al picco di $\dot{V}O_2$, è strettamente dipendente dal tasso di incremento del carico di lavoro.

(CHEST Edizione Italiana 2008; 1:5-10)

Parole chiave: BPCO; enfisema; test da sforzo cardio-polmonare

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; TCP = test da sforzo cardiopolmonare; VMV = ventilazione massima volontaria; $\dot{V}CO_2$ = produzione di anidride carbonica; $\dot{V}E$ = ventilazione minuto; $\dot{V}O_2$ = consumo di ossigeno; $\dot{V}O_{2peak}$ = picco del consumo di ossigeno

Il test da sforzo cardio-polmonare (TCP) può essere utilizzato: (1) per determinare l'intensità dell'esercizio fisico durante un ciclo di riabilitazione polmonare (percentuale del carico massimale)¹; (2) per valutare la risposta terapeutica²; (3) come indice di

rischio³; (4) per la selezione preoperatoria dei pazienti potenzialmente ad alto rischio per resezione polmonare da tumore⁴⁻⁸ e per la riduzione chirurgica del volume polmonare²; e (5) per la selezione dei pazienti da sottoporre a trapianto cardiaco.⁹ Anche se

ampiamente utilizzato, alcuni aspetti metodologici del TCP hanno ricevuto poca attenzione e sembra opportuno una loro messa a punto. Un aspetto di importanza particolare è la durata ottimale della prova che permette di raggiungere un consumo di ossigeno massimale (picco di $\dot{V}O_2$). Le linee guida dell'American Thoracic Society/American College of Chest Physician per il test TCP¹⁰ raccomandano una durata 8-12 minuti in quanto in grado di fornire informazioni diagnostiche efficienti. Questa raccomandazione, tuttavia, è basata sui dati raccolti in un gruppo di 5 soggetti sani¹¹ e potrebbe non essere applicabile ai pazienti con BPCO grave, che hanno spesso decondizionamento muscolare,¹² disfunzione del muscolo periferico^{13,14} o limitazione ventilatoria¹⁵ che modifica la resistenza all'esercizio.

Abbiamo pertanto condotto uno studio randomizzato ed in doppio cieco, in pazienti con BPCO grave allo scopo di determinare la durata ottimale del protocollo del TCP che determina il più alto picco di $\dot{V}O_2$. L'ipotesi era che il picco di $\dot{V}O_2$ in pazienti con BPCO grave si raggiunga entro 8 minuti qualora la durata del TCP sia in relazione al tipo di protocollo incrementale utilizzato e che differenti tipi di incremento del carico modificano il carico massimale ma non il valore del picco di $\dot{V}O_2$.

MATERIALI E METODI

Un gruppo di 11 pazienti con grave BPCO in fase stabile (5 donne, 6 uomini) (Stadio III e IV delle linee guida GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) sono stati reclutati sulla base dell'anamnesi, dell'obiettività fisica, delle radiografie del torace e della funzione respiratoria. Nessun soggetto era in trattamento con ossigeno-terapia a lungo termine. La spirometria e la capacità di diffusione del monossido di carbonio (corretta per il valore dell'emoglobina) sono state eseguite in tutti i soggetti (\dot{V}_{max} 6200; SensorMedics; Yorba Linda, CA) seguendo le linee guida dell'American Thoracic Society ed usando le equazioni standard per i valori teorici di riferimento.^{16,17}

*Da Division of Pulmonary & Critical Care Medicine (Drs. Benzo, Patel, and Sciruba, and Mr. Slivka), University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; and Georgia Lung Associates (Dr. Paramesh), Austell, GA.

Il Dr. Benzo ha ricevuto una borsa di studio (N. 5k23CA106544) dai National Institutes of Health. Il Dr. Sciruba ha ricevuto una borsa di studio (N. 1P50HL084948-0) dai National Institutes of Health.

