

Artigo original

Avaliação Funcional Pulmonar na DPOC Pulmonary Function in COPD

Karen R. S. Azevedo¹

RESUMO

A avaliação da DPOC é fundamentada nos dados clínicos e nos testes de função pulmonar, que demonstram obstrução ao fluxo aéreo, predominantemente irreversível.

Diversos testes de função pulmonar são importantes no manejo terapêutico e na avaliação prognóstica dessa patologia. A espirometria é o primeiro teste funcional realizado e o mais importante na rotina da maioria dos pacientes. A medida da saturação de oxigênio, a mensuração de volumes estáticos e da capacidade de difusão e o teste de caminhada de seis minutos podem estar indicados nos pacientes mais sintomáticos. Outros testes de maior complexidade, como a pletismografia e a ergoespirometria, também podem estar indicados. A relevância clínica de estudos da função muscular e da mecânica pulmonar ainda não está definida.

A presente revisão descreve os testes funcionais mais importantes na prática clínica e evidências científicas recentes sobre a melhor forma de interpretá-los.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Enfisema; Testes de função respiratória.

ABSTRACT

The assessment of COPD is based on clinical findings and pulmonary function tests demonstrating airflow obstruction that is, in most cases, irreversible.

Various pulmonary function tests are important to the therapeutic management and prognostic evaluation of COPD. In the majority of patients, the first such test performed (and the most important) is spirometry. In COPD patients with greater symptom severity, the measurement of oxygen saturation, static volumes and diffusion capacity, as well as a six-minute walk test, can be indicated, as can other, more complex tests such as ergospirometry and plethysmography. The clinical relevance of studies of muscle function and respiratory mechanics has yet to be determined.

This review describes the major pulmonary functional tests used in clinical practice and recent scientific evidence regarding the interpretation of the results of those tests.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Emphysema; Respiratory function tests.

1. Laboratório de Fisiopatologia Pulmonar, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil. Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Karen Rosas Sodré Azevedo. Laboratório de Fisiopatologia Pulmonar, IDT-UFRJ. Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 3º andar, sala 03F91, Cidade Universitária, CEP: 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 2562-2536, Fax: 55 21 2562-2633. E-mail: Karensodre@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

A DPOC, considerada uma doença prevalente e evitável, é caracterizada pela obstrução persistente do fluxo aéreo, usualmente progressiva e associada à resposta inflamatória crônica das vias aéreas e do pulmão a partículas e gases nocivos (1).

Na presença de um quadro clínico compatível, a espirometria se faz necessária para o diagnóstico da DPOC, caracterizando-se por obstrução persistente a partir do valor da relação VEF_1/CVF após a broncodilatação < 70 . Este critério é simples, independe dos valores de referência, e é utilizado em numerosos ensaios clínicos em pacientes portadores de DPOC. A relação entre o VEF_1 e a capacidade vital lenta (CVL) também pode ser utilizada. O grau de reversibilidade, pela variação da medida do VEF_1 antes e depois do uso de broncodilatador, não é útil no diagnóstico. A espirometria é um teste funcional amplamente utilizado, e seus parâmetros, sobretudo o VEF_1 , apresentam boa reprodutibilidade (2).

ACHADOS GERAIS

O papel do uso da espirometria para o rastreamento da DPOC na população em geral é controverso. Não há evidências que o diagnóstico espirométrico, antes do aparecimento de sintomas, altere o manejo terapêutico ou a evolução da doença. Dessa forma, não se advoga o rastreamento pela espirometria (1,3).

A utilização de um valor fixo da relação VEF_1/CVF para o diagnóstico funcional da doença traz alguns inconvenientes. Hansen et al. compararam o diagnóstico de obstrução considerando a relação $VEF_1/CVF < 70$ com o critério recomendado pela última padronização internacional de função pulmonar: VEF_1/CVF abaixo do percentil 5 do valor previsto (4). Estudaram 5.960 adultos saudáveis e não fumantes e 3.497 fumantes, afro-americanos, hispânicos e brancos, com idades variando de 20 a 79 anos. Mostraram uma alta prevalência de diagnóstico inadequado de obstrução em pacientes na 7ª e 8ª décadas de vida e uma baixa identificação de obstrução em pacientes entre a 3ª e 5ª décadas. Os autores sugerem a utilização da relação VEF_1/CVF para a caracterização de obstrução, mas acham inadequado o uso de um limite fixo para todas as idades (5). Outros sugerem a utilização de limites inferiores da normalidade para a relação VEF_1/CVF para o diagnóstico de obstrução na DPOC (3,6). Segundo o programa da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), não há estudos suficientes comparando o diagnóstico clínico baseado nessas duas abordagens (2). Deve-se salientar que a utilização de um limite estatisticamente significativo (percentil 5) implica no uso de valores de referência, dificultando a interpretação da espirometria por médicos clínicos.

