

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2020/2021

Marta Dias Pereira da Costa

O impacto da doença pulmonar obstrutiva crónica nos resultados pós-operatórios de doentes
com cancro do pulmão submetidos a cirurgia de ressecção/

**Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in surgical outcomes of lung cancer
patients undergoing curative intent surgery**

março, 2021

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Marta Dias Pereira da Costa

O impacto da doença pulmonar obstrutiva crónica nos resultados pós-operatórios
de doentes com cancro do pulmão submetidos a cirurgia de ressecção/
**Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in surgical outcomes of
lung cancer patients undergoing curative intent surgery**

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Medicina Clínica - Pneumologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutor Hélder Novais e Bastos

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

março, 2021

FMUP

Eu, Marta Dias Pereira da Costa, abaixo assinado, nº mecanográfico 201505906, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 9 / 3 / 2021

Assinatura conforme cartão de identificação:

Marta Dias Pereira da Costa

NOME

MARTA DIAS PEREIRA DA COSTA

NÚMERO DE ESTUDANTE

201505906

E-MAIL

marta.dias.10@hotmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Medicina Clínica - Pneumologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in surgical outcomes of lung cancer patients undergoing curative intent surgery

ORIENTADOR

Doutor Hélder Novais e Bastos

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 9/3/2021

Assinatura conforme cartão de identificação: Marta Dias Pereira da Costa

“Deus quer, o homem sonha, a obra nasce.”
Fernando Pessoa

Ao meu avô.

Review Article

Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in surgical outcomes of lung cancer patients undergoing curative intent surgery

O impacto da doença pulmonar obstrutiva crónica nos resultados pós-operatórios de doentes com cancro do pulmão submetidos a cirurgia de ressecção

Authors: Marta Costa¹, Hélder Novais Bastos^{1,2,3}

Affiliations: ¹ Faculty of Medicine, University of Porto, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal; ² Department of Pulmonology, Centro Hospitalar e Universitário São João, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal; ³ Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), University of Porto, Rua Alfredo Allen, 208, 4200- 136 Porto, Portugal

Corresponding Author:

Marta Dias Pereira da Costa
Faculty of Medicine, University of Porto, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal
marta.dias.10@hotmail.com
TEL: +351919878209

Short Title: Impact of COPD in surgical outcomes of lung cancer patients

Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in surgical outcomes of lung cancer patients undergoing curative intent surgery

Abstract

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and lung cancer are prevalent diseases worldwide that coexist in a significant number of patients, largely due to their common risk factors. The best treatment for lung cancer remains curative intent surgery, however concomitant COPD holds an additional challenge. The aim of this paper is to review the available literature on the outcomes that a COPD patient faces after surgery in terms of complications and survival, as well as the impact on their pulmonary function.

Methods: With the following query: COPD AND ("Lung Cancer" OR "Lung Neoplasm") AND ("Postoperative Complications" OR "Surgical Outcomes") we identified 282 articles on Pubmed and Scopus. After screening, 39 articles were included in the review.

Results/Discussion: The most common complications that a COPD patient faces after surgery are pneumonia, air leak, atrial fibrillation and atelectasis. Furthermore, survival rates of these patients may be diminished. Nevertheless, certain patients with emphysematous changes may experience an improvement of their pulmonary function after surgery, due to the volume reduction effect.

Conclusion: COPD carries worse outcomes to patients requiring lung cancer resection surgery. A careful selection of the eligible patients helps to achieve good results both in terms of complications and survival.

Keywords: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Lung Neoplasms; Postoperative Complications

Resumo

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e a neoplasia do pulmão são doenças extremamente prevalentes no mundo. Estas coexistem num elevado número de doentes, o que pode ser explicado pelos seus fatores de risco comuns. O melhor tratamento para o cancro do pulmão é a cirurgia de intenção curativa. No entanto, a DPOC é um desafio adicional no cuidado destes doentes. O objetivo deste artigo de revisão é mostrar quais as complicações a que um doente com DPOC está sujeito após cirurgia de ressecção, bem como avaliar as suas taxas de sobrevida. Por último procurou-se perceber também qual o impacto que a cirurgia pode ter na função pulmonar.

Métodos: Os seguintes termos de pesquisa identificaram 282 artigos nas bases de dados Pubmed e Scopus: COPD AND ("Lung Cancer" OR "Lung Neoplasm") AND ("Postoperative Complications" OR "Surgical Outcomes"). Após triagem dos mesmos, 39 artigos foram incluídos na revisão.

Resultados/Discussão: As principais complicações que podem surgir num doente com DPOC após cirurgia de ressecção pulmonar são pneumonia, fuga de ar, fibrilação auricular e atelectasia. Consequentemente, estes doentes estão sujeitos a maiores taxas de mortalidade. Ainda assim, certos doentes com alterações enfisematosas mais proeminentes podem experimentar melhorias ao nível da função pulmonar, devido ao efeito de redução de volume pulmonar.

Conclusão: Apesar de conferir pior prognóstico, um doente com DPOC pode obter bons resultados cirúrgicos se for feita uma cuidadosa seleção pre-operatória dos doentes candidatos a cirurgia.

Introduction

According to the Global Cancer Observatory, lung cancer was the 3rd leading cause of cancer worldwide in 2018 and the 4th in Portugal, only surpassed by breast and prostate cancer (and by colorectal cancer in Portugal). Yet it was responsible for 1.7 millions of deaths worldwide, being the 1st cause of death by cancer in the same year.[1]

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) coexists with lung cancer in a large number of patients. According to Sekine et al., approximately 1/3 of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) have other lung comorbidities like COPD.[2] In another article that number is even higher: it coexists in 50-70% of lung cancer patients.[3] COPD is, by itself, a serious public health issue, associated with high mortality tolls globally[4], and remains mostly underdiagnosed.[5, 6] In 2011, its prevalence in Lisbon was estimated to be as high as 14,2%, with a high level of underdiagnoses. [6]

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) guidelines [7] defines COPD as a progressive disease, characterized by a persistent airflow limitation caused by structural changes of the airways and lung parenchyma, including submucosal gland hypertrophy and goblet cell hyperplasia, small airway fibrosis and disruption of the alveolar-capillary pulmonary membrane. Tobacco smoking is a common risk factor for both COPD and lung cancer. Some studies propose an overlap or shared genetic effects in susceptibility between these diseases.[8-12] This idea is supported by a genetic variant in the $\alpha 5$ subunit of the nicotinic acetylcholine receptor gene, which is involved in smoking induced lung inflammation.[9, 10, 13, 14] However, COPD remains an independent risk factor for lung cancer.[15, 16] It was demonstrated that it carries an up to six-fold greater risk for lung cancer, after adjustments for smoking.[15, 17-19] Moreover, a significant proportion of COPD patients die from lung cancer.[20]

Although adenocarcinoma is the most frequent histological type of lung cancer, COPD is associated to the increase in squamous-cell lung carcinoma incidence.[21-23] Some proposed explanations are the overexpression of the protein AKR1B10 in the bronchial epithelium of COPD patients and in neoplastic cells of squamous cell carcinoma[24, 25] and the upregulation of $\alpha 5$ and $\beta 3$

subunit of the nicotinic acetylcholine receptor gene increasing acetylcholine levels.[26, 27]

Since the best treatment for lung cancer remains curative-intent surgery [16, 28-36], it is important to be aware of the impact that COPD can have in the surgical outcomes of patients. Proper risk stratification and patient selection for lung cancer surgery should be carefully done, through thoracic computed tomography (CT) scan, assessment of lung volumes and diffusing capacities or cardiopulmonary exercise testing.[7] Lung cancer management in COPD patients may be challenging because COPD can affect both the performance status and the fitness for surgery.[37] Indeed, several studies have shown that COPD patients have worse clinical outcomes after diagnosis and treatment of lung cancer.