Gli autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

Manoscritto ricevuto il 22 marzo 2007; revisione accettata l'11 luglio 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Roberto P. Benzo, MD, MSc, FCCP, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, Suite 1211 Kaufmann Building, 3471 Fifth Ave, Pittsburgh, PA 15213; e-mail: benzorp@upmc.edu

(CHEST 2007; 132:1500-1505)

Test da sforzo cardiopolmonare

Ogni soggetto ha eseguito in ordine randomizzato, 4 test da sforzo incrementali, sintomo-limitati, su un cicloergometro comandato elettronicamente (Corival 400; Lode B.V.; Groningen, Olanda), usando quattro protocolli (incremento del carico a rampa, aumento di 4, 8 e 16 W/min e incremento del carico a scalino, aumento di 8 W/min). Il test era preceduto da 3 minuti di riposo (mentre il soggetto era seduto sul cicloergometro) e da 2 minuti di pedalata senza carico. La dispnea e l'affaticamento a riposo, a intervalli 2 minuti durante l'esercizio e al picco dell'esercizio erano misurati usando la scala di Borg modificata. La prova terminava quando la cadenza della pedalata cadeva sotto i 40 giri/min e non risaliva nonostante un incoraggiamento, oppure quando il paziente chiedeva di interrompere il test, o quando il tecnico lo interrompeva per motivi di sicurezza. L'incoraggiamento standard era: "Stai facendo un ottimo lavoro", "Continua" e "Stai andando bene".

I soggetti completavano il protocollo di studio in 2 giorni separati con almeno 2 ore di riposa tra i test. I soggetti e gli operatori non conoscevano il protocollo che veniva utilizzato.

Il confronto dei valori di consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$), produzione di anidride carbonica ($\dot{V}CO_2$), ventilazione minuto ($\dot{V}E$), frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, fatica muscolare delle gambe (scala di Borg) e scala della dispnea di Borg era eseguito nel seguente modo. Il livello minimo di watt raggiunto era usato come valore di riferimento e veniva standardizzato per i watt teorici. Il protocollo a rampa con incremento di 16 W/min è stato confrontato con quello con incremento di 4 W/min mentre il protocollo a rampa con incremento di 8 W è stato confrontato con il protocollo a scalino con uguale incremento di 8 W/min.

Il picco di $\dot{V}O_2$, la produzione dell'anidride carbonica, la $\dot{V}E$, il volume corrente, la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria ed il carico venivano misurati usando un sistema computerizzato (modello CPET-D; Medical Graphics Corp; St Paul, MN). Il valore teorico del picco di $\dot{V}O_2$ è stato calcolato utilizzando le equazioni di Jones.¹⁸ Inoltre, sono stati monitorizzati in continuo la saturimetria con un pulsossimetro (modello 504-USP; Critical Care Systems Inc; Waukesha, WI) e l'ECG (Sirecust 732; Siemens Medical Systems, Inc; Danvers, MA).

Lo studio è stato approvato dall'Institutional Review Board dell'Università di Pittsburgh. Tutti i pazienti hanno fornito un consenso informato.

Analisi statistica

I dati sono stati riportati come media e deviazione standard. Inoltre, abbiamo calcolato gli intervalli di confidenza al 95% (IC) per la variabile principale dello studio (durata del TCP). I confronti dei parametri per il protocollo a rampa sono stati eseguiti con analisi della varianza per misurazioni ripetute. I confronti *post hoc* per identificare le differenze fra i gruppi sono stati eseguiti usando il test di Tukey. Tutti i dati sono stati analizzati usando un pacchetto di programmi disponibile in commercio (SPSS per Windows, versione 13; SPSS Institute; Chicago, IL). Un valore di $p < 0,05$ era considerato significativo.

RISULTATI

Caratteristiche dei soggetti

Le caratteristiche dei pazienti sono riportate in Tabella 1.

Tabella 1— Caratteristiche della popolazione*

Soggetti	Sesso	Età, anni	Altezza, cm	BMI	VEMS, % teorico	DLCO, % teorico	VMV, % teorico
1	M	67	178	25,7	43	49	31
2	M	58	173	21,5	26	61	24
3	F	64	157	31,3	40	41	38
4	M	52	178	17,5	37	44	29
5	M	73	173	22,9	22	61	18
6	M	73	175	24,8	31	58	30
7	F	58	175	21,6	18	23	22
8	F	70	163	22,8	43	24	37
9	F	67	163	22,6	35	46	35
10	M	72	188	27,8	33	39	33
11	F	58	168	29,6	32	41	32

*BMI = indice di massa corporea; DLCO = diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio; M = maschio; F = femmina.