Na DPOC, o processo inflamatório é encontrado em toda a via aérea, mas hoje é conhecido que o comprometimento das pequenas vias aéreas representa

um importante papel na sua fisiopatologia. A relação VEF_1/CVF , no entanto, traz pouca informação sobre esse comprometimento, sendo o aumento do volume residual (VR) o parâmetro que mais se correlaciona com o grau de envolvimento distal das vias aéreas na DPOC. A redução da CV ou CVF, na ausência de medida dos volumes estáticos, pode ser um marcador da hiperinsuflação pulmonar. O envolvimento das pequenas vias aéreas tem sido sugerido como o responsável pela dispneia em pacientes com DPOC leve (7).

ESPIROMETRIA: GRAVIDADE E PROGNÓSTICO

Uma das formas de se avaliar a gravidade da DPOC é através da função pulmonar, utilizando-se a medida do VEF_1 após a broncodilatação. Estabeleceram-se pontos de cortes específicos para a graduação da obstrução, conforme se vê na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo na DPOC (baseado no VEF_1 pós-broncodilatador).

Em pacientes com relação $VEF_1/CVF < 0.70$:		
Estágio GOLD	Gravidade	VEF_1 pós-broncodilatador
1	Leve	$VEF_1 \geq 80\%$ do previsto
2	Moderada	$50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto
3	Grave	$30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto
4	Muito grave	$VEF_1 < 30\%$ do previsto

Fonte: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2).

Apesar da recomendação dessa forma de avaliação, existe uma fraca correlação entre o valor de VEF_1 e sintomas/qualidade de vida nesses pacientes (8). Já se demonstrou, no entanto, um risco aumentado de exacerbações, hospitalização e morte com a piora da obstrução (9).

VOLUMES ESTÁTICOS

Na respiração normal, a inspiração só se inicia após uma expiração plena, quando o nível respiratório é dito em repouso e a pressão do sistema respiratório é zero. Em pacientes com obstrução brônquica, o nível respiratório de repouso pode permanecer acima do nível normal por vários ciclos respiratórios devido ao fenômeno denominado aprisionamento aéreo. Nos pacientes com doença obstrutiva da via aérea, o fluxo expiratório encontra-se limitado na respiração espontânea, havendo o início da inspiração antes que a expiração anterior se complete. Isto faz com que a diferença de pressão no sistema respiratório não chegue à zero, levando a chamada pressão positiva intrínseca ao final da expiração (PEEPi) (10). O estudo da hiperinsuflação dinâmica (HD), que começou com a observação da presença de PEEPi em pacientes com DPOC submetidos à ventilação mecânica, mostrou que ela também era verificada na respiração espontânea (10,11).

O aprisionamento aéreo ocorre tanto pela obstrução como pela compressão dinâmica das vias aéreas, que ocorre por perda do suporte elástico e pela

diminuição da força de retração elástica. As diferenças entre CV e CVF que ocorrem em pacientes com obstrução das vias aéreas são indicadores da compressão dinâmica.

Os pacientes com DPOC apresentam aprisionamento aéreo, caracterizado pela elevação da relação entre o VR e a CPT. Com a progressão da obstrução e do aprisionamento aéreo pode surgir a hiperinsuflação estática (aumento da CPT) e a redução da CV e da capacidade inspiratória (CI). Na DPOC, a CI é melhor preditora de sintomas, qualidade de vida e capacidade de exercício, do que a espirometria forçada (12). Foi demonstrado também que a relação CI/CPT é uma boa e independente preditora de mortalidade, sendo superior ao VEF_1 (13). O uso da relação CI/CPT pressupõe a medida da CPT pela pletismografia.

O VR e a capacidade residual funcional (CRF) se elevam proporcionalmente ao grau de obstrução, enquanto a CPT, dependente da força de retração elástica, não se correlaciona com a obstrução.

As alterações nos volumes estáticos são idealmente documentadas através da pletismografia, e de uma forma menos precisa, sobretudo em pacientes com obstrução grave, com a medida pela técnica de diluição do hélio em circuito espirométrico fechado (2,14).