The aim of this literature review is to put in evidence the complications that a COPD patient can face after a lung resection surgery, as well as the impact in terms of survival. In addition, this paper aims also to find positive aspects that lung surgery can have in the course of COPD. Finally, it shows some proposed cut-offs to assess the pre-operative risk of a patient, in order to improve the outcome and safety of lung cancer surgery in this group of patients.

Methods

The following query was used to search for candidate studies: COPD AND ("Lung Cancer" OR "Lung Neoplasm") AND ("Postoperative Complications" OR "Surgical Outcomes"). The search was made on 5/10/2020 in two databases (PubMed and Scopus).

The inclusion criteria were all articles that studied the impact of COPD in the surgical outcomes of lung cancer patients in terms of lung function, morbidity or survival. The exclusion criteria were (1) articles in other languages than Portuguese or English, (2) case-reports or (3) articles written before 1997 (date of publication of the first GOLD guideline).

The query identified 140 articles in PubMed and 142 articles in Scopus. In the screening phase, from the total of 282 articles, 77 were duplicated, 7 were excluded due to language, 6 were previous to 1997, 3 were case-reports, 2 were not available for full-text reading and 144 did not address the topic. In the inclusion phase, after full-text reading, 4 articles were excluded because they did not fit the question. The search strategy is summarized in Fig.1.

Results and discussion

Fitness assessment and selection of COPD patients for lung cancer resection surgery

Patient selection for surgery needs to be carefully done since lung cancer management in COPD patients is a major challenge, as this disease may affect performance status and fitness for surgery.[37] In Fig.2. we summarize the pulmonary function values used as cut-off for lung cancer resection surgery with curative intent. Patients that do not meet the safety criteria should undergo additional tests like cardiopulmonary exercise testing (CPET) or nuclear imaging studies, in order to maximize their chances of surgery.[38]

Suggested cut-offs in literature

An observational study examined the impact of COPD severity and time related changes in early outcomes after lung cancer resection. It studied 1222 patients and searched for an association between forced expiratory volume in one second (FEV1) and postoperative mortality and morbidity. It was demonstrated that a preoperative FEV1 below 60% is an independent risk factor for postoperative complications (OR=2.7, CI:1.3 to 6.6) and 30-day mortality (OR=1.9, CI: 1.2 to 3.9). The cut-off value of preoperative FEV1 of 60% has shown to have a good discriminatory power in predicting perioperative morbidity and mortality. [32]

A group of Portuguese researchers proposed a different cut-off to predict complications after lung cancer surgery in COPD patients. Instead of FEV1 they use the peak of oxygen uptake (VO_{2peak}) from cardiopulmonary exercise test as the parameter to assess surgical risk.[39] The test assesses the physiological reserve at maximal exertion mimicking the response to surgical stress or postoperative adverse events.[40] Through their observational study a cut-off point of 61% of VO_{2peak} [OR:5.1 (1.5;17.8), $p=0.010$] was achieved, below which there is significant increase in postoperative complications in COPD patients.[39]

Postoperative complications in COPD patients after lung cancer resection surgery

According to Roy et al., COPD patients have a higher rate of surgical morbidities of any kind [28]. This finding is consistent with previous literature and may be explained by advanced age, active smoking, limited ventilatory reserve, increased susceptibility to respiratory tract infection and the coexisting comorbidities (like coronary artery disease) in these patients. [41] An observational prospective study showed that this association is also reproduced in early-COPD patients. According to Kim. et al., patients with early COPD (FEV1 $\geq 70\%$) still have more complications after lung cancer surgery when compared to those with normal pulmonary function tests (30.1% vs 10.0%, $p < 0.001$). [21] This highlights the importance of a good stratification of patients prior to surgery. The following sections describe common complications that COPD patients face after resection of lung cancer.

1. Pneumonia

The postoperative complication reported more frequently in studies is pneumonia. In one retrospective observational study, after lung cancer resection, COPD patients had a 7% prevalence of pneumonia vs. 3.7% in non-COPD patients ($p = 0.0251$) [28]. According to Sekine et al., pneumonia was the most frequent complication in COPD patients with a prevalence of 15.4% that differed significantly from non-COPD patients ($p < 0.0001$). [22]

Another study, by Yamada et al., had even more significant results: the group patients with COPD had pneumonia in 15.2%, whereas the non-COPD group had pneumonia in 3.6% ($p < 0.0001$). This study had also another interesting finding: COPD patients had higher rates of bacterial colonization preoperatively (19.9% vs 10.5% of non-COPD patients) ($p = 0.0111$), and patients who had preoperative positive cultures were more likely to have postoperative pneumonia. [42] This leaves the hypothesis that preoperative bronchial bacterial examinations may be convenient.

Some risk factors that may explain the high incidence of postoperative pneumonia in COPD patients are: (1) a decreased FEV1, (2) a poor mucociliary

clearance due to chronic bronchitis, (3) a damaged local immune barrier with low tolerance against infections, (4) a decreased cough reflex or even (5) aspiration due to a diminished nasopharyngeal reflex. [42]

2. Recurrent air leak

The fragile lung parenchyma that features in COPD is more easily injured during surgical manipulation. In addition, with the increased expiratory resistance, it is more susceptible to prolonged air leak. It is generally indicated that chest tubes should be removed after pulmonary surgery when air leak is no longer detectable. [43] According to Pompili et al. after adjustments for the surgical approach, COPD was an independent risk factor for air leak recurrence in the regression analysis ($p = 0.02$, bootstrap frequency 83%).[43]

Furthermore in Bédard. et al.'s study, air leak lasting for more than 7 days post-operative was the second most frequent complication (only surpassed by pneumonia) following pulmonary anatomical segmentectomy by Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS)[44], with a significant risk among those with COPD (OR 2.54, 95% CI, 1.18–5.47) and >50 pack-year smoking history (OR 5.27, 95% CI, 1.68–16.55). In one study, air leak significantly prolonged hospital stay (13.7 vs 7.9 days, $p < 0.01$) and the only factor predicting air leak was COPD ($p = 0.047$).[45]

The incidence of air leak in COPD patients after lung resection surgery may vary between 13.3% and 38.1% in the most severe cases (patients with moderate-to-severe airflow limitation and emphysema).[21, 46] The air leak recurrences happened mostly within the first 24 hours after surgery,[43] so it might be a good option to postpone the removal of chest tubes for one day even in the absence of air leak in this period.