Durata del test da sforzo

La durata media per tutti i 44 test eseguiti era di 6 min (IC al 95% = 5-9 min). La durata del test variava al variare del protocollo ($p < 0,001$): protocollo a rampa 16 W = 4,0 min (IC al 95% = 3,0-5,1 min); protocollo a rampa 8 W = 6,6 min (IC al 95% = 5,0-9,0 min); protocollo a scalini 8 W = 6,0 min (IC al 95%, 4,0-8,0 min); e protocollo a rampa 4 W = 8,7 min (IC al 95%, 4,4-13,0 min). Trentatré dei 44 test (75%) duravano < 8 min. I pazienti in cui il test durava più di 8-12 minuti (durata raccomandata) non avevano un più alto picco di $\dot{V}O_2$ rispetto a coloro in cui il test durava < 8 min (differenza non significativa) (Figura 1). È importante notare che 7 su 11 soggetti (64%) erano incapaci di sostenere un esercizio oltre 8 minuti, nonostante si sia utilizzato il minimo carico incrementale possibile con il nostro sistema informatico (4 W/min).

Massimo carico tollerato (Picco dei watt)

Il massimo carico tollerato aumentava con l'aumentare dell'incremento del carico nel protocollo a rampa (protocollo 4 W, 35,6 W/min; protocollo 8 W, 50,7 W/min; protocollo 16 W, 64,3 W/min) [Tabella 2, Figura 2]. Invece non c'erano differenze nel valore medio del carico massimo tollerato con il protocollo 8 W a rampa e 8 W a scalini ($50,7 \pm 23,1$ vs $50,1 \pm 24,4$ W/min).

Altre misurazioni

Al picco dell'esercizio, i valori di $\dot{V}O_2$ (Figura 3) $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, rapporto $\dot{V}E$ /ventilazione massima volontaria (VMV), e scale di Borg per la dispnea e la fatica delle gambe misurati con i differenti protocolli non erano differenti [Tabella 2]. I valori submassimali di $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$,

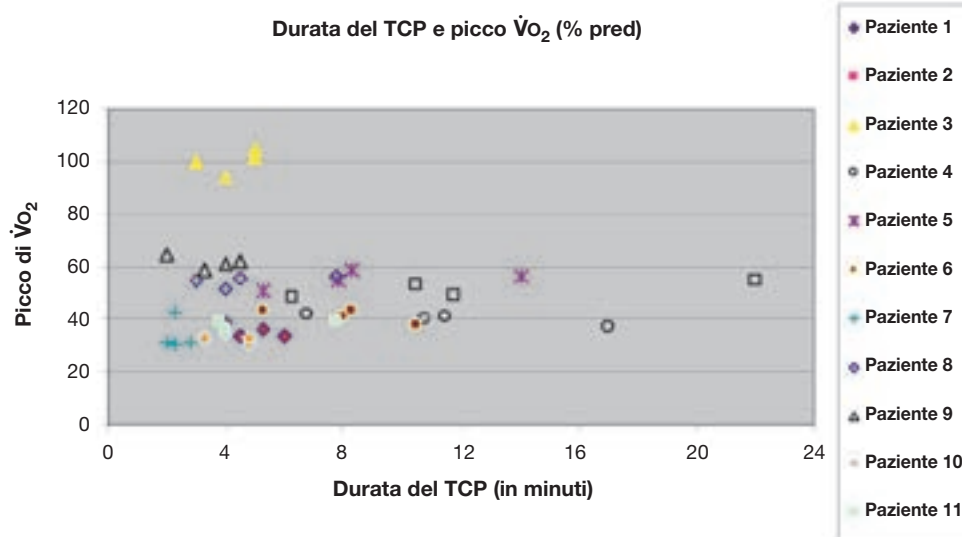


FIGURA 1. Relazione tra picco di $\dot{V}O_2$, come percento del teorico e durata del test da sforzo massimale: soltanto il 75% dei test duravano < 8 min. Il paziente 3 ha raggiunto il 100% del valore del $\dot{V}O_2$ teorico a causa della sottostima dei valori teorici nei pazienti con caratteristiche antropometriche particolari.

Tabella 2—Misurazioni al picco dell'esercizio con i quattro differenti protocolli*

Misurazione	4 W/min Velocità a rampa	8 W/min Velocità a rampa	8 W/min Velocità a scalini	16 W/min Velocità a rampa
Carico massimo†	35,6 ± 26,1	50,7 ± 23,1	50,1 ± 24,4	64,3 ± 25,5
$\dot{V}O_2$				
mL/min	866,6 ± 251,1	885,8 ± 233,3	885,4 ± 251,0	909,2 ± 198,5
mL/kg/min	12,3 ± 2,8	12,4 ± 2,4	12,3 ± 2,6	12,5 ± 2,3
$\dot{V}CO_2$, mL/min	792,3 ± 268,3	810,8 ± 236,6	823,6 ± 258,0	840,6 ± 234,8
$\dot{V}E$, L/min	32,7 ± 9,8	32,7 ± 9,3	33,1 ± 10,2	33,7 ± 6,2
Frequenza resp.	33,4 ± 5,4	32,4 ± 6,5	31,6 ± 6,0	33,4 ± 9,5
Rapporto $\dot{V}E/MVV$	1,01 ± 0,22	0,99 ± 0,17	0,99 ± 0,15	1,00 ± 0,14
FC, battiti/min	123,3 ± 14,9	122,0 ± 10,4	122,7 ± 11,7	120,0 ± 10,9
Durata esercizio, min	8:46 ± 6:23	6:40 ± 3:00	5:52 ± 3:02	4:04 ± 1:35