Apesar de tradicionalmente a pletismografia ser considerada o padrão ouro para a medida dos volumes estáticos em pacientes obstrutivos, a sua superioridade,

sobretudo em pacientes com obstrução mais grave, pode ser questionada. O'Donnell et al. (15) mediram a CPT utilizando a pletismografia e a técnica de diluição do hélio em 132 pacientes com e sem obstrução e a compararam com a medida da CPT por tomografia computadorizada (TC). Observaram uma diferença maior que 1 L no grupo dos pacientes com $VEF_1 < 30\%$ do teórico. Não houve diferença entre a medida da CPT pela técnica com hélio e pela TC. O trabalho sugere que, em pacientes com obstrução grave, a medida pela pletismografia superestima o valor da CPT.

HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA

A limitação ao fluxo aéreo expiratório, frente à redução do tempo expiratório que ocorre durante o exercício, leva à piora progressiva do aprisionamento aéreo e ao aumento do volume pulmonar expiratório final (VPEF). Na HD, ocorre o deslocamento da CRF em direção a CPT. Em baixas demandas de ventilação, como ocorre nos exercícios mais leves, essa estratégia determina um aumento da força da musculatura inspiratória e um maior fluxo expiratório. Em exercícios mais intensos, a CRF se aproxima muito da CPT, e a musculatura inspiratória não é mais capaz de gerar um ganho proporcional de volume, porque se encontra numa porção menos complacente do sistema respiratório (Figura 1). A consequência clínica é a interrupção do exercício por dispneia intensa (16).

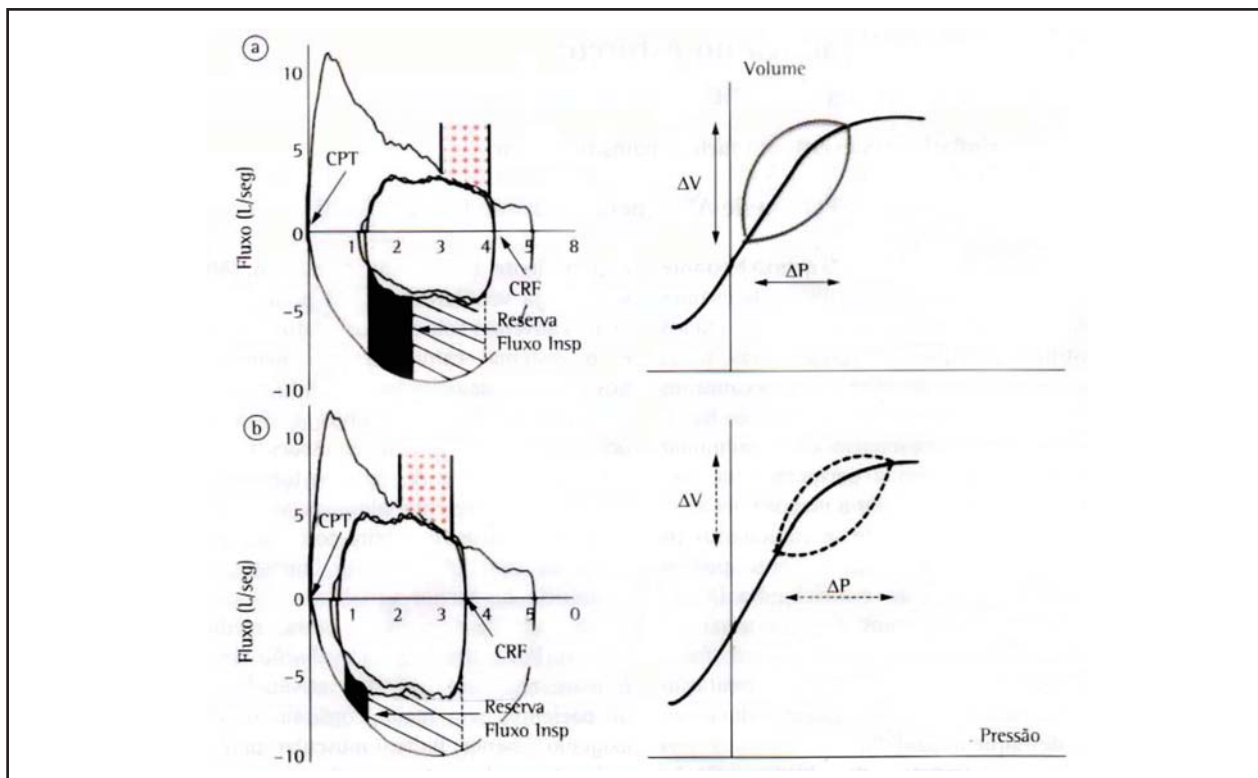


Figura 1 - Na condição a, paciente com DPOC com baixa demanda ventilatória. Na condição b, paciente com DPOC em alta demanda ventilatória com deslocamento da capacidade residual funcional (CRF) em direção a capacidade pulmonar total (CPT), aonde um maior gradiente de pressão gera pequeno ganho de volume.