One explanation for the increased air leak in COPD patients is the presence of a residual pleural space after pulmonary resection, that happens mostly after left upper lobectomy.[47] As a matter of fact, F. Chen et al. found that the diaphragm of COPD patients does not elongate easily, and this is worse in moderate to severe patients.[48] They compared two groups of COPD patients, and found that left diaphragmatic dome length at two weeks after left upper

lobectomies was significantly smaller in patients with FEV1 <70% predicted than in those with FEV1 ≥70% predicted (p=0.007).

COPD is a major risk factor for bronchopleural fistula, the main cause of prolonged air leak, with an odds ratio of 2.03 (95%CI: 1.44-2.86; p<0.001) in one meta-analysis.[49] This complication after pulmonary resection has decreased in the last decades[50], but when it happens it carries high levels of mortality.[51] According to Algar et al. patients with bronchopleural fistula had a mortality rate of 30.8% vs 3.9% of other patients also submitted to pneumonectomy.

3. Atrial Fibrillation

Atrial fibrillation (AF) after pulmonary lobectomy occurs in between 6.4 and 12.6% of patients.[52] The main concern about AF is the formation of a thrombus (commonly in left appendage) that can embolize and cause strokes. A recent study demonstrated that COPD is an independent risk factor for postoperative atrial fibrillation (PAOF) [RR= 2.1 (95%CI: 1.031-4.279,) p= 0.0409], along with poor performance status, history of paroxysmal AF and intraoperative blood transfusion.[53] The authors explain this association with the hyperinflation and lung distension that COPD patients experience during and after surgery. This can lead to an increase in the stiffness of the fossa ovalis and decrease the compliance of the ventricles. Also hypoxia on exercise, to whom COPD patients are more susceptible to, can contribute to ventricular diastolic dysfunction.

Several other articles found an association between COPD and supraventricular tachycardia (STV), specially with AF.[2, 44, 54, 55] COPD patients with STV were also more likely to receive more medication.[2, 55]. According to Sekine et al., patients in the COPD group frequently needed a second line antiarrhythmic agent after an initial digoxin dose (66.7% vs 37.8% in non-COPD patients, p=0.003).

4. Atelectasis

An observational retrospective study of postoperative complications in lung cancer patients was only conducted in COPD patients and they realized that morbidity was mainly caused by atelectasis.[56] However, they did not find

statistical differences related to COPD severity. When comparing COPD patients with non-COPD patients, Sekine et al. found that atelectasis was present in 15.4% of COPD patients vs 5.4% in other patients ($p=0.01$).[2] Atelectasis was also the 3rd most frequent postoperative complication in Shin et al. study (prevalence of 13.9%) and, once again, patients with moderate-to-severe limitation and emphysema were the ones who developed more complications ($p<0.001$).[46]

5. Other complications

Some articles still report other complications that can happen after lung cancer resection surgery in COPD patients, like: respiratory failure or hypercapnia requiring prolonged ventilation or prolonged oxygen supplementation, acute respiratory distress syndrome (ARDS), or pneumothorax.[2, 5, 29, 31, 44, 57] Respiratory failure due to COPD exacerbation occurred in nearly 10% of patients in one study. [31] COPD exacerbations carry a high impact on health status, increasing rates of hospitalization, readmission, and disease progression. [7]

After pneumonectomy the insufflation of the remaining alveoli may therefore promote a herniation of lung to the contralateral cavity. Nevertheless, one article did not find a higher prevalence of lung herniation in COPD patients.[58]

Hospital length of stay in COPD patients after lung resection surgery

An observational retrospective study compared a group of 672 COPD patients with 454 controls that were all submitted to lung cancer resection. They found that the hospital stay after lung cancer resection was significantly longer in COPD patients (9.6 ± 10.4 days) compared to normal respiratory function patients (7.7 ± 8.8 days, $p=0.0012$). The same happened in the length of intensive care unit stay (3.0 ± 8.0 days for COPD patients vs 1.7 ± 3.2 in controls; $p=0.0054$).[28] These results are supported by previous data.[2, 16]

Post-surgical outcomes in COPD patients with lung cancer

1. Tumor recurrence

A retrospective study showed that COPD stage was associated with poor relapse free survival, mainly in the GOLD 2/3 group, when comparing similar pathological stages of tumor.[59] In the study by Sato et al. the disease free survival was also significantly worse in emphysema patients ($p < 0.001$).[55] In another study the same was verified ($p = 0.037$), which was consistent with COPD being a risk factor for tumor recurrence by multivariate analysis. [22]

Higher incidence of tumor recurrence may be attributable to the excessive inflammatory response that COPD patients experience.[60] Other explanation may be the presence of other concomitant comorbidities associated with systemic inflammation, like cachexia, cardiovascular disease, osteoporosis or diabetes.[61]

2. Survival rates

Most studies show that survival rates after lung cancer resection surgery are worst in COPD patients.[22, 46, 59, 62-64] Shibazaki et al. studied 404 patients who underwent VATS lung resection from which 133 had COPD (51 GOLD 1, 79 GOLD 2 and 3 GOLD 3) and realized that mortality rates were higher in COPD patients. The 5-year overall survival rates were 86.0% in the non-COPD group, 80.2% in GOLD 1 group and 71.1% in GOLD 2/3 group ($p = 0.0221$). However, COPD loses its impact in the multivariate analysis, being the Charlson comorbidity index and the pathological stage the only independent risk factors. [62]

Sekine et al. sought to determine the effect of COPD on long-term survival after lung cancer resection. Their results indicated an overall survival at 5 years statistically different between the COPD group (77.0%) and the non-COPD group (91.6%) of patients ($p < 0.0001$).[22] Previous works of this author showed similar results.[2, 57]

Sato et al. analyzed the effect of emphysema on the surgical outcomes of their patients. In this research, patients with emphysema had worse overall survivals (61.3%) when compared to non-emphysema patients (89.0%, $p < 0.001$).