*I valori sono riportati come media ± DS. Carico massimo = capacità massima d'esercizio misurata su cicloergometro.

†p < 0,05 (ANOVA per misurazioni ripetute): protocollo a rampa 4 W vs 8 W, p < 0,01; protocollo a rampa 4 W vs 16 W, p < 0,01; protocollo a rampa 8 W vs 16 W, p < 0,01; protocolli a rampa ed a scalini 8 W, differenza non significativa.

frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, rapporto $\dot{V}E$ /ventilazione massima volontaria (VMV) e scale di Borg per la dispnea e la fatica delle gambe misurati con il protocollo a rampa 16 W confrontati con quelli del protocollo a rampa 4 W erano sempre inferiori e sempre significativamente (p < 0,05) più bassi (Figura 3). Non c'erano invece differenze significative nel confronto dei protocolli a rampa e a scalini.

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio dimostrano che in un gruppo di pazienti con BPCO grave, il picco di $\dot{V}O_2$

viene raggiunto in un periodo tempo minore rispetto a quanto riportato dalle linee guida per il TCP.¹⁰ La durata media del TCP basata su 44 prove eseguite con accuratezza era di 6,3 minuti (IC al 95% = 5,0-9,0) [Figura 1]. Tale durata è più corta rispetto a quella suggerita di 8-12 minuti,¹⁰ valore basato sugli unici dati disponibili misurati in un gruppo di 5 soggetti sani.¹¹ Inoltre, non abbiamo trovato differenze significative nel picco di $\dot{V}O_2$ misurato con i 4 protocolli (Figura 3, Tabella 2), né c'erano differenze significative nei valori di picco di $\dot{V}O_2$ fra le prove che duravano 8 minuti confrontati con i valori misurati con prove con più breve durata. Infatti, anche con

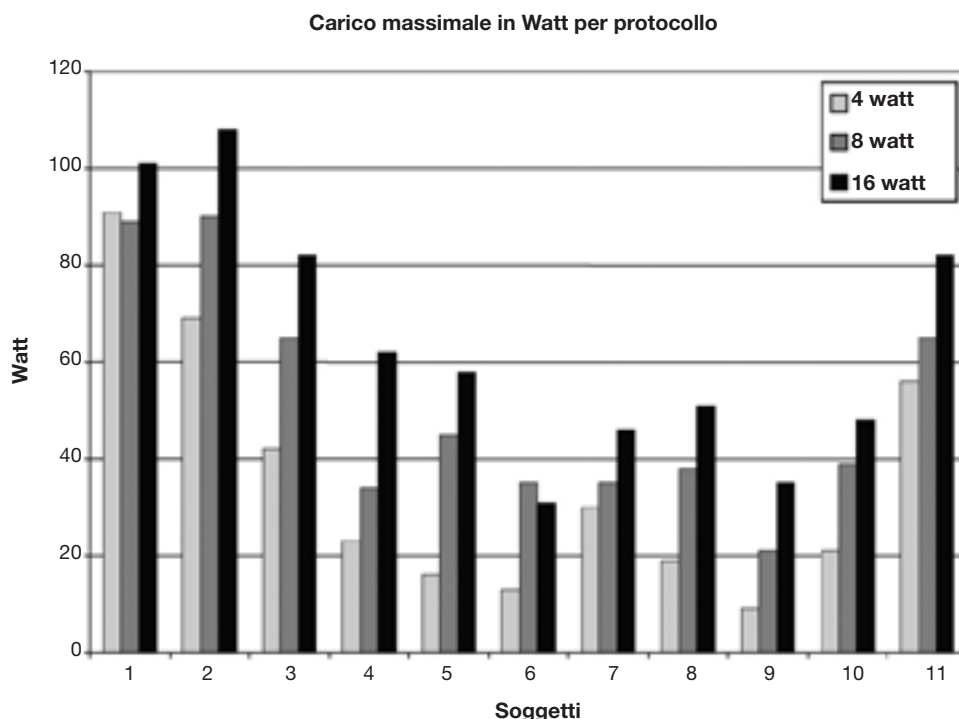


FIGURA 2. Carico massimale tollerato (in watt) nei singoli soggetti testati con i differenti protocolli.