Fonte: Albuquerque & Baldi (16).

Callens et al. (17) analisaram a presença de HD em 50 pacientes com DPOC através de medidas de CI antes e ao final do teste de caminhada de seis minutos (TC6) e demonstraram correlação desta variação com a variação da CI na ergoespirometria. Por outro lado, a variação da CI (antes e depois do TC6) não se correlacionou com a distância total percorrida (DTC6).

Em 2010, Hannink et al. (18) utilizaram a variação da CI durante e ao final de atividades rotineiras em 32 pacientes com DPOC, e encontraram HD frequente, independentemente do estágio GOLD. A variação do VPEF apresentou uma correlação inversa com a hiperinsuflação estática. O volume de reserva inspiratório durante a atividade diária apresentou uma correlação com o grau de obstrução.

Cordoni et al. (19), estudando 30 pacientes com DPOC moderada e grave com medidas seriadas de CI durante um teste de exercício com esteira encontraram uma prevalência de HD em 63% dos pacientes.

CAPACIDADE DE DIFUSÃO

Na presença de obstrução, a medida da difusão alterada sugere o diagnóstico de enfisema, na medida em que esse teste habitualmente se encontra normal nos pacientes com asma e naqueles com DPOC com predominância do padrão clínico de bronquite crônica. Nos pacientes com asma, a medida da difusão pode estar elevada. No enfisema, o comprometimento da capacidade de difusão se correlaciona com a severidade da obstrução das vias aéreas, da capacidade de exercício e com o escore na TC. Essa correlação provavelmente reflete a perda da área de superfície de troca e da perda do leito capilar pulmonar. Esse teste pode ser útil também naqueles pacientes com dispneia significativa e alterações obstrutivas discretas (14,20).

A importância clínica da medida da difusão no diagnóstico de DPOC é limitada porque aqueles com predomínio de bronquite crônica poderão ter valores normais, independentemente do grau de obstrução.

TROCAS GASOSAS

Com a evolução da doença, o paciente com DPOC pode evoluir inicialmente com hipoxemia leve ou moderada e, numa fase mais tardia, com hipoxemia grave e hipercapnia. A avaliação inicial deve ser feita por oximetria e está indicada nos pacientes com valor de $VEF_1 < 35\%$ do teórico, sinais de falência respiratória ou falência cardíaca direita. Em pacientes com $SpO_2 < 92\%$, deve-se complementar com a hemogasometria arterial (2). O principal mecanismo da hipoxemia são as alterações na relação ventilação-perfusão das unidades ventilatórias. Os distúrbios nas trocas gasosas pioram nas exacerbações agudas e podem piorar durante o exercício e o sono (20). A redução no *drive* ventilatório associado ao aumento do trabalho respiratório leva a diminuição da ventilação e consequente hipercapnia (1).

TESTES DE EXERCÍCIO

Medidas objetivas de exercício são importantes para avaliar o status clínico e para prever o prognóstico. Enquanto os testes de caminhada são úteis para avaliar a habilidade nas atividades diárias e os efeitos de intervenções terapêuticas, a ergoespirometria pode identificar mecanismos de limitação ao exercício, estabelecendo diagnósticos de condições coexistentes (2,6).

Teste de caminhada de seis minutos

O TC6 tem sido estudado com resultados positivos nos pacientes com DPOC. Tem sido demonstrada uma boa correlação entre a distância total percorrida no TC6 (DTC6) e escores de dispneia/gravidade da doença (21).

O TC6 fornece indicativos da capacidade funcional (DTC6), das alterações nas trocas gasosas (SpO_2), da resposta cardiovascular (frequência cardíaca) e do estresse sensorial (escores de dispneia e fadiga). Como os valores teóricos existentes apresentam baixos coeficientes de determinações, o efeito positivo de uma determinada intervenção é mais bem avaliado pela comparação dos valores encontrados com um teste basal (22).