Nakajima T et al. wanted as well to clarify the impact of severe COPD on long-term survival after surgical resection of lung cancer. In order to do that, they compared severe-COPD patients with all other COPD patients. The non-severe group was defined by a predicted FEV1 > 50% and was used as control. The results showed that 3/5 year survival rates were significantly worse in the severe-COPD group (46.9%/24.4%) compared to other patients (68.3%/58.6%) ($p < 0.0001$). [63]

Not only the long-term survival differed between the groups but the 30-day mortality was also statistically worse in severe-COPD patients compared to controls ($p < 0.0001$). All patients that died in the 30 days after surgery had interstitial pneumonia preoperatively and had bronchopleural fistula or pneumonia. Despite the complications and higher mortality that patients with severe COPD face, the authors considered that the rates of short-term complications and surgery related mortality have dramatically decreased, which makes the surgery a safe option for these patients if a good preoperative plan is followed.[63]

In another observational retrospective study, the 30 days mortality after surgery was significantly superior in the moderate to severe airflow limitation and emphysema group (9.5%) when compared to all other patients (2.7%, $p = 0.02$). However the same was not verified within 90 days after surgery.[46]

A group of researchers found that COPD was the main risk factor for readmission within 30 days of discharge after lung cancer resection. Since readmissions carry a 6 times increase in mortality within 90 days of lung cancer surgery (OR= 6.6; 14.4% readmitted patients vs 2.5% non-readmitted patients, $p < 0.001$), it becomes primordial to give maximum attention to COPD patients following surgery.[30]

Some articles did not find significant differences in survival between COPD and non-COPD patients.[28, 56, 65-68] They explain it with a strict and careful selection of patients, guided by lots of preoperatively tests according to protocols and guidelines. The investigations included spirometry volumes, measures of diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), lung perfusion scans, and cardiac tests like echocardiography (in order to detect an undiagnosed pulmonary hypertension).[68] According to them, this process allows for the offer of a safer surgery to many more patients with limited pulmonary function. [28, 68] By doing

this the risk of major complications after lung cancer resection may be predicted with more accuracy, allowing to diminish the mortality rates.

3. Improvements in lung function tests

After lung cancer resection surgery, certain patients with hyperinflated lung, particularly due to emphysematous changes, may benefit from lung volume reduction. [69] In a study by Subotic et al. the postoperative loss in FEV1 was significantly lower in COPD patients who underwent lobectomy for lung cancer compared with patients with normal lung function (11.88% vs 24.6%, $p < 0.05$). There were even 3 patients whose FEV1 significantly improved after surgery compared with preoperative FEV1 values. In other words, there was an improvement in the pulmonary function of these patients, which is explained by the lung volume reduction effect. [69] This may be particularly relevant in selected patients with upper-lobe emphysema. [7]

Also in an observational prospective study, the decrease of FEV1 after surgery was smaller in COPD ($-3.2\% \pm 12.8$) patients when compared to the control group ($-14.9\% \pm 5.2$) ($p = 0.001$). The results were even more interesting when they divided the COPD patients in two subgroups: (1) mild COPD and (2) severe COPD. In the mild group the decrease of FEV1 was -8.7 ± 6.0 whereas in the severe group an increase in FEV1 ($+3.8 \pm 15.6$, $p = 0.001$) was observed. These improvements on pulmonary function tests may be accompanied by less dyspnea and better quality of life after the surgery. [34, 70]

Conclusions

Many lung cancer patients undergoing curative intent surgery have an impairment in lung function and these patients can face more adverse surgical outcomes. COPD increases the risk of all type of complications after lung cancer resection surgery, being the most common pneumonia, air leak, atrial fibrillation and atelectasis. It also plays a role in tumor recurrence mainly due to the higher inflammatory environment it predisposes. Consequently, COPD increases hospital stays and leads to higher mortality rates.

Despite the worse prognosis a COPD patient faces, it is clear that if a careful selection of fit patients is done, it is possible to achieve better results and have minimal differences compared to normal pulmonary function patients. Surgery may even provide amelioration of COPD symptoms and the regain of pulmonary function.

Further investigation on preoperative approach should be done to guide clinicians on a better selection of patients fit for surgery in order to diminish postoperative complications and mortality associated to COPD, since it remains an underdiagnosed disease.

Furthermore it is primordial to improve not only the preoperative risk assessment but also the primary and secondary prevention. Tobacco smoking is the leading risk factor for both COPD and lung cancer so we should work harder on promoting smoking cessation and screening for risk patients.

References

1. Ferlay J, E.M., Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. 2018 [cited 2020 November]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Sekine, Y., et al., *COPD may increase the incidence of refractory supraventricular arrhythmias following pulmonary resection for non-small cell lung cancer*. *Chest*, 2001. **120**(6): p. 1783-90.
3. Longanathan RS, S.D., Shi W, et al., *Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer*. *Chest* 2006. **129**(5): p. 1305-1312.
4. World Health Organization. *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and Region, 2000-2016*. 2018 [cited 2020 November]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
5. Demiri, S., et al., *Postoperative outcomes of frequent exacerbator patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease after resection of Non-Small Cells Lung Cancer*. *Copd*, 2018. **15**(4): p. 361-368.
6. Bárbara, C., et al., *Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease*. *Pulmonology*, 2013. **19**(3): p. 96-105.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020 Report*. 2020 [cited 2020 November]; Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
8. Young, R.P., R. Hopkins, and T.E. Eaton, *Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes*. *Eur Respir J*, 2007. **30**(4): p. 616-22.
9. Young, R.P., et al., *Lung cancer gene associated with COPD: triple whammy or possible confounding effect?* *Eur Respir J*, 2008. **32**(5): p. 1158-64.
10. Gwilt, C.R., L.E. Donnelly, and D.F. Rogers, *The non-neuronal cholinergic system in the airways: an unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation?* *Pharmacol Ther*, 2007. **115**(2): p. 208-22.
11. Schwartz, A.G. and J.C. Ruckdeschel, *Familial lung cancer: genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173**(1): p. 16-22.
12. Brody, J.S. and A. Spira, *State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer*. *Proc Am Thorac Soc*, 2006. **3**(6): p. 535-7.
13. Hung, R.J., et al., *A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25*. *Nature*, 2008. **452**(7187): p. 633-7.
14. Amos, C.I., et al., *Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1*. *Nat Genet*, 2008. **40**(5): p. 616-22.
15. Young RP, H.R., Christmas T, et al., *COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history*. *Eur Respir J*, 2009. **3**(2): p. 380-386.