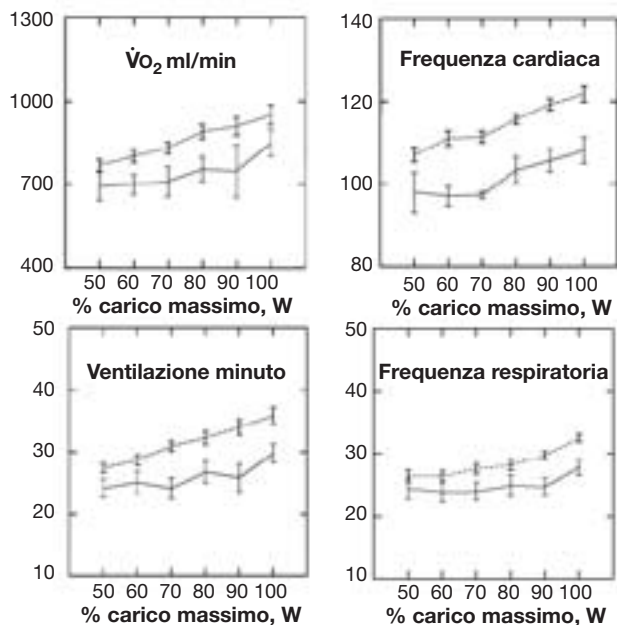


FIGURA 3. Effetto dell'incremento del carico a rampa sui parametri submassimali. Ad ogni iso-carico, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}E$, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria sono più bassi con un carico incrementale maggiore (linea tratteggiata = 16 W/min) rispetto ad un carico incrementale minore (linea continua = 4 W/min).

un incremento a rampa di 4 W, in 7 degli 11 soggetti, la durata del TCP era < 8 minuti. Questo è il primo studio che ha esaminato la durata del TCP in pazienti con BPCO grave.

Inoltre, questo studio dimostra che protocolli che prevedono differenti carichi incrementali producono importanti differenze nel carico massimo (in watt), in assenza di differenze nel picco di $\dot{V}O_2$. In particolare, i protocolli con maggiore carico incrementale permettono di raggiungere un carico maggiore. In ragione del fatto che il carico massimo in watt è un utile fattore di predizione di mortalità nella BPCO¹⁹ ed un importante fattore discriminante della risposta alla chirurgia di riduzione del volume polmonare,² i nostri risultati suggeriscono che si debba utilizzare sempre una identica metodologia quando si voglia confrontare i risultati basati sul carico massimale e che il picco di $\dot{V}O_2$ è un parametro migliore quando si voglia misurare tolleranza all'esercizio.

L'analisi della risposta massima per $\dot{V}O_2$, $\dot{V}E$, frequenza cardiaca e sintomi indica che essi sono indipendenti dal tipo di protocollo. Poiché le modificazioni della gittata cardiaca, del $\dot{V}E$ e dell'uptake intramuscolare dell' O_2 non sono istantanei, la risposta in termini di $\dot{V}O_2$, $\dot{V}E$ e di frequenza cardiaca "segue" l'aumento del carico. Questo fenomeno è stato ben studiato sia nei soggetti sani che in pazienti con BPCO.²⁰ La grandezza della differenza fra i valori osservati ed i valori teorici per questi parametri è direttamente proporzionale all'incremento del carico di lavoro ed alla co-

stante di tempo.²¹ Quest'ultima spiega perché, per un dato carico di lavoro, il $\dot{V}O_2$, la $\dot{V}E$, la frequenza cardiaca ed i sintomi si riducono all'aumentare del tasso di incremento (Figura 3).

I nostri risultati confermano precedenti studi,^{22,23} ma ne ampliano il significato ai due sessi e dimostrano che anche un tempo più lungo di pedalata senza carico (2 minuti) non modifica le differenze nel carico massimale raggiungibile.