Ergoespirometria

A capacidade de exercício, através da medida do consumo máximo de oxigênio, dá informações quanto ao prognóstico em pacientes com DPOC, na medida em que pode prever o risco de mortalidade. O achado típico da ergoespirometria é o aumento da relação entre a ventilação minuto e a produção de gás carbônico, que reflete relações de ventilação-perfusão elevadas. Ocorre um aumento da produção do gás carbônico e do consumo do oxigênio sem o aumento correspondente da ventilação minuto (2,23).

A limitação do exercício decorre do aumento da demanda ventilatória associada à diminuição da capacidade ventilatória. O paciente com DPOC atinge a capacidade respiratória máxima (respiração próxima à ventilação voluntária máxima) com níveis baixos de exercício. Durante o exercício, ocorre a piora no aprisionamento aéreo e, conseqüentemente, aumento do VPEF e diminuição da CI. Variáveis graus de hipoxemia podem ocorrer, sendo a hipercapnia menos comum (23).

As anormalidades da ergoespirometria decorrem não só das alterações ventilatórias, como também da resposta cardiovascular e da função muscular periférica.

A resposta cardiovascular pode ser inadequada, pela limitação do leito vascular recrutável, predispondo a aumentos exagerados nos níveis de pressão da artéria pulmonar e baixo débito cardíaco. Em um estudo com pacientes em estágios GOLD 3 e 4 submetidos a testes de exercício, observou-se um comprometimento hemodinâmico através da medida do pulso de oxigênio. A redução no pulso de oxigênio no pico do exercício esteve sempre presente nos pacientes com relação CI/CPT $> 25\%$ (24).

As alterações na massa e força muscular são intrínsecas da DPOC (23).

AValiação DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

Os critérios mais usados para a avaliação da prova broncodilatadora têm sido os sugeridos no consenso da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* de 2005, que exige um aumento da CV ou CVF e do $VEF_1 \geq 12\%$ e ≥ 200 mL em relação ao valor basal (4).

A reversibilidade da obstrução nos pacientes com DPOC é muito variável. Um estudo, analisando a resposta na DPOC moderada e grave com tiotrópio e salbutamol, verificou uma resposta positiva (usando os critérios descritos acima) em 53,9% do grupo, assim como demonstrou que a proporção de resposta isolada na CVF foi maior no grupo com obstrução mais acentuada (25). Por outro lado, em função da fraca correlação da resposta do VEF_1 ao broncodilatador e a melhora da tolerância ao exercício, parâmetros adicionais de resposta vêm sendo estudados (18).

A broncodilatação se correlaciona com a diminuição da hiperinsuflação, que permite melhora na relação estiramento-tensão muscular. A contribuição das medidas de hiperinsuflação e da HD na explicação de sintomas, como a dispneia, mostra que a tradicional dependência do VEF_1 como única medida da mecânica respiratória não é mais aceita (4).

Para a variação de CI, não foi estabelecido, na última padronização de 2005, um critério definidor de resposta positiva após o uso de broncodilatador.

Da mesma forma, não existem critérios padronizados para a variação dos volumes estáticos após uma prova broncodilatadora. Newton et al., analisando 957 pacientes obstrutivos, consideraram uma queda $\geq 20\%$ no valor teórico do VR como uma resposta significativa ao broncodilatador, o que correspondeu a uma queda em torno de 300-500 mL na maioria dos pacientes (26).

Hartman et al. estudaram a magnitude de variação considerada minimamente importante no VR em pacientes com enfisema grave submetidos à redução de volume pulmonar via broncoscopia (27). A variação minimamente importante foi de -310 L a -430 L e, em variação percentual, de $-6,1\%$ a $-8,6\%$.

REFERÊNCIAS

1. Goldcopd.org [homepage on the Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Chapter 1: Definition and Overview [Revised 2011]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
2. Goldcopd.org [homepage on the Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Chapter 2: Diagnosis and Assessment [Revised 2011]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
3. Calverley P. Fulfilling the promise of primary care spirometry. *Eur Respir J.* 2008;31(1):8-10.
4. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung

Um aumento ≥ 54 m na DTC6 após uma intervenção tem sido considerado significativo quando comparado com uma medida inicial (28); porém, em pacientes com DPOC moderada ou grave, uma melhora de 35 m na DTC6 pode ser significativa (29).

TESTES DE AValiação DA FUNÇÃO MUSCULAR

Pode-se medir a força dos músculos inspiratórios pela $Pl_{m\acute{a}x}$ e a *endurance* do músculo inspiratório. Essa última medida, apesar de possivelmente mais relevante na avaliação do impacto do treinamento muscular, é menos usada.