16. Choi, S. and J. Park, *Surgical outcomes and prognosis of non-small-cell lung cancer in patients with chronic lung diseases: a retrospective analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2020. **58**(2): p. 357-364.
17. Skillrud, D.M., K.P. Offord, and R.D. Miller, *Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study*. Ann Intern Med, 1986. **105**(4): p. 503-7.
18. Mannino, D.M., et al., *Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up*. Arch Intern Med, 2003. **163**(12): p. 1475-80.
19. Anthonisen, N.R., *Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials*. Am Rev Respir Dis, 1989. **140**(3 Pt 2): p. S95-9.
20. The Lung Health Study Research Group, *Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2000. **343**: p. 1902-1909.
21. Kim, E.S., et al., *Prevalence of and risk factors for postoperative pulmonary complications after lung cancer surgery in patients with early-stage COPD*. International Journal of COPD, 2016. **11**(1): p. 1317-1326.
22. Sekine, Y., et al., *Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Tumor Recurrence in Patients With Stage IA Lung Cancer After Complete Resection*. Annals of Thoracic Surgery, 2007. **84**(3): p. 946-950.
23. Sekine, Y., et al., *Severity of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship to lung cancer prognosis after surgical resection*. Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **61**(2): p. 124-30.
24. Fukumoto, S., et al., *Overexpression of the aldo-keto reductase family protein AKR1B10 is highly correlated with smokers' non-small cell lung carcinomas*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(5): p. 1776-85.
25. Pierrou, S., et al., *Expression of genes involved in oxidative stress responses in airway epithelial cells of smokers with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(6): p. 577-86.
26. Song, P. and E.R. Spindel, *Basic and clinical aspects of non-neuronal acetylcholine: expression of non-neuronal acetylcholine in lung cancer provides a new target for cancer therapy*. J Pharmacol Sci, 2008. **106**(2): p. 180-5.
27. Song, P., et al., *Activated cholinergic signaling provides a target in squamous cell lung carcinoma*. Cancer Res, 2008. **68**(12): p. 4693-700.
28. Roy, E., et al., *Lung cancer resection and postoperative outcomes in COPD: A single-center experience*. Chron Respir Dis, 2020. **17**: p. 1479973120925430.
29. Algar, F.J., et al., *Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. **23**(2): p. 201-8.
30. Hu, Y., et al., *Readmission after lung cancer resection is associated with a 6-fold increase in 90-day postoperative mortality*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **148**(5): p. 2261-2267.e1.
31. Leo, F., et al., *Postoperative exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Does it exist?* Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **33**(3): p. 424-9.
32. Licker, M.J., et al., *Operative Mortality and Respiratory Complications After Lung Resection for Cancer: Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Time Trends*. Annals of Thoracic Surgery, 2006. **81**(5): p. 1830-1837.

33. Rodrigues, F., et al., *Surgical risk evaluation of lung cancer in COPD patients - A cohort observational study*. Rev Port Pneumol (2006), 2016. **22**(5): p. 266-72.
34. Santambrogio, L., et al., *Pulmonary lobectomy for lung cancer: a prospective study to compare patients with forced expiratory volume in 1 s more or less than 80% of predicted*. Eur J Cardiothorac Surg, 2001. **20**(4): p. 684-7.
35. Schattenberg, T., et al., *Impact on pulmonary function after lobectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thoracic and Cardiovascular Surgeon, 2007. **55**(8): p. 500-504.
36. Wei, S., et al., *Outcomes of lobectomy on pulmonary function for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Thorac Cancer, 2020. **11**(7): p. 1784-1789.
37. Brunelli A, C.A., Bolliger CT, et al., *The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2009. **36**(1): p. 184-4.
38. Hardavella, G., et al., *Lung cancer surgery in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Surgical selection challenges and clinical outcomes*. Current Respiratory Medicine Reviews, 2019. **15**(2): p. 140-146.
39. Rodrigues, F., et al., *Surgical risk evaluation of lung cancer in COPD patients - A cohort observational study*. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition), 2016. **22**(5): p. 266-272.
40. Brunelli A, C.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: p. 17-41.
41. Brunelli A, K.A., Berger KI, et al., *Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e166S-e190S.
42. Yamada, Y., et al., *Trends of bacterial colonisation and the risk of postoperative pneumonia in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Eur J Cardiothorac Surg, 2010. **37**(4): p. 752-7.
43. Pompili, C., et al., *Recurrent air leak soon after pulmonary lobectomy: An analysis based on an electronic airflow evaluation*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2015. **49**(4): p. 1091-1094.
44. Bédard, B., et al., *Clinical outcome and risk factors for complications after pulmonary segmentectomy by video-assisted thoracoscopic surgery: Results of an initial experience*. Journal of Thoracic Disease, 2018. **10**(8): p. 5023-5029.
45. Stolz, A.J., et al., *Predictors of prolonged air leak following pulmonary lobectomy*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2005. **27**(2): p. 334-336.
46. Shin, S., et al., *Joint effect of airflow limitation and emphysema on postoperative outcomes in early-stage nonsmall cell lung cancer*. Eur Respir J, 2016. **48**(6): p. 1743-1750.
47. WI., B., *Natural history of residual air spaces after pulmonary resection*. . Chest Surg Clin North Am, 1996. **6**: p. 585-613.
48. Chen, F., et al., *Diaphragmatic elevation of a patient with chronic obstructive pulmonary disease after left upper lobectomy*. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2003. **2**(4): p. 688-691.

49. Li, S.J., et al., *A systematic review and meta-analysis-does chronic obstructive pulmonary disease predispose to bronchopleural fistula formation in patients undergoing lung cancer surgery?* Journal of Thoracic Disease, 2016. **8**(7): p. 1625-1638.
50. Asamura H, N.T., Tsuchiya R, et al., *Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations . Univariate and multivariate analysis of risk factors, management, and outcome.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. **104**: p. 1456-64.
51. Algar, F.J., et al., *Prediction of early bronchopleural fistula after pneumonectomy: A multivariate analysis.* Annals of Thoracic Surgery, 2001. **72**(5): p. 1662-1667.
52. Muranishi Y, S.M., Menju T et al., *Atrial fibrillation after lung cancer surgery: incidence, severity, and risk factors.* Surg Today, 2017. **47**: p. 252-258.
53. Ishibashi, H., et al., *Postoperative Atrial Fibrillation in Lung Cancer Lobectomy—Analysis of Risk Factors and Prognosis.* World Journal of Surgery, 2020.
54. Kavurmaci O, e.a., *Is the Risk of Postoperative Atrial Fibrillation Predictable in Patients Undergoing Surgery Due to Primary Lung Cancer?* Heart, Lung and Circulation, 2017.
55. Sato, S., et al., *The impact of emphysema on surgical outcomes of early-stage lung cancer: a retrospective study.* BMC Pulm Med, 2019. **19**(1): p. 73.
56. Iwasaki, A., et al., *Surgical treatment for lung cancer with COPD based on the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).* Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **53**(3): p. 162-7.
57. Sekine, Y., M. Behnia, and T. Fujisawa, *Impact of COPD on pulmonary complications and on long-term survival of patients undergoing surgery for NSCLC.* Lung Cancer, 2002. **37**(1): p. 95-101.
58. Fujimoto, T., et al., *Lung herniation as an anatomic consequence of pneumonectomy.* Thoracic and Cardiovascular Surgeon, 2002. **50**(5): p. 292-295.
59. Yoshida, Y., et al., *Worse Prognosis for Stage IA Lung Cancer Patients with Smoking History and More Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **21**(3): p. 194-200.
60. Punturieri A, S.E., Croxton TL, et al., *Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research.* J Natl Cancer Inst, 2009. **101**: p. 554-9.
61. Sin DD, A.N., Soriano JB, et al., *Mortality in COPD: Role of comorbidities.* Eur Respir J, 2006. **28**: p. 1245-57.
62. Shibasaki, T., et al., *Effect of comorbidities on long-term outcomes after thoracoscopic surgery for stage I non-small cell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Journal of Thoracic Disease, 2018. **10**(2): p. 909-919.
63. Nakajima, T., et al., *Long-term surgical outcome in patients with lung cancer and coexisting severe COPD.* Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **57**(6): p. 339-42.
64. Sato, S., et al., *Surgical Outcomes of Lung Cancer Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema and Those with Idiopathic Pulmonary Fibrosis without Emphysema.* Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **22**(4): p. 216-23.
65. Senbaklavaci, O., *Lobar lung resection in elderly patients with non-small cell lung carcinoma: Impact of chronic obstructive pulmonary disease on surgical outcome.* International Surgery, 2014. **99**(4): p. 319-324.

66. Stolz, A.J., et al., *Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: Predictors of early mortality and morbidity*. Acta Chirurgica Belgica, 2014. **114**(1): p. 25-30.
67. Mansour, Z., et al., *Risk Factors for Early Mortality and Morbidity After Pneumonectomy: A Reappraisal*. Annals of Thoracic Surgery, 2009. **88**(6): p. 1737-1743.
68. Solli, P., et al., *Impact of limited pulmonary function on the management of resectable lung cancer*. Lung Cancer, 2003. **41**(1): p. 71-79.
69. Subotic, D.R., et al., *Influence of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative lung function and complications in patients undergoing operations for primary non-small cell lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **134**(5): p. 1292-9.
70. Pompeo, E., et al., *Quality of life after tailored combined surgery for stage I non-small-cell lung cancer and severe emphysema*. Ann Thorac Surg, 2003. **76**(6): p. 1821-7.
71. Postmus, P.E., et al., *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2017. **28**(suppl_4): p. iv1-iv21.

Tables and Figures

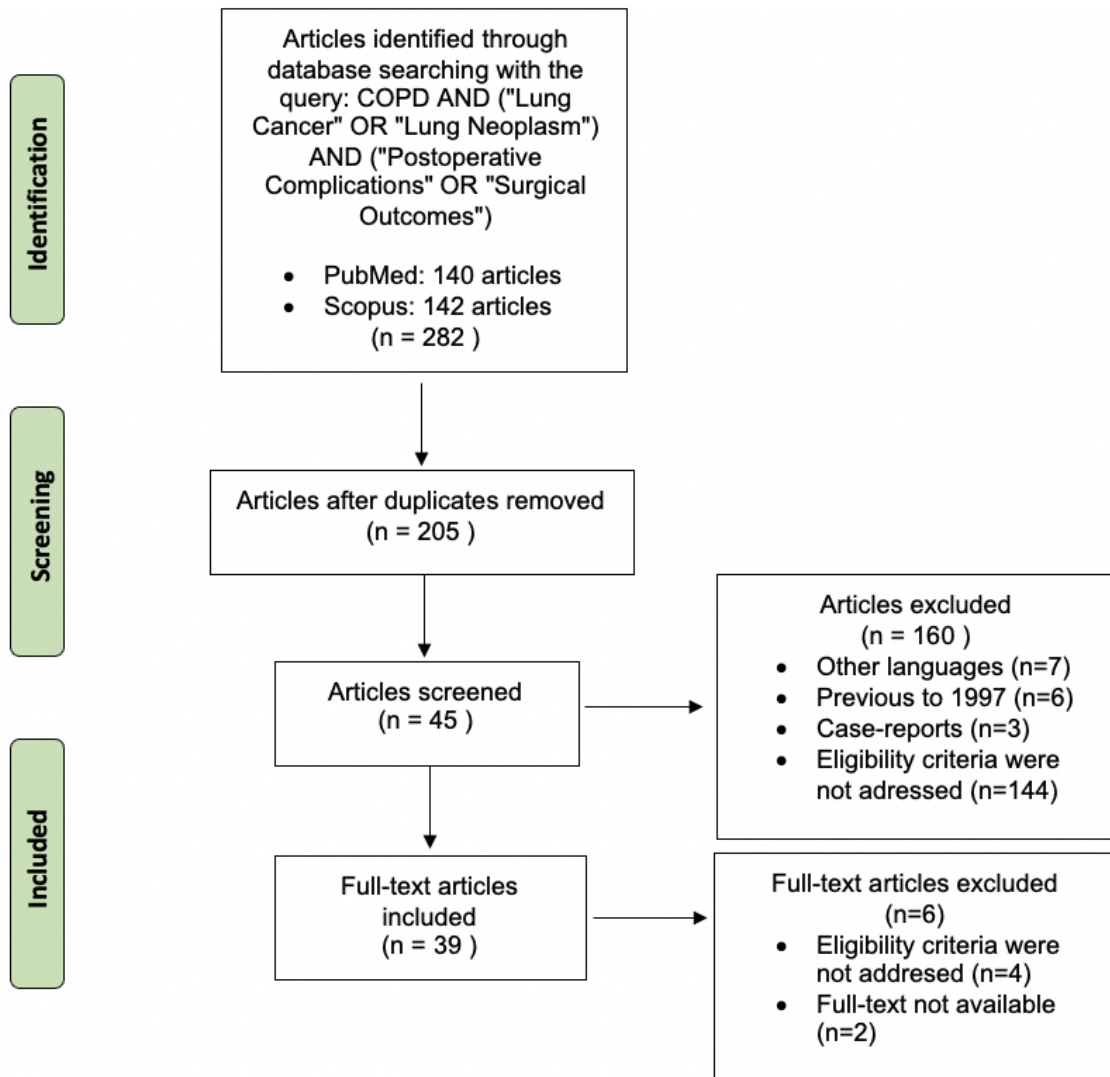


Figure 1: Flowchart of the literature searching strategy.

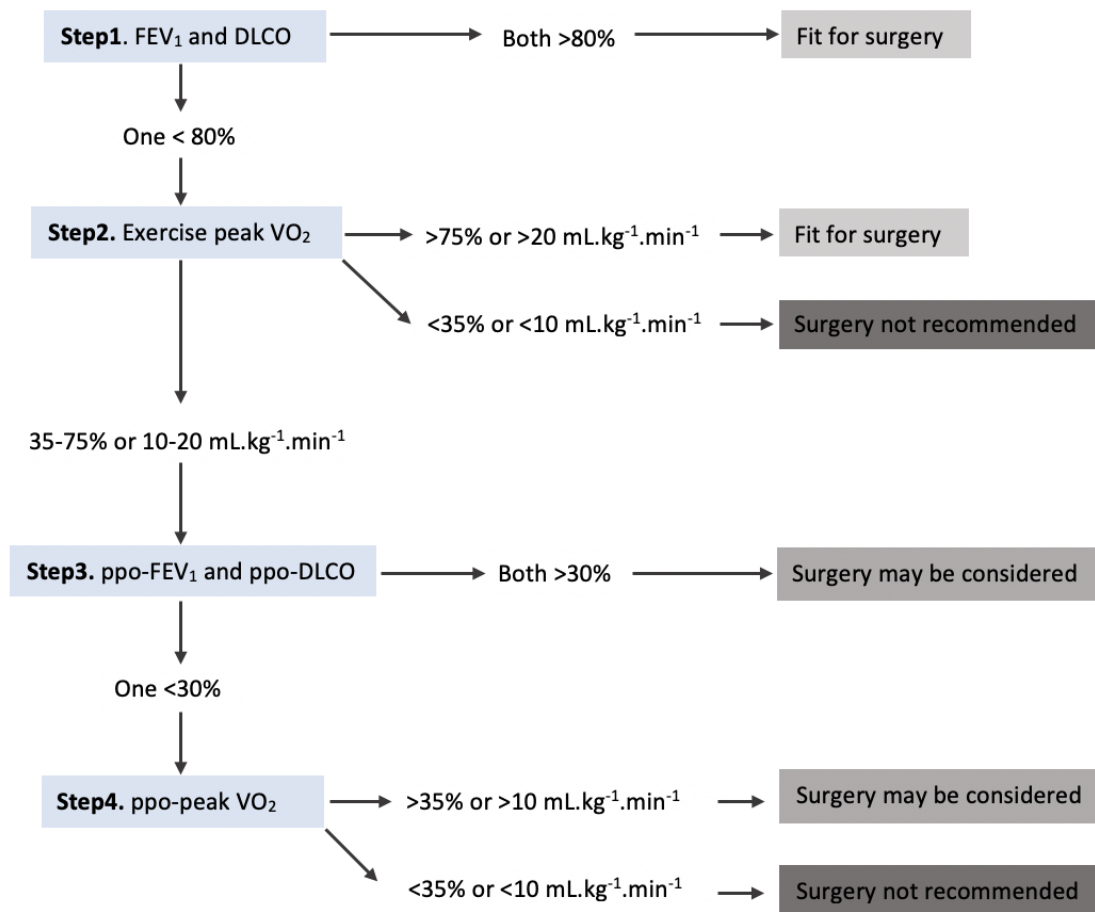


Figure 2: Pulmonary function values used as cut-off for lung cancer resection surgery with curative intent. **FEV1**- Forced expiratory volume in 1 second; **DLCO**- diffusing capacity for carbon monoxide; **ppo**- predicted postoperative. [adapted from Brunelli et al. (2009)[40], Postmus et al. (2017)[71], Hardavella et al. (2019)[38]]

Table 1: Main results of literature review.

Author	Year	Observational study	Conclusions
Postoperative complications in COPD patients after lung cancer resection surgery			
Roy et al.	2020	Retrospective	All surgical complications are increased even in early-COPD patients
Kim et al.	2016	Prospective	
Roy et al.	2020	Retrospective	Pneumonia is increased in COPD patients and is the most frequent complication reported in studies
Sekine et al.	2007	Retrospective	
Yamada et al.	2010	Retrospective	
Pompili et al.	2015	Prospective	Air leak is increased in COPD patients, being bronchopleural fistula the main cause
Bédat et al.	2018	Retrospective	
Shin et al.	2016	Retrospective	
Ishibashi et al.	2020	Retrospective	SVT is increased in COPD patients, specially Atrial Fibrillation. These patients are also prone to receive more medication
Sekine et al.	2001	Retrospective	
Bédat et al.	2018	Retrospective	
Kavurmaci et al.	2017	Retrospective	
Sato et al.	2019	Retrospective	
Sekine et al.	2001	Retrospective	Atelectasis is increased in COPD patients and is a frequent complication after surgery
Shin et al.	2016	Retrospective	
Hospital length of stay in COPD patients after lung resection surgery			
Roy et al.	2020	Retrospective	Hospital length of stay is increased in COPD patients
Hu et al.	2014	Retrospective	Readmissions are increased in COPD patients
Post-surgical outcomes in COPD patients with lung cancer			
Sekine et al.	2007	Retrospective	Tumor recurrence is increased in COPD patients and may be attributable to an higher inflammatory environment
Yoshida et al.	2015	Retrospective	
Shibazaki et al.	2018	Retrospective	5-year survival after lung resection surgery is decreased in COPD patients and it decreases with GOLD severity
Sekine et al.	2007	Retrospective	
Sato et al.	2019	Retrospective	
Nakajima et al.	2009	Retrospective	
Nakajima et al.	2009	Retrospective	30-day mortality after surgery is increased in COPD patients
Shin et al.	2016	Retrospective	
Subotic et al.	2007	Prospective	Post-operative FEV1 loss is decreased in COPD patients and may be explained with lung volume reduction effect
Santambrogio et al.	2001	Prospective	

COPD- Chronic Obstructive Pulmonary Disease, **SVT**- supraventricular tachycardia, **GOLD** – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, **FEV1**- Forced expiratory volume in 1 second.

Attachment files

Attachment 1. Reporting Guidelines

Scale for the Assessment of Narrative Review Articles – SANRA

Please rate the quality of the narrative review article in question, using categories 0–2 on the following scale. For each aspect of quality, please choose the option which best fits your evaluation, using categories 0 and 2 freely to imply general low and high quality. These are not intended to imply the worst or best imaginable quality.

1) Justification of the article's importance for the readership

- The importance is not justified. _____ 0
The importance is alluded to, but not explicitly justified. _____ 1
The importance is explicitly justified. _____ 2

2

2) Statement of concrete aims or formulation of questions

- No aims or questions are formulated. _____ 0
Aims are formulated generally but not concretely or in terms of clear questions. _____ 1
One or more concrete aims or questions are formulated. _____ 2

2

3) Description of the literature search

- The search strategy is not presented. _____ 0
The literature search is described briefly. _____ 1
The literature search is described in detail, including search terms and inclusion criteria. _____ 2

2

4) Referencing

- Key statements are not supported by references. _____ 0
The referencing of key statements is inconsistent. _____ 1
Key statements are supported by references. _____ 2

2

5) Scientific reasoning

(e.g., incorporation of appropriate evidence, such as RCTs in clinical medicine)

- The article's point is not based on appropriate arguments. _____ 0
Appropriate evidence is introduced selectively. _____ 1
Appropriate evidence is generally present. _____ 2

2

6) Appropriate presentation of data

(e.g., absolute vs relative risk; effect sizes without confidence intervals)

- Data are presented inadequately. _____ 0
Data are often not presented in the most appropriate way. _____ 1
Relevant outcome data are generally presented appropriately. _____ 2

2

Sumscore

12

Fig. 1 SANRA - Scale

SANRA – explanations and instructions

This scale is intended to help editors assess the quality of a narrative review article based on formal criteria accessible to the reader. It cannot cover other elements of editorial decision making such as degree of originality, topicality, conflicts of interest or the plausibility, correctness or completeness of the content itself. SANRA is an instrument for editors, authors, and reviewers evaluating individual manuscripts. It may also help editors to document average manuscript quality within their journal and researchers to document the manuscript quality, for example in peer review research. Using only three scoring options, 0, 1 and 2, SANRA is intended to provide a swift and pragmatic sum score for quality, for everyday use with real manuscripts, in a field where established quality standards have previously been lacking. It is not designed as an exact measurement of the quality of all theoretically possible manuscripts. For this reason, the extreme values (0 and 2) should be used relatively freely and not reserved only for perfect or hopeless articles.

We recommend that users test-rate a few manuscripts to familiarize themselves with the scale, before using it on the intended group of manuscripts. Ratings should assess the totality of a manuscript, including the abstract. The following comments clarify how each question is designed to be used.

Item 1 – Justification of the article's importance for the readership

Justification of importance for the readership must be seen in the context of each journal's readership.

Consider how well the manuscript outlines the clinical problem and highlights unanswered questions or evidence gaps – thoroughly (2), superficially (1), or not at all (0).

Item 2 – Statement of concrete/specific aims or formulation of questions

A good paper will propose one or more specific aims or questions which will be dealt with or topics which will be reviewed.

Please rate whether this has been done thoroughly and clearly (2), vaguely or unclearly (1), or not at all (0).

Item 3 – Description of the literature search

A convincing narrative review will be transparent about the sources of information on which the text is based. Please rate the degree to which you think this has been achieved. To achieve a rating of 2, it is not necessary to describe the literature search in as much detail as for a systematic review (searching multiple databases, including exact descriptions of search history, flowcharts, etc.), but it is necessary to specify search terms, and the types of literature included. A manuscript which only refers briefly to its literature search would score 1, while one not mentioning its methods would score 0.

Item 4 – Referencing

No manuscript references all statements. However, those that are essential for the arguments of the manuscript – “key statements” – should be backed by references in all or almost all cases. Exceptions could reasonably be made for rating purposes where a key statement has uncontroversial face-validity, such as “Diabetes is among the commonest causes of chronic morbidity worldwide.”

Please rate the completeness of referencing: for most or all relevant key statements (2), inconsistently (1), sporadically (0).

Item 5 – Scientific reasoning

The item describes the quality of the scientific point made. A convincing narrative review presents evidence for key arguments.

It should mention study design (randomized controlled trial, qualitative study, etc), and where available, levels of evidence.

Please rate whether you feel this has been done thoroughly (2), superficially (1), or hardly at all (0). Unlike item 6, which is concerned with the selection and presentation of concrete outcome data, this item relates to the use of evidence and of types of evidence in the manuscript's arguments.

Item 6 – Appropriate presentation of data:

This item describes the correct presentation of data central to the article's argument. Which data are considered relevant varies from field to field. In some areas relevant data would be absolute rather than relative risks or clinical versus surrogate or intermediate endpoints. These outcomes must be presented correctly. For example, it is appropriate that effect sizes are accompanied by confidence intervals. Please rate how far the paper achieves this – thoroughly (2), partially (1), or hardly at all (0). Unlike item 5, which relates to the use of evidence and of types of evidence in the manuscript's arguments, this item is concerned with the selection and presentation of concrete outcome data.

Fig. 2 SANRA—explanations and instructions document

- 1. Page 4 and 5:** “Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) coexists with lung cancer in a large number of patients.” “COPD is, by itself, a serious public health issue, associated with high mortality tolls globally[4], and remains mostly underdiagnosed”; “Since the best treatment for lung cancer remains curative-intent surgery[16, 28-36], it is important to be aware of the impact that COPD can have in the surgical outcomes of patients.”

- 2. Page 5:** “The aim of this literature review is to put in evidence the complications that a COPD patient can face after a lung resection surgery, as well as the impact in terms of survival. In addition, this article aims also to find positive aspects that lung surgery can have in the course of COPD.”

- 3. Page 6:** “The following query was used to screen for candidate studies: COPD AND ("Lung Cancer" OR "Lung Neoplasm") AND ("Postoperative Complications" OR "Surgical Outcomes"). The search was made at the date of 5/10/2020 in two databases (PubMed and Scopus). The inclusion criteria were all articles that studied the impact of COPD in the surgical outcomes of lung cancer patients in terms of lung function, morbidity or survival. The exclusion criteria were (1) articles in other languages than Portuguese or English, (2) case-reports or (3) articles written before 1997 (date of publication of the first GOLD guideline).”

- 4. Page 8:** “According to Roy et al., COPD patients have a higher rate of surgical morbidities of any kind [28]. This finding is consistent with previous literature and may be explained by advanced age, active smoking, limited ventilatory reserve, increased susceptibility to respiratory tract infection and the coexisting comorbidities (like coronary artery disease) in these patients. [41]”

- 5. Page 10:** “COPD is a major risk factor for bronchopleural fistula, the main cause of prolonged air leak, with an odds ratio of 2.03 (95%CI: 1.44-2.86; p<0.001) in one meta-analysis.[49]”; “An observational retrospective study

of postoperative complications in lung cancer patients was only conducted in COPD patients and they realized that morbidity was mainly caused by atelectasis.[56]”

6. Pages 10 and 13: “A recent study demonstrated that COPD is an independent risk factor for postoperative atrial fibrillation (PAOF) [RR= 2.1 (95%CI: 1.031-4.279,) p= 0.0409], along with poor performance status, history of paroxysmal AF and intraoperative blood transfusion.[53]”; “Since readmissions carry a 6 times increase in mortality within 90 days of lung cancer surgery (OR= 6.6; 14.4% readmitted patients vs 2.5% non-readmitted patients, p<0.001), it becomes primordial to give maximum attention to COPD patients following surgery.[30]”

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa

Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2016, 30 dezembro 2016

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afetam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A Acta Médica Portuguesa não cobra quaisquer taxas

relativamente ao processamento ou à submissão de artigos.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa, em 2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International

Committee of Medical Journal Editors” (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright* (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc).

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o carregamento na plataforma electrónica de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____

(ref. AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s)

Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc).

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá no prazo máximo de vinte dias, carregar na plataforma electrónica da Acta Médica Portuguesa uma versão revista do artigo, com as alterações inseridas destacadas com cor diferente, bem como um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes

da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação

fast-track, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o "AMA Manual of Style", 10th ed. e/ou "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, "Analisámos dados", e não "Os dados foram analisados". Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; "Os autores gostariam de agradecer". Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via "Submissão Online" da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo

b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)

c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho

d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

a) Título (sem autores)

b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referencias a figuras.

c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria

deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Referências.

A linha de autoria deste tipo de artigos não deverá exceder quatro autores. Outros contributos poderão ser reconhecidos no final do texto, sob o parágrafo “Agradecimentos”.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma

experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

Quaisquer tabelas submetidas que sejam mais longas/largas do que duas páginas A4 serão publicadas como Apêndice ao artigo.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis.¹⁴”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço.⁵⁻⁹

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula.^{12,15,18}

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: pági-

nas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.

Agradecimentos

Ao Doutor Hélder por ter acreditado em mim e me ter auxiliado neste desafio.

À minha família por ser o meu suporte.

A todos os meus amigos e à família 2 por me darem as melhores memórias desta jornada.

Ao João por ser o meu porto seguro.