Un ulteriore contributo del nostro lavoro riguarda il confronto degli effetti dell'utilizzo del protocollo a rampa o a scalini sui risultati del TCP. È probabile che l'aumento brusco ed intermittente del carico possa essere più facilmente percepito dal paziente rispetto ad un aumento progressivo e che ciò possa avere un impatto sui risultati del TCP. Il protocollo con incremento a rampa di 8 W ed i protocolli a scalino sono confrontabili sia in termini di parametri massimali che submassimali. Due studi condotti su popolazioni di pazienti senza BPCO hanno anch'essi dimostrato che non esistono differenze in termini di lavoro massimale per i protocolli ad incremento costante a rampa ed incremento ad intervalli o scalini.^{24,25}

Le limitazioni di questo studio sono le seguenti. In primo luogo, la BPCO è una malattia molto eterogenea e la modesta dimensione del nostro campione preclude una determinazione dei fattori di variazione legati ai differenti sottotipi. Ad esempio, la nostra popolazione includeva pazienti BPCO con caratteristiche di limitazione della ventilazione (rapporto medio $\dot{V}E_2/VMV > 0,8$) che possono comportarsi diversamente dai soggetti con limitazione all'esercizio dovuta ad affaticamento del muscolo periferico. Inoltre, non abbiamo fatto nessun tentativo di definire l'effetto delle variazioni di protocollo usando altre modalità importanti quale la pedana mobile. Il cicloergometro è la modalità standard usata nella maggior parte dei laboratori per eseguire il TCP in quanto permette di quantificare il carico incrementale e di aumentare il carico linearmente. Ulteriori studi per capire le implicazioni delle variazioni metodologiche del TCP eseguito con la pedana mobile sarebbero effettivamente importanti.

Sulla base dei nostri risultati in pazienti con BPCO grave (stadio II e IV delle linee guida GOLD), non desaturanti durante l'esercizio, possiamo concludere che una TCP di durata 5 e 9 minuti permette di misurare il picco di $\dot{V}O_2$. Inoltre, si conferma che il protocollo con carichi incrementali (a rampa) permettono di raggiungere un maggior carico massimale senza alcun impatto sul valore del picco di $\dot{V}O_2$. Crediamo infine che questi risultati possano avere implicazioni importanti per l'applicazione clinica del TCP in pazienti con BPCO di grado severo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, et al. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:19–38
- 2 Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348:2059–2073
- 3 Epstein SK, Faling LJ, Daly BD, et al. Predicting complications after pulmonary resection: preoperative exercise testing vs a multifactorial cardiopulmonary risk index. *Chest* 1993; 104:694–700
- 4 Benzo R, Kelley GA, Recchi L, et al. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med* 2007; 101:1790–1797
- 5 Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1472–1480
- 6 Brutsche MH, Spiliopoulos A, Bolliger CT, et al. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J* 2000; 15:828–832
- 7 Richter Larsen K, Svendsen UG, Milman N, et al. Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 1997; 10:1559–1565
- 8 Win T, Jackson A, Sharples L, et al. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest* 2005; 127:1159–1165
- 9 Butler J, Khadim G, Paul KM, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:787–793
- 10 American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:211–277
- 11 Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 1983; 55:1558–1564
- 12 Montes de Oca M, Celli BR. Peripheral muscles in COPD: deconditioning or myopathy? *Arch Bronconeumol* 2001; 37:82–87
- 13 Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002; 19:1072–1078
- 14 O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD: a systematic review. *Chest* 2004; 126:903–914
- 15 Neder JA, Jones PW, Nery LE, et al. Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the power-duration relationship. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:497–504
- 16 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:179–187
- 17 Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:185–189
- 18 Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, et al. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:700–708
- 19 Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1326–1334
- 20 Nery LE, Wasserman K, Andrews JD, et al. Ventilatory and gas exchange kinetics during exercise in chronic airways obstruction. *J Appl Physiol* 1982; 53:1594–1602
- 21 Whipp BJ, Davis JA, Torres F, et al. A test to determine parameters of aerobic function during exercise. *J Appl Physiol* 1981; 50:217–221
- 22 Debigare R, Maltais F, Mallet M, et al. Influence of work rate incremental rate on the exercise responses in patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:1365–1368
- 23 Miyahara N, Eda R, Takeyama H, et al. Cardiorespiratory responses during cycle ergometer exercise with different ramp slope increments in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2000; 39:15–19
- 24 Bader DS, Maguire TE, Balady GJ. Comparison of ramp versus step protocols for exercise testing in patients > or = 60 years of age. *Am J Cardiol* 1999; 83:11–14
- 25 Schmid JP, Gaillet R, Noveanu M, et al. Influence of the exercise protocol on peak VO₂ in patients after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1751–1756