Outro teste menos estudado é a eletromiografia do diafragma (EMGdi). É realizada em repouso, normalizada como um percentual da EMGdi individual máxima (EMGdi máxima durante a inspiração até a CPT), e expressa como $EMGdi\%m\acute{a}x$. Um estudo realizado em pacientes com DPOC demonstrou uma marcada elevação do $EMGdi\%m\acute{a}x$ em repouso em relação ao grupo controle e uma correlação negativa desse parâmetro com VEF_1 e CV (30). A relevância clínica desse teste funcional ainda não está estabelecida.

MECÂNICA PULMONAR

A limitação ao fluxo aéreo é a maior consequência da DPOC e promove a HD. Pode ser mensurada pela técnica de oscilação forçada, que tem a vantagem de ser não invasiva e ser esforço independente. No entanto, sua utilidade no acompanhamento da DPOC ainda não está definida (6).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os testes de função pulmonar são fundamentais para o diagnóstico, sendo também importantes ferramentas para o acompanhamento dos pacientes portadores de DPOC. Descrevemos os principais testes e sua aplicabilidade e validação clínica. A espirometria é um método bastante útil e acessível, mas a complementação com outros testes está indicada nos pacientes mais sintomáticos. A avaliação funcional mais complexa deve ser realizada em centros de referências em casos específicos.

- function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68.
5. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV_1/FVC ratio below the fifth percentile, not $< 70\%$. *Chest.* 2007;131(2):349-55.
6. Bourdin A, Burgel PR, Chanez P, Garcia G, Perez T, Roche N. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):198-212.
7. BURGEL, P-R, Bourdin, A, Chanez, P, Chabot, F, Chaouat, A, et al. Update on the roles of distal airways in COPD. *Eur Respir Rev.* 2011;20(119):7-22.
8. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD

- Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-54.
9. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res.* 2009;10:59.
 10. Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J.* 2005;25(1):186-99.
 11. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(1):166-70.
 12. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med.* 2006;119(10 Suppl 1):21-31.
 13. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):591-7.
 14. Hegewald MJ, Crapo RO. Pulmonary Function Testing. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JE, et al., editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 5th ed: Saunders; 2010. p. 522-53
 15. O'Donnell CR, Bankier AA, Stiebellehner L, Reilly JJ, Brown R, Loring SH. Comparison of plethysmographic and helium dilution lung volumes: which is best for COPD? *Chest.* 2010;137(5):1108-15.
 16. Albuquerque AL, Baldi BG. Hiperinsuflação dinâmica no esforço: ainda muito a ser esclarecido. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):1-3.
 17. Callens E, Graba S, Gillet-Juvin K, Essalhi M, Bidaud-Chevalier B, Peiffer C, et al. Measurement of dynamic hyperinflation after a 6-minute walk test in patients with COPD. *Chest.* 2009;136(6):1466-72.
 18. Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Dynamic hyperinflation during daily activities: does COPD global initiative for chronic obstructive lung disease stage matter? *Chest.* 2010;137(5):1116-21.
 19. Cordoni PK, Berton DC, Squassoni SD, Scuarcialupi ME, Neder JA, Fiss E. Dynamic hyperinflation during treadmill exercise testing in patients with moderate to severe COPD. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):13-23.
 20. Shapiro SD, Rielly J, Rennard SI. Chronic Bronchitis and Emphysema. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JE, et al., editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 5th ed: Saunders; 2010. p. 919-67
 21. Freitas CG, Pereira CA, Viegas CA. Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):389-96.
 22. Neder JA. Teste de caminhada de seis minutos na doença respiratória crônica. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):1-3.
 23. Sietsema KE. Clinical Exercise Testing. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JE, et al., editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 5th ed: Saunders; 2010. p. 554-77
 24. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Diaz H, Celli BR, et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1275-82.
 25. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(4):742-50.
 26. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest.* 2002;121(4):1042-50.
 27. Hartman JE, Ten Hacken NH, Klooster K, Boezen HM, de Greef MH, Slebos DJ. The minimal important difference for residual volume in patients with severe emphysema. *Eur Respir J.* 2012;40(5):1137-41.
 28. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
 29. Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schunemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(3):637-43.
 30. Jolley CJ, Luo YM, Steier J, Reilly C, Seymour J, Lunt A, et al. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(2):289-